

Особенности современных антацидов: взгляд химика и гастроэнтеролога



А.В. Шве́ц

Изжога, одна из наиболее часто встречающихся в клинической практике жалоб, является ключевым симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Проведенные в странах Западной Европы и в США масштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что изжогу постоянно (с различной частотой) испытывают около 40% лиц в общей популяции (Ивашкин В.Т. и соавт., 2014; Cohen E. et al., 2014). Важно отметить, что сами пациенты порой недооценивают значение изжоги, не считают ее проявлением самостоятельного заболевания, игнорируют данный симптом или периодически используют для его купирования так называемые народные средства либо безрецептурные препараты, выбирая их по своему усмотрению. При этом установление диагноза ГЭРБ, являющейся классическим кислотозависимым заболеванием, требует назначения медикаментозного лечения, направленного на устранение и контроль клинических симптомов, а также на профилактику развития серьезных осложнений, таких как стриктуры и язвенные поражения пищевода, пищевода Барретта и аденокарцинома пищевода.

Золотым стандартом лечения ГЭРБ признана антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), режим и длительность применения которых в каждом конкретном клиническом случае определяет врач. Однако наряду с базисной терапией ИПП в комплексном лечении ГЭРБ по-прежнему очень важную роль играют такие безрецептурные лекарственные средства, как антациды и альгинаты, позволяющие быстро и эффективно решать проблему купирования изжоги и считающиеся препаратами скорой помощи. Действие всех антацидов основано на химической реакции быстрой нейтрализации соляной кислоты и инактивации пепсина в составе агрессивного рефлюктата, ответственного за формирование ощущения изжоги и повреждение слизистой оболочки пищевода. С учетом того, что разнообразие антацидов, представленных сегодня на фармацевтическом рынке, создает определенные трудности при выборе оптимального препарата, представляет интерес прямое сравнение их кислотонейтрализующих свойств. К вопросу различий в кислотонейтрализующей активности наиболее популярных сегодня препаратов этой группы мы подошли с двух сторон: с точки зрения такой фундаментальной научной дисциплины, как химия, о них рассказал старший научный сотрудник Института физической химии им. Л.В. Писаржевского НАН Украины (г. Киев), кандидат химических наук Алексей Васильевич Шве́ц (А. Ш.), а мнение клинициста изложила гастроэнтеролог Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (г. Киев) Елена Алексеевна Васьняк (Е. В.).

? Сегодня практически в любой аптеке представлен достаточно широкий ассортимент антацидов. Несмотря

на принципиальную общность механизма действия, эти средства включают разные активные фармацевтические ингредиенты. Какие химические соединения входят в состав наиболее популярных препаратов этой группы?

А. Ш. В аспекте химии наиболее простым и понятным представляется деление антацидов по физико-химическим свойствам на всасывающиеся и невсасывающиеся – по растворимости продуктов взаимодействия этих веществ с соляной кислотой. В группу всасывающихся антацидов входят такие химические соединения, как гидрокарбонат натрия (сода), окись магния, магния карбонат основной, кальция карбонат основной и др. Химическая реакция карбонатов с соляной кислотой происходит быстро, с выделением углекислого газа.

Е. В. Именно быстротой этой реакции и выделением углекислого газа обусловлены достоинства и недостатки всасывающихся антацидов. Несмотря на очень быстрый кислотонейтрализующий эффект, всасывающимся антацидам свойственны недостатки: незначительная продолжительность действия, отрицательное влияние на кислотно-щелочное равновесие и феномен кислотного рикошета, связанный с вторичным усилением секреции соляной кислоты в желудке после приема этих медикаментов. Поэтому сегодня, сохранив историческое значение, они уступили ведущие позиции современным невсасывающимся антацидам, которые содержат в своем составе такие химические соединения, как алюминиевая соль фосфорной кислоты (Фосфалюгель) и различные соли магния и алюминия, как правило, в комбинации (например, алюминия гидроксид + магния гидроксид). Кроме того, в состав комбинированных невсасывающихся антацидов могут входить дополнительные компоненты (бензокаин, сорбитол, симетикон и др.). Очевидными достоинствами невсасывающихся антацидов являются длительный кислотонейтрализующий эффект, отсутствие кислотного рикошета и влияния на кислотно-щелочное равновесие. При этом важно понимать, что именно длительность кислотонейтрализующего действия является ключевым критерием оценки данных препаратов как с химической, так и с клинической точки зрения. В этом контексте особое внимание исследователей привлекает Фосфалюгель, представляющий собой коллоидный фосфат алюминия в виде геля.

