

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., професор, І.І. Шаргород, к.м.н., Харківська медична академія післядипломного образования

Кислотозависимые заболевания и современная фармакотерапия

Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) занимают значительную долю среди болезней органов пищеварения. Широкая распространенность КЗЗ среди населения всех стран (40-50%), частое развитие серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации, обуславливают актуальность данной проблемы.

В настоящее время к группе КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированные и не ассоциированные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), функциональную диспепсию (ФД), НПВП-гастропатии – гастро- и дуоденопатии, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также симптоматические эндокринные язвы (синдром Золлингера-Эллисона, язвы при гиперпаратиреозе). КЗЗ объединяет общее патогенетическое звено – кислотная агрессия желудочного сока, и в основе их лечения лежит антисекреторная терапия.

Секреция соляной кислоты (HCl) париетальными клетками слизистой оболочки (СО) желудка обусловлена трансмембранным переносом протонов, который осуществляется при помощи протонного насоса – H^+/K^+ -зависимой АТФазы.

Перемещение протонной помпы связано с повышением цитоплазматической концентрации Ca^{2+} , уровня ЦАМФ, обусловленной возбуждением рецепторного аппарата клетки. Блокирование помпы полностью выключает секреторный процесс в париетальной клетке.

В регуляции работы протонной помпы участвуют три вида рецепторов – ацетилхолиновые, гастриновые и гистаминовые. В настоящее время выделяют пять типов мускариновых рецепторов, два из которых участвуют в секреции HCl: M_1 -холинорецепторы, локализованные в нервных сплетениях желудка, и M_3 – на наружной мембране париетальной клетки. Возбуждение этих рецепторов стимулирует кислотообразование.

В регуляции желудочного кислотообразования задействованы центральные и периферические механизмы. В центральной регуляции желудочной секреции участвуют два медиатора – ацетилхолин и гистамин и три типа рецепторов – M_1 и M_3 -холинергические и H_2 -гистаминовые.

Доказана роль в регуляции кислотообразования *H. pylori*. Постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности *H. pylori* вызывает непрерывное защелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина, что приводит к гиперсекреции гастрина, постоянной стимуляции обкладочных клеток и гиперпродукции HCl, вместе с тем ряд штаммов *H. pylori* выделяют цитотоксины, повреждающие СО.

Исходя из общего патогенетического механизма (повреждающее действие HCl на СО верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний играют антисекреторные препараты, антациды и прокинетики.

Основной целью терапии КЗЗ является снижение факторов агрессии (продукция HCl, пепсина) и повышение защитных свойств СО верхних отделов пищеварительного тракта. Степень и продолжительность повышения значений pH являются прогностическими факторами при заболеваниях, связанных с избыточной продукцией кислоты. Так, оптимальное условие для заживления язвы ДПК – поддержание $pH > 3$ в течение 18 ч в сутки, для лечения рефлюкс-эзофагита –

$pH > 4$, для эрадикации инфекции *H. pylori* – $pH > 5$.

Препаратом выбора при КЗЗ является ингибитор протонной помпы (ИПП). ИПП – это производные бензимидазола. К ним относятся эзомепразол, являющийся S-изомером омепразола, пантопразол, омепразол, рабепразол.

Препараты отличаются друг от друга структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия всех ИПП одинаков, различия относятся в основном к фармакокинетики и фармакодинамике.

После приема внутрь всасывание ИПП происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны), и препарат попадает в кровоток. Он транспортируется к месту действия – париетальной клетке СО желудка – и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там происходит их протонирование и превращение в активную форму – сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Выделение протона в просвет желудка не прекращается до тех пор, пока не будет синтезирована новая молекула H^+/K^+ -АТФазы. ИПП контролируют интрагастральный pH, что доказано многочисленными исследованиями с 24-часовой внутрижелудочной pH-метрией.

После всасывания в тонкой кишке любой ИПП попадает в печень, где осуществляется метаболизм «первого прохождения» двумя изоферментами системы цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP3A4.

В связи с открытием Уорреном и Маршаллом в 1983 г. микроорганизма *H. pylori* изменились подходы к лечению язвенной болезни, а затем и других заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихтский консенсус IV, 2011) ИПП являются обязательными компонентами схем эрадикационной терапии и первой («тройная» схема – ИПП + 2 антибактериальных препарата), и второй линии («квадротерапия» – ИПП с двумя антибактериальными препаратами в сочетании с препаратом висмута).

Антацидные препараты при КЗЗ не влияют на продукцию HCl, они адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин (участвующие в повреждении СО желудка и пищевода); обладают протекторным эффектом, связанным со стимуляцией синтеза простагландинов; обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать

его в области язвенного дефекта, стимулируя локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез, что приводит к удлинению периода ремиссии.

Все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся.

Всасывающиеся антациды обладают феноменом «рикошета», т.е. стимулируют желудочную секрецию, поэтому их не назначают при КЗЗ.

У невсасывающихся антацидов большая буферная (нейтрализующая) емкость. Продолжительность их действия достигает трех часов. Они подразделяются на четыре группы:

1. Алюминиево-магниевый-гидроксидный антацид (Риопан 800, Риопан 1600).
2. Алюминиевая соль фосфорной кислоты.
3. Алюминиево-магниевые антациды.
4. Алюминиево-магниевые препараты с добавлением алгината.

На фармацевтическом рынке Украины появился новый антацид магалдрат (Риопан). Магалдрат, активное действующее вещество Риопана, является комплексом гидратов гидроксидов магния и алюминия. Он состоит из решетчатой структуры с положительными заряженными слоями $Mg(OH)_2/Al^+(OH)_2$ и водными, отрицательно заряженным промежуточными слоями SO_4^{2-} и OH^- . Протоны мигрируют между этими слоями, где их нейтрализуют гидроксильные группы; 800 мг магалдрата нейтрализует около 18-25 мЭкв соляной кислоты. Его безопасность и эффективность были доказаны во многих клинических испытаниях.

В 22 исследованиях, изучавших фармакологические свойства Риопана, принимали участие более 350 человек. Результаты исследований демонстрируют, что Риопан обладает кислотонейтрализующей и буферной активностью при однократном, повторном и постоянном приеме. Магалдрат *in vitro* сравнивали с антацидами, содержащими гидроксиды магния и алюминия, было доказано превосходство кислотонейтрализующей эффективности его *in vivo*. Риопан поддерживает уровень желудочного pH в терапевтически благоприятном диапазоне – от 3 до 5, тем самым ингибируя активность пепсина. Значительное увеличение внутрижелудочного pH происходит в течение нескольких минут после приема препарата, демонстрируя быстрое начало действия. В среднем значения внутрижелудочного pH между 3 и 5 достигаются спустя 20-40 мин после назначения однократной дозы препарата. Эта активность удовлетворяет требования, предъявляемые FDA к антацидам как к медицинским



Т.Д. Звягинцева

препаратам. Среднее время полного выведения Риопана из желудка (87 мин) значительно дольше, чем у других Al-Mg-гидроксид-содержащих антацидов.

По данным исследователей, доказано, что Риопан обладает цитопротекторным действием, модулирует синтез простагландинов в СО желудка, что способствует стимулированию заживления эрозий и язв верхнего отдела ЖКТ. Цитопротекторный эффект простагландинов E_2 (PGE_2) на СО желудка опосредован стимуляцией образования бикарбоната и/или слизи. Schmidt и соавт. (1998) изучали *in vivo* эффект магалдрата на синтез простагландинов в слизистой желудка у десяти здоровых субъектов. Изучение результатов биопсии, взятых до и после назначения Риопан геля (10 мл), выявило стимулирующий эффект магалдрата на синтез эндогенных PGE_2 .

Два исследования, включивших как здоровых добровольцев, так и пациентов с язвой ДПК, изучали воздействие магалдрата на эндокринные клетки желудка (антральные гастрин-(G) и соматостатинпродуцирующие (D) клетки). Прием Риопана в течение более четырех недель уменьшал плотность антральных G-клеток. Авторами сделан вывод, что эффективность лечения обусловлена не изменением pH, а прямым воздействием магалдрата на антральные G-клетки.

Защитное действие различных лекарственных средств, включая антациды, блокаторы H_2 -рецепторов, аналоги простагландинов, ИПП, при остром повреждении желудка, вызванном однократным приемом (1500 мг) ацетилсалициловой кислоты, оценивалось в двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании у десяти здоровых субъектов. Прием за 15 мин до введения ацетилсалициловой кислоты препарата Риопан (2 саше) уменьшал повреждение СО желудка по сравнению с плацебо. Эти наблюдения соответствуют сообщениям, что предварительное лечение Риопаном уменьшает раздражение слизистой желудка, вызываемое назначением теофиллина.

Изучение эффективности Риопана в лечении острой язвы желудка и ДПК было в последующем продолжено в открытом многоцентровом исследовании, которое включило 87 пациентов (43 амбулаторных больных, 44 – стационарных) с эндоскопически подтвержденными язвами ДПК и 96 пациентов с язвами желудка (47 амбулаторных, 49 стационарных). Больные с язвами ДПК получали 7x2 саше Риопана в день, а пациенты с язвой желудка – 4x2 саше Риопана в день в течение 4-недельного периода. Язвы ДПК зажили через четыре недели лечения антацидами у 39 из 43 амбулаторных и у 42 из 44 стационарных пациентов. Язвы желудка зажили через четыре недели лечения

антацидами у 37 из 47 амбулаторных и у 44 из 49 стационарных пациентов. У большинства больных, принимавших Риопан, исчезали язвенные симптомы.

Эффективность Риопана при лечении язвенной болезни, оценивалась в 14 клинических испытаниях. В то время как девять исследований были контролируемы, пять были открытыми и неконтролируемыми. В 13 исследованиях назначались либо гель (n=10), либо таблетки (n=3). И только в одном исследовании использовались обе формы препарата (однако они не сравнивались друг с другом). Наличие язвы до лечения, а также ее заживление определялись эндоскопически.

Результаты исследований у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка или ДПК, показали, что Риопан стимулирует заживление язв ДПК и желудка. Ослабление гастроинтестинальных симптомов и боли наблюдалось у >70% больных (интервал: 72-100%) при продолжительности терапии от 4 до 8 нед и при использовании доз магалдрата с кислотосвязывающей способностью от 50 до 525 ммоль/сут.

Исследования, включившие тяжелобольных пациентов, смогли документально зафиксировать, что профилактическое назначение магалдрата предотвращает стресс-обусловленные поражения слизистой и значительно уменьшает частоту клинически значимых кровотечений из верхнего отдела ЖКТ. Таким образом, эти исследования подтверждают, что магалдрат эффективно нейтрализует кислоту желудочного сока и оказывает защитный эффект на гастроинтестинальную слизистую.

Доказано, что суточные дозы в интервале 1600 и 6400 мг, разделенные на 3-4 приема и принимаемые после еды и на ночь, эффективно облегчают симптомы диспепсии и рефлюксной болезни и стимулируют заживление язв. Было показано, что магалдрат оказывает положительный эффект у взрослых всех возрастных групп.

! Благодаря своим фармакологическим свойствам — быстрому началу нейтрализации кислоты и буферной активности — Риопан вызывает быстрое исчезновение симптомов изжоги. Назначается при лечении такого кислотозависимого заболевания, как функциональная диспепсия, а также для поддерживающей терапии язв желудка и ДПК.

Риопан выпускается в виде жевательных таблеток, содержащих 800 мг магалдрата и саше по 800 и 1600 мг. Назначается по 1-2 таблетки или 1-2 саше несколько раз в сутки, суточная доза — 6,4 г магалдрата, курс лечения 4-8 нед.

Антациды ослабляют всасывание многих препаратов, снижая их биодоступность при приеме внутрь. Наиболее отчетливо это проявляется на примере бензодиазепинов, НПВП (индометацин и др.), антибиотиков (ципрофлоксацин, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин), железа сульфата и др. Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за час до или через час после приема других препаратов.

Основной механизм действия альгинатсодержащих препаратов — формирование механического барьера («плота»), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. Создавая защитный барьер на поверхности

желудочного содержимого, они способны длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество патологических гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов, создавая тем самым условия физиологического покоя для СО пищевода.

Прокинетики — группа препаратов, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Прокинетики не воздействуют на желудочную секрецию, но улучшают барьерную функцию нижнего пищевода сфинктера. Используются прокинетики в стандартной дозе 3-4 раза в сутки перед едой и на ночь в течение месяца.

Современными селективными прокинетиками являются итоприда гидрохлорид, тримебутина малеат, мосаприда цитрат.

Выводы

- При выборе оптимального препарата для терапии КЗЗ необходимо прежде всего учитывать его клиническую эффективность, основанную на скорости купирования симптомов, скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов, что позволит добиться быстрого наступления клинического эффекта.

- Важным компонентом комплексной терапии КЗЗ являются невоссылающиеся антациды, семейство которых в Украине недавно пополнилось новым препаратом Риопан (Такеда).

- Действующее вещество препарата Риопан — магалдрат — благодаря быстрому началу кислотонейтрализующего эффекта и буферной активности быстро купирует изжогу. Кроме того, препарат оказывает цитопротективное действие в отношении слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ, что способствует заживлению эрозий и язв.

- Эффективность препарата Риопан при функциональной диспепсии и в составе комплексной терапии язв желудка и ДПК подтверждена результатами многих клинических исследований.

Литература

1. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Чернобай А.И., Сергійенко О.І. та ін. Кислото залежні захворювання: Навчальний посібник. — Харків, 2005. — 150 с.
2. Звягинцева Т.Д. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебное пособие. — Харьков, 2005. — 40 с.
3. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б., Кожурин Т.С., Бордин Д.С. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. — Consilium medicum. — Гастроэнтерология. — 2007. — № 2.
4. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Изжога как острое состояние // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 4. — С. 24-27.
5. Ткач С.М. Исследование эффективности пантопразола в дозе 20 мг // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Т. 2, № 2. — С. 66-67.
6. Перелерий В., Ткач С. и соавт. Кислотозависимые заболевания. — Киев, 2008. — 425 с.
7. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний // Ліки України. — 2012. — № 10. — С. 66-72.
8. Харченко Н.В. Функциональная диспепсия — актуальная проблема гастроэнтерологии // Gastroenterology. — 2009. — № 4. — Р. 2-6.
9. Звягинцева Т.Д. і співавт. Функціональні захворювання органів травлення: Навчальний посібник. — Харків: Точка, 2010. — 167 с.
10. Лапина Т.Л. Две цели лечения язвенной болезни — заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 3. — С. 48-53.
11. Ткач С.М. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий // Український науково-практичний журнал «Сучасна гастроентерологія». — 2011. — № 6. — С. 56-65.
12. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. — 2008. — № 135. — Р. 1383-1391.
13. Anand G., Katz P.O. Gastroesophageal reflux disease and obesity // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2008. — № 8 (4). — Р. 233-239.
14. Kinoshita Y., Ashida K., Miwa H., Hongo M. The impact of live style modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — № 104 (5). — Р. 1106-1111.
15. Estruch R., Pedro1 E., Castells A., MasanCs F., Marrades R.M., Urbano-Marquez A. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding with magaldrate in patients admitted to a general hospital ward. Scand J Gastroenterol 1991, 26, 819-826.

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук
України

Вищий державний навчальний заклад
України «Українська медична
стоматологічна академія»

Державна установа «Національний Інститут
терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Державна установа «Інститут
гастроентерології НАМН України»
Українська гастроентерологічна асоціація



ЗАПРОШЕННЯ

Науково-практична конференція
з міжнародною участю
«VI Український
гастроентерологічний тиждень»

Полтава,
18-19 вересня 2013 р.



Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «VI Український гастроентерологічний тиждень», яка відбудеться 18-19 вересня 2013 року у м. Полтаві на базі Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Місце проведення засідань — Палац дозвілля «Листопад» (м. Полтава, вул. Жовтнева, 58). Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та конференцій МОЗ і НАМН України на 2013 р. і на неї розповсюджується наказ МОЗ України і НАМН України № 450/42 від 07.07.2006 р., згідно з яким дане запрошення є підставою для відрядження.

До участі у конференції запрошуємо провідних фахівців у галузі гастроентерології, гепатології, лікарів-терапевтів, гастроентерологів, інфекціоністів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Наукова програма передбачає доповіді на пленарних та секційних засіданнях, лекції провідних фахівців, круглі столи з обговоренням проблемних питань діагностики та лікування захворювань органів травлення.

Напрями та дискусійні питання:

- епідеміологічні та популяційні аспекти хвороб органів травлення;
- новітні дослідження в галузі патогенезу хвороб органів травлення;
- сучасні методи діагностики хвороб органів травлення;
- вікові аспекти хвороб органів травлення;
- сучасні методи медикаментозного та немедикаментозного лікування в гастроентерології;
- особливості ведення хворих із захворюваннями органів травлення на тлі коморбідної патології;
- медикаментозні ураження органів травлення;
- первинна та вторинна профілактика хвороб органів травлення;
- питання медичної та соціальної реабілітації хворих із патологією органів травлення;
- невідомі питання дитячої та підліткової гастроентерології;
- актуальні питання дієтології та раціонального харчування;
- експериментальна гастроентерологія і гепатологія.

Матеріали конференції у вигляді наукових статей будуть надруковані у науковому журналі «Вісник проблем біології та медицини», який входить до переліку ДАК України.

Статті, які оформлені відповідно до вимог (додаток 1), надсилають тільки на електронних носіях на адресу e-mail: svetlana_danilch@mail.ru із зазначенням «На гастротиждень» до 15 вересня 2013 року :

На сайті VI Українського гастроентерологічного тижня www.gastroukr.org розміщена інформація щодо місця проведення, можливості бронювання готелів, участі в засіданнях згідно з програмою форуму.

Для участі у VI гастроентерологічному тижні необхідно до 20 серпня 2013 р. надіслати заявку або зареєструватися на сайті www.gastroukr.org за запропонованою реєстраційною формою.

В анкеті необхідно зазначити: назву доповіді; дані щодо бронювання місця та проживання в готелі.

Для учасників конференції 17 вересня 2013 р. о 14 год. буде організована екскурсія історичними містами Полтавщини. У зв'язку з цим просимо Вас чітко вказати дату приїзду та бажання відвідати екскурсію, вказати контактний телефон. Прохання зателефонувати до 12 вересня 2013 р. Ольшанській Анні та висловити Ваше рішення щодо відвідання екскурсії.

Технічний організатор — компанія «Ворлдсервіс груп».

Оргкомітет конференції:

професор **Скрипник Ігор Миколайович**
(заявка усної доповіді)
тел./факс (05322) 2-56-07; моб. (050) 597-49-08;
E-mail: scribn69@yandex.ru

доцент **Гопко Олександр Феліксівич** (заявка стендової доповіді)
тел. (05322) 2-28-20; моб. (097) 512-26-76;
E-mail: AlGopko@yandex.ru

доцент **Данильченко Світлана Іванівна**
(питання щодо публікації статей)
тел. (05322) 7-22-96; моб. (095) 691-50-32
E-mail: svetlana_danilch@mail.ru

Анна Ольшанська — компанія «Ворлдсервіс груп», (реєстрація учасників, організація проїзду, бронювання готелів, екскурсійна програма та інші організаційні питання)
тел. (044) 520-27-27, моб. тел. (067) 446-68-11
E-mail: org@gastroukr.org

Анкета учасника

науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«VI Український гастроентерологічний тиждень»,
(м. Полтава, 18-19 вересня 2013 р.)

Прізвище, ім'я, по батькові:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Бажана форма участі:

Усна Стенова Стаття
доповідь доповідь