

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Роль и место антацидов в эпоху лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время по-прежнему остается наиболее распространенной патологией среди заболеваний органов пищеварения, затрагивая в развитых странах не менее 20-25% популяции и имея ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости с ежегодным приростом около 5% в год. Такую широкую распространенность ГЭРБ связывают с удлинением продолжительности жизни, пандемией ожирения, коморбидными состояниями, способствующими ГЭРБ (диабет, неврологические расстройства), с широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка. К сожалению, проблема эффективного лечения ГЭРБ по-прежнему остается актуальной, поскольку кислотоснижающая терапия оказывает лишь симптоматический эффект, а после ее отмены у большинства больных возникают рецидивы заболевания. Тем не менее наиболее эффективным на сегодняшний день симптоматическим методом лечения ГЭРБ является подавление выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются так называемые антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых выделяют антациды, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (H<sub>2</sub>-ГБ) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

ИПП, наиболее сильные кислотоснижающие агенты, вошли в клиническую практику более 20 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП занимают одно из первых мест среди пяти самых распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. В настоящее время их применяют приблизительно 5% населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 млрд долларов США.

Хотя все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ и рассматриваются как общепризнанный золотой стандарт кислотоснижающей терапии, многие пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжают испытывать изжогу и после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. По данным R. Fass (2013), адекватный симптоматический эффект на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем только около 40% больных с ГЭРБ — около 37% лиц с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и около 55% — с рефлюкс-эзофагитами. У 5-23% больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 нед приема стандартных доз ИПП заживление эрозий не происходит, а у 5-45% — симптомы полностью не разрешаются. Для пациентов с пищеводом Барретта или ларингофарингеальным рефлюксом неадекватный клинический ответ на стандартные дозы ИПП вообще не является редкостью. После начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10-45% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 нед возникают рецидивы, даже несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП. Подсчитано, что в среднем один из четырех пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП.

Несмотря на то что большинство ИПП назначают 1 раз в сутки, многие пациенты продолжают испытывать изжогу и самостоятельно принимают эти препараты дважды в день или дополняют прописанные им ИПП другими

препаратами, чаще всего антацидами. Большинство доступных в настоящее время ИПП при однократном приеме не могут адекватно контролировать внутрижелудочную кислотность в течение суток, в связи с чем многих больных продолжают беспокоить ночные изжоги. По-прежнему важной проблемой у больных ГЭРБ остается ночной кислотный прорыв, и в дополнение к тому, что он обуславливает развитие симптоматики (ночные изжоги), он также способствует развитию эрозивного эзофагита. Таким образом, несмотря на выраженную кислотоснижающую активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматриваются как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации.

Причины, объясняющие недостаточный терапевтический ответ на стандартные дозы ИПП, могут быть связаны как с самим пациентом, так и с характером болезни, а также с фармакологическими факторами или комбинацией разных причин. Основными причинами недостаточного терапевтического ответа на ИПП у пациентов с ГЭРБ являются неправильный диагноз (чаще всего — функциональная изжога и гиперсенситивный пищевод), персистирующий дуоденогастроэзофагеальный желчный или постпрандиальный некилотный рефлюкс, нарушения моторики пищевода или недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и ночной кислотный прорыв (феномен снижения интрагастрального pH <4 в теле желудка по ночам протяженностью более одного часа непрерывно, несмотря на прием ИПП). У некоторых пациентов неадекватный ответ на прием ИПП ассоциируется с продолжающимся приемом других препаратов.

Нередко достаточный контроль симптоматики не достигается по связанным с самим пациентом причинам, такими как плохая приверженность больных назначенному режиму лечения, неправильное время приема ИПП по отношению к приему пищи и полиморфизм гена изофермента CYP2C19 (фенотип «быстрого» или «сверхбыстрого» метаболитатора ИПП). Иногда недостаточный эффект ИПП может быть связан с необъяснимым дозозависимым феноменом или феноменом относительной резистентности к какому-либо одному (но не ко всем) ИПП. Кроме вышеуказанных причин недостаточного эффекта стандартных

доз ИПП, они не лишены и других определенных недостатков, включающих сравнительно медленное начало действия, синдром рикошета, заключающийся в восстановлении гиперсекреции кислоты и усилении симптомов после прекращения их курсового применения, некоторую неустойчивость антисекреторного эффекта и его зависимость от скорости метаболизма в системе печеночного цитохрома P450. Привычное назначение ИПП в утреннее время, даже при применении двойных доз, далеко не всегда контролирует ночную секрецию кислоты и может не контролировать так называемый ночной кислотный прорыв.

Безусловно, перед тем как относить пациента к «ИПП-неотвечикам», надо в первую очередь тщательно проверять комплаенс больных, то есть строгое соблюдение ими врачебных рекомендаций, а также время приема ИПП по отношению к приему пищи. Результаты исследования, проведенного в США, показали, что только 27% пациентов с ГЭРБ правильно принимают свои ИПП (например, за 60 мин до любого приема пищи) и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 мин до первого дневного приема пищи). Более того, при опросе 1046 врачей первичного звена в США, только 36% из них давали своим пациентам рекомендации о том, когда и как принимать их препараты.

Назначение современных ИПП с замедленным высвобождением рекомендовано за 30 мин до еды (чаще всего — до завтрака) для гарантии того, что протонные помпы в париетальных клетках будут находиться в активированном состоянии во время циркуляции препарата в плазме. Так как все ИПП имеют короткий период полураспада, протонные помпы, находящиеся в цитозоле в состоянии покоя и заново синтезированные после того, как уровень препарата снизился, блокироваться уже не будут. Как следствие этого, неспособность ИПП обеспечивать длительный антисекреторный эффект зависит от фармакокинетики препарата, скорости диссоциации протонной помпы, а также активации и синтеза протонных помп. Клиническая эффективность ИПП зависит от уровня и продолжительности подавления кислотопродукции, так же как и от длительности лечения. Поэтому считается, что ИПП с более продолжительным периодом полувыведения, проявляющимся в пролонгации кислотосупрессии, смогут повысить



С.М. Ткач

клиническую эффективность лечения. К таким ИПП относится пантопразол, известный в Украине под торговой маркой Контролок®. В отличие от других ИПП, которые обратимо связываются в протонной помпе или цистеин 813, или цистеин 321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами — 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибции протонной помпы и кислотной продукции. У пациентов с кислотозависимыми расстройствами после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается выше 3 в течение 19 ч. Пероральный прием 40 мг пантопразола более эффективно ингибирует ночную секрецию, чем пероральный прием 40 мг омепразола. В отличие от других ИПП, кислотная продукция тормозится в большей степени, если пантопразол принимается утром, а не вечером. Если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопразолом — за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время.

**Поэтому и время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, в то время как для пантопразола — примерно 46 ч. То есть, пантопразол (Контролок®) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект.**

Как и любые другие фармакологические агенты, ИПП имеют потенциал для возникновения различных побочных эффектов, частота которых хоть и невысока, но повышается по мере продления сроков лечения. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП являются результатом прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и/или рефлекторной гипергастринемии. К ним относится повышение риска мальабсорбции железа, кальция, магния и витамина B<sub>12</sub>, повышение риска пневмоний, кишечных инфекций, остеопороза и переломов костей, развития опухолей и интерстициального нефрита. Отмечаются также и другие эффекты, такие как идиосинкразия, иммуносупрессия, нежелательные взаимодействия, связанные с различным метаболизмом ИПП в системе печеночного цитохрома P450. Потенциал побочных эффектов ИПП важен не только потому, что они чрезвычайно широко применяются в клинической практике, но и потому, что на рынок выходят новые препараты с более сильным кислотоингибирующим эффектом и большей продолжительностью действия,

Продолжение на стр. 18.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Роль и место антацидов в эпоху лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонной помпы

Продолжение. Начало на стр. 17.

что может способствовать повышению частоты побочных эффектов.

Сравнительно недавно на рынке ИПП разгорелся нешуточный скандал, связанный с тем, что в августе 2011 года потребительская адвокатская группа Public Citizen предъявила американскому агентству FDA гражданскую петицию с требованием специально маркировать все упаковки ИПП предостережением о том, что их прием ассоциируется с повышением риска переломов и других побочных эффектов. Данная петиция представляет собой 39-страничный документ, включающий 183 ссылки, указывающие на возрастание популярности и неоправданное крайне широкое применение ИПП в последние 20 лет, а также на проблемы безопасности, связанные с их длительным приемом. В петиции утверждается, что согласно проведенному в 2009 году исследованию около 2/3 людей, принимающих ИПП, не имеют верифицированных и рекомендуемых показаний к их назначению, что приводит к потенциальному развитию «лекарственной зависимости» от них вследствие развивающейся «рикошетной кислотной гиперсекреции». Поэтому адвокатская группа Public Citizen потребовала от FDA, чтобы на упаковках всех рецептурных и безрецептурных ИПП было специально выделено предостережение о том, что прием ИПП ассоциируется не только с повышением риска переломов костей бедра, таза и позвоночника, но и риском возникновения «рикошетной гиперсекреции» (в настоящее время она не упоминается), Clostridium difficile-ассоциированного заболевания и других серьезных инфекций (сейчас указаны только для трех ИПП), а также дефицита магния. Кроме того, в петиции изложено требование о том, чтобы FDA внесла в инструкции по применению ИПП и другие изменения, касающиеся лекарственных взаимодействий, в частности указание на то, что их прием (за исключением пантопразола) может снижать эффективность клопидогреля, а также потенциально опасен в отношении развития дефицита витамина В<sub>12</sub> при длительном применении и возникновения интерстициального нефрита (на сегодняшний день подтверждено у 60 пациентов).

Данная петиция вызвала большой резонанс как в гражданском обществе, так и в медицинских кругах. Сразу после ее опубликования целый ряд авторитетных и широко известных в мире гастроэнтерологов (Richard H. Hunt, David A. Peura, James W. Freston и др.) выступили с резкой критикой этой петиции, указывая на ее односторонний подход, не учитывающий высокой эффективности и несомненной пользы от приема ИПП. В их комментариях подчеркивалось, что практически все медикаменты, а не только ИПП, несут определенный (более или менее вероятный) риск возникновения побочных эффектов, поэтому применение ИПП у пациентов, у которых польза от их

приема превышает возможные риски, ограничивать не следует.

Тем не менее вопросы, поднятые в указанной петиции, игнорировать нельзя, в связи с чем исследования, касающиеся безопасности ИПП, следует продолжать. Безусловно, назначение ИПП необходимо проводить только по показаниям, изложенным в соответствующих клинических рекомендациях и указанным в инструкциях по применению. Во всех случаях, где это допускается клиническая ситуация, с целью снижения риска возникновения побочных эффектов применение ИПП желательно минимизировать, корректируя их дозировку и продолжительность приема.

Частота клинически значимых нежелательных эффектов при применении различных ИПП неодинакова. Наиболее безопасным и хорошо переносимым, а также наиболее изученным в этом отношении ИПП является пантопризол (Контролок<sup>®</sup>). Как известно, относительным недостатком первых ИПП (омепразола и лапсозола), который имеет существенное клиническое значение, является повышение риска нежелательных лекарственных взаимодействий при их одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами, также метаболизирующимися печеночной системой цитохрома P450, такими как диазепам, фенитоин, варфарин, β-адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, парацетамол, кларитромицин, клопидогрель и некоторые другие. Такого недостатка лишен пантопризол, являющийся первым селективным ИПП, который имеет более низкую аффинность к изоферментам печеночной системы цитохрома P450, не влияет на их активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с перечисленными выше препаратами, а также с антацидами. Поэтому при необходимости длительного приема ИПП и других препаратов вследствие сопутствующей патологии пантопризол считается препаратом выбора.

**В настоящее время общепризнано, что пантопризол (Контролок<sup>®</sup>) является не только наиболее хорошо изученным в отношении безопасности ИПП, но и лучшим по переносимости.** Программы контроля результатов его клинического использования показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавшими пантопризол, какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%. В 2012 году были опубликованы результаты исследования G. Vgunter и соавт. (2012), в котором приводятся данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного (в течение 15 лет) поддерживающего приема пантопризола (40-80-160 мг/сут) 142 пациентами с кислотозависимыми расстройствами. За это время всего 16 побочных эффектов (3,9%) было классифицировано как «возможно связанные с лечением» и всего три побочных эффекта (периферические отеки, глоссодиния и депрессия, исчезнувшие после отмены препарата) — как «связанные с лечением». Таким образом, результаты

данного исследования подтвердили исключительную безопасность и прекрасную переносимость пантопризола.

Тем не менее, учитывая развернувшуюся дискуссию о безопасности ИПП и потенциальной опасности формирования зависимости от них, в последнее время среди клиницистов отмечается возврат интереса к антацидам, которые продолжают широко применяться в лечении ГЭРБ, являясь одними из наиболее продаваемых в мире безрецептурных препаратов. Такой стойкий клинический интерес к антацидам может быть связан с несколькими причинами. В первую очередь, это сам механизм действия антацидных препаратов и некоторые их фармакологические свойства, дающие преимущества перед другими антисекреторными препаратами. Кроме того, в последние годы появились данные о новых эффектах антацидов, дающих им дополнительные преимущества.

Напомним еще раз, что антациды были исторической основой лечения кислотозависимой патологии, в первую очередь ГЭРБ. На протяжении многих столетий множество пациентов эмпирически принимали антациды по поводу изжоги или диспепсических симптомов, точно не зная механизма их действия, который был установлен только в прошлом столетии. Оказалось, что все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую желудка уменьшается, внутрижелудочный pH повышается до 4-5. Повышение pH в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. Сила действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1 N соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов значительно отличается. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней — в диапазоне 200-400 мэкв/сут и высокой — более 400 мэкв/сут.

Традиционно все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся, которые, в свою очередь, подразделяются на три группы: 1-я — алюминиевая соль фосфорной кислоты; 2-я — алюминий-магниево-антациды; 3-я — алюминий-магниево-препараты с добавлением альгината. Большинство современных антацидов являются невсасывающимися, а их основной механизм действия связан с адсорбцией соляной кислоты. В соответствии с изученным многовекторным влиянием невсасывающихся антацидов их интегральный механизм действия заключается в нейтрализации свободной соляной кислоты в желудке, предотвращении обратной диффузии ионов водорода, адсорбции пепсина и желчных кислот, цитопротекции, снижении внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке, опосредованном спазмолитическом действии, противодействии дуоденогастральному рефлюксу, нормализации гастродуоденальной эвакуации.

Как уже было сказано, антациды обладают некоторыми свойствами, которые дают им определенное преимущество перед другими антисекреторными препаратами. По-видимому, одним из основных преимуществ антацидов является быстрота действия. Антациды являются самыми быстродействующими антисекреторными средствами, оказывающими эффект уже в течение нескольких минут. Кроме того, существуют некоторые категории пациентов, у которых применение ИПП ограничено или они не могут быть назначены вообще, например беременные, пациенты с индивидуальной непереносимостью и/или развитием побочных эффектов при лечении. В таких случаях единственной группой кислотоснижающих препаратов остаются антациды.

Нередко антациды оказываются эффективными в тех случаях ГЭРБ, когда ИПП, даже применяемые в двойных дозах, не дают эффекта. В некоторых случаях это может быть связано с неадекватным рефлюксом (дуоденогастроэзофагеальным) или слабокислым рефлюксом, при котором ИПП, в отличие от антацидов, способных связывать желчные кислоты, не эффективны вовсе.

В других случаях это может быть связано с описанным в последние годы феноменом «постпрандиального кислотного кармана», который может играть достаточно важную роль в патогенезе ГЭРБ. Этот карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за нижним пищеводным сфинктером. Оказалось, что у пациентов с ГЭРБ после приема пищи происходит более значительное растяжение стенки желудка, следующей сразу за нижним пищеводным сфинктером, чем у здоровых людей (4-6 см в сравнении с 2 см). Поскольку этот карман может сохраняться до 2 ч после приема пищи и оставаться высококислотным в сравнении с остальной частью содержимого желудка, поступающая пища не способна обеспечить равномерное защелачивание содержимого в просвете желудка, и образуется как минимум два разных по кислотности слоя. Такое отсутствие гомогенности содержимого желудка может объяснять часто возникающий кислотный гастроэзофагеальный рефлюкс после еды. В таких случаях только антациды, которые локально повышают pH, способны устранять «постпрандиальный кислотный карман» и облегчать симптомы рефлюкса в постпрандиальный период.

Следует сказать также, что в последние годы клиническая значимость антацидов при ГЭРБ подчеркивалась и в международных рекомендательных документах. Так, в 2008 г. состоялось международное собрание экспертов-гастроэнтерологов по ГЭРБ в Пштаде (Швейцария), в процессе которого обсуждались вопросы тактики ведения и лечения пациентов с ГЭРБ. Согласно достигнутому консенсусу, начальная терапия ГЭРБ должна больше ориентироваться на симптоматический подход, нежели на патогенетический. При этом если симптомы уменьшаются при назначении антисекреторной терапии, то доказывается роль кислотного рефлюкса, если же отсутствует эффект лечения антисекреторными средствами, то это подтверждает участие других факторов в патогенезе ГЭРБ. Также эксперты пришли к выводу, что если развитие симптомов ГЭРБ зависит не только от секреции соляной кислоты, то ИПП не должны быть единственными препаратами для лечения ГЭРБ (Tutgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al., 2008).

В Пштадском алгоритме, в отличие от предыдущих рекомендаций, выделено три этапа оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (врач общей практики/ семейный врач) и специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). В случае если изжога или регургитация возникают эпизодически (1 раз в неделю и реже), предполагается возможность самостоятельного их купирования безрецептурными лекарственными препаратами, чаще всего – антацидами, хотя при необходимости могут использоваться ИПП и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Наличие причиняющих беспокойство симптомов (заболевания изжоги и регургитации два и более раз в неделю) требует обращения к врачу общей практики, который проводит общеклиническое обследование с оценкой жалоб, анамнеза, провоцирующих факторов и, по возможности, исключает другую патологию. На данном этапе алгоритм предусматривает постановку диагноза ГЭРБ без дополнительных исследований (ЭГДС, суточная рН-метрия), только на основе типичных клинических проявлений заболевания. Наличие симптомов «тревоги» или атипичных внепищеводных проявлений ГЭРБ является показанием для консультации гастроэнтеролога, а также предусматривает проведение ЭГДС и других необходимых инструментальных исследований. При отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки пищевода (НЭРБ) или в случае выявления рефлюкс-эзофагитов А или В степени по Лос-Анджелесской классификации, ИПП назначаются на срок 4-8 нед, а при наличии эзофагита С или D степени длительность терапии должна составлять не менее 8 нед. У тех пациентов, у которых при применении стандартных доз ИПП симптоматика сохраняется, возможно несколько терапевтических подходов, в частности назначение ИПП в двойной дозе, переход на ИПП с другим типом метаболизма, комбинация ИПП с антацидами или  $H_2$ -ГБ, а также применение новых форм или классов ИПП. Таким образом, антациды могут быть дополнительной группой средств, используемых для лечения пациентов с симптомами рефлюкса на этапе первичного звена или пациентов с продолжающимися симптомами ГЭРБ, недостаточного контролируемые антисекреторными средствами.

Если эти меры оказываются недостаточными, то следует провести дополнительное обследование (суточная рН-метрия, импеданс-рН-метрия, пищеводная манометрия) и исключить другие заболевания с похожей симптоматикой. В случае положительного клинического ответа на проводимое лечение у больных с ГЭРБ или при эпителлизации эрозий пищевода у пациентов с рефлюкс-эзофагитами А или В степени рекомендуется продолжить терапию ИПП в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе на протяжении 3-6 мес. При наличии тяжелого рефлюкс-эзофагита (степени С, D) необходима еще более длительная поддерживающая терапия.

Кроме того, вновь возникающий клинический интерес к антацидам во многом связан с еще одной терапевтически важной проблемой, которой является избыточное или необоснованное применение ИПП и формирование потенциальной зависимости от них вследствие так называемой «рикошетной

гиперсекреции». Согласно большому популяционному исследованию из Нидерландов, примерно 25% пациентов принимают ИПП в течение более 6 мес без каких-либо показаний для поддерживающей антисекреторной терапии. Некоторые критически настроенные авторы все чаще заявляют, что необоснованное применение ИПП может вызывать расстройства, которые сами ИПП призваны лечить. Они подчеркивают, что пациенты, у которых в результате приема ИПП исчезают предшествующие кислотозависимые симптомы, продолжают их принимать и дальше, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием ИПП индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать их прием для лечения вновь появляющихся симптомов, что приводит к зависимости от ИПП.

В основе данного феномена лежит так называемая «рикошетная гиперсекреция». Она определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного рН, терапия ИПП приводит к значительному повышению концентрации циркулирующего гастрин. Гастрин активирует рецепторы холецистокинина-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток, способствуя высвобождению гистамина, который, в свою очередь, воздействует на  $H_2$ -рецепторы париетальных клеток, стимулируя секрецию кислоты. Таким образом, рикошетная гастрининдуцируемая гиперсекреция является клинически значимым слабым местом в механизме действия ИПП. То есть, высокоэффективные ИПП в процессе лечения кислотозависимых заболеваний могут усиливать лежащий в их основе патологический процесс, который начинает манифестировать после окончания терапии.

Эти данные подтверждают рекомендуемую в настоящее время стратегию «понижающего» (step-down), а не «повышающего» (step-up) подхода к лечению пациентов с ГЭРБ. Этот подход заключается в том, что у больных с ГЭРБ после окончания инициального 1-2-месячного (или более, в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита) применения ИПП, лечение резко не обрывают, а в течение определенного времени продолжают либо половинными дозами ИПП, либо  $H_2$ -ГБ, которые существенно меньше индуцируют гипергастринемия, либо антацидами, которые не вызывают ее вообще. Такой же подход рекомендуется и при назначении противорцидивной стратегии лечения ГЭРБ «по требованию»: при появлении первых симптомов рецидива сразу же на короткий срок сначала назначают терапевтические дозы ИПП (до исчезновения изжоги), а затем –  $H_2$ -ГБ или антациды, снижающие вероятность раннего возврата симптомов или уменьшающие выраженность этих симптомов. Кроме того, при этом больше усилий должно быть направлено на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию ГЭРБ.

Одним из современных и эффективных антацидов, имеющихся на рынке Украины, является Риопан® (компания Takeda), выпускающийся в виде суспензии в саше и в виде жевательных таблеток, содержащих 800 мг/1600 мг магалдрата, который

способен мгновенно нейтрализовать действие кислотно-пептического фактора, обладая также адсорбирующим и обволакивающим действием. Магалдрат, активное действующее вещество Риопана, является комплексом гидратов гидроксидов магния и алюминия. Он состоит из решетчатой структуры с положительно заряженными слоями  $Mg(OH)_2/Al^+(OH)_2$  и водными, отрицательно заряженными промежуточными слоями  $SO_4^{2-}$  и  $OH^-$ . Протоны алюминия между этими слоями, где их нейтрализуют гидроксильные группы; 800 мг магалдрата нейтрализует около 18-25 мэкв соляной кислоты.

Проведенные в Германии фармакодинамические исследования показали преимущества Риопана над другими антацидами. В частности, в экспериментальном исследовании на здоровых добровольцах сравнивалась кислотосвязывающая способность магалдрата (геля Риопан), суспензии алюминия и суспензии магния гидроксида, а также магния-алюминия-силиката в форме гидрата. Когда указанные препараты назначались в дозах, близких к in vitro титруемой емкости, требовались значительно большие количества алюминия и магния гидроксида и магния-алюминия-силиката (+43 и +47%, соответственно) по сравнению с Риопаном для поддержания внутрижелудочного рН, равным 3, на протяжении 120 мин. Таким образом, потеря емкости магалдратом была значительно меньше, чем у двух упомянутых эталонных соединений. Считается, что такие разные проявления связаны с особыми свойствами магалдрата: благодаря хорошей растворимости лекарства его буферное действие наступает очень быстро и гидроксид алюминия практически не расходуется на буферное действие, к тому же, поскольку внутрижелудочный рН поддерживается на уровне 3-5, отсутствуют избыточное подщелачивание и кислотный эффект отдачи.

Кроме того, изучались цитопротекторные свойства Риопана. В частности, Schmidt с соавт. (1998) изучали in vivo эффект магалдрата на синтез простагландинов в слизистой желудка у 10 здоровых субъектов. Изучение биопсий, взятых до и после назначения геля Риопан (10 мл), выявило стимулирующий эффект магалдрата на синтез эндогенных ПГЕ2. Еще в одном исследовании было показано, что прием препарата Риопан (2 пакетика-саше) достоверно уменьшал острое повреждение слизистой оболочки желудка по сравнению с плацебо в ответ на однократный прием 1500 мг аспирина. Еще в одном небольшом исследовании было продемонстрировано, что при приеме магалдрата значительно уменьшилась плотность антральных G-клеток, базальный уровень сывороточного гастрин не нарушался, тогда как суммарная сывороточная реакция гастрин, возникающая после приема пищи, и антральная концентрация гастрин незначительно снижались.

Исследования, изучавшие фармакологические свойства этого антацида, согласованно продемонстрировали, что после перорального приема магалдрат быстро нейтрализует кислоту и проявляет буферную активность в просвете пищевода и желудка. Поскольку соединение действует местно – в верхних отделах гастроинтестинального тракта – начало его действия быстрое, то есть в течение считанных минут после приема. Магалдрат приводит рН желудка в терапевтически оптимальный интервал

от 3 до 5, тем самым ингибируя активность пепсина. Что касается силы его действия, in vitro магалдрат по меньшей мере оказался сопоставимым с другими антацидами, содержащими гидроксиды алюминия и магния и проявлял превосходную кислотонейтрализующую способность in vivo. Экспериментальные исследования показали, что после приема однократной дозы 800-1200 мг значительное увеличение внутрижелудочного рН поддерживается в течение 20-40 мин. Однако пациенты, участвовавшие в фармакодинамических исследованиях, отмечали уменьшение желудочного дискомфорта в течение нескольких часов, что может свидетельствовать о способности магалдрата приводить в действие дальнейшие позитивные механизмы, напрямую не связанные с нейтрализацией кислоты. Это заключение подкрепляется данными о том, что магалдрат влияет на эндокринные клетки желудка и модулирует синтез простагландинов, тем самым стимулируя регенерацию слизистой и ее устойчивость.

Благодаря своим фармакологическим свойствам, т.е. быстрому началу нейтрализации кислоты и буферной активности, магалдрат вызывает быстрое облегчение симптомов изжоги и диспепсии. С тех пор как магалдрат был выведен на фармацевтический рынок, накоплен долговременный опыт не только по его эффективности, но и по безопасности. Во всех клинических исследованиях с продолжительностью лечения до одного года при применении в суточных дозах 1600-11 200 мг магалдрат хорошо переносился, не влияя на моторику желудка, не вызывая синдрома рикошета. Такие побочные эффекты, как мягкий стул, редко – диарея или запор, как правило, были выражены слабо или умеренно и по своей природе были кратковременными. В рекомендованных дозах магалдрат не оказывал нежелательного влияния на минеральный обмен веществ у пациентов с интактной функцией почек. Тем не менее пациенты с нарушенной функцией почек могут подвергаться риску токсического действия алюминия, гипермагниемии и гипофосфатемии, особенно во время длительной терапии и при использовании высоких доз. Поэтому в качестве общей меры предосторожности суточные дозы магалдрата не должны превышать 6400 мг и следует избегать долговременной терапии.

**Таким образом, в настоящее время антациды по-прежнему широко применяются в медицине, в частности они остаются одними из основных препаратов, применяемых многочисленными пациентами для купирования симптомов ГЭРБ в качестве самолечения, а также назначаемых дополнительно при недостаточной эффективности ИПП. Кроме того, антациды рассматриваются как неотъемлемая составная стратегии step-down в лечении ГЭРБ, то есть как препараты, способные предупреждать или существенно уменьшать синдром отмены ИПП и снижать риск развития ранних рецидивов. Одним из современных и эффективных антацидов, имеющихся на рынке Украины, является Риопан® (компания Takeda), выпускающийся в виде суспензии в саше и в виде жевательных таблеток, содержащих 800 мг магалдрата, который способен мгновенно нейтрализовать действие кислотно-пептического фактора, обладая также адсорбирующим и обволакивающим действием.**