? Чем обусловлен научный и практический интерес к этому препарату? Каковы особенности геля фосфата алюминия с точки зрения химии и медицины?

А. Ш. Алюминия фосфат, являющийся действующим веществом препарата Фосфалюгель, нейтрализует соляную кислоту с образованием алюминия хлорида, причем, что интересно, при взаимодействии с соляной кислотой алюминий никогда не переходит в раствор, поскольку промежуточный продукт его взаимодействия – смешанный нестехиометрический хлоридо-фосфат алюминия – нерастворим в воде. Естественно, алюминия фосфат относится к невсасывающимся антацидам. Кислотонейтрализующая способность Фосфалюгеля зависит от уровня кислотности: чем выше последняя, тем активнее действие этого препарата. Повышение pH под влиянием препарата приводит к снижению протеолитической активности пепсина.

Е. В. Эффект препарата Фосфалюгель (в виде гидрофильных коллоидных мицелл) определяется коллоидным фосфатом алюминия, оказывающим антацидное, обволакивающее и адсорбирующее действие. Кроме того, гели пектина и агар-агара, также входящие в состав этого препарата, участвуют в образовании мукоидного антипептического защитного слоя в желудочно-кишечном тракте.

? Проводились ли на базе Института физической химии экспериментальные исследования по изучению кислотонейтрализующих свойств препарата Фосфалюгель и других популярных безрецептурных антацидов?

А. Ш. Химическая природа поверхности Фосфалюгеля, отличающая его от угольных, полиметилсилоксановых, кремнеземных или алюмосиликатных сорбентов, обуславливает не только его способность поглощать различные растворы, но и регулировать их pH. В этом аспекте интересно было исследовать свойства Фосфалюгеля как антацида в сравнении с особенностями других средств, предназначенных для понижения кислотности желудочного сока.

В ходе проведенного нами исследования мы использовали 4 популярных безрецептурных препарата сравнения: два на основе комбинации гидроксида алюминия и гидроксида магния, комбинацию кальция карбоната и магния карбоната, а также комбинированное

средство, содержащее натрия альгинат, кальция карбонат и натрия бикарбонат. Антацидные свойства Фосфалюгеля и препаратов сравнения мы изучали в динамической модели в условиях, приближенных к таковым в среде желудочного сока с повышенной кислотностью. Для этого применялся специально сконструированный стеклянный реактор емкостью примерно 50 мл, особенностью которого было наличие отстойника (перелива), позволяющего ограничивать объем реакционной среды путем сбрасывания избытка раствора. В качестве реакционной среды использовали 0,9% раствор NaCl, подкисленный соляной кислотой до pH 1,2 (при нагревании до 37 °C с pH 1,3). В реактор помещали 50 мл исходного раствора, нагревали до температуры 37 °C и непрерывно измеряли равновесное значение pH раствора. Затем разово добавляли порцию исследуемого антацида. Во всех случаях поддерживали следующее соотношение: 1 рекомендованная доза антацида / 50 мл 0,9% подкисленного раствора NaCl. Количество обоих компонентов пропорционально уменьшали из расчета, чтобы суммарный объем раствора после добавления препарата составлял 50 мл. При непрерывном перемешивании и измерении pH смеси сразу после добавления к ней антацида со скоростью примерно 70 мл/ч начинали прикапывать свежие порции 0,9% подкисленного раствора NaCl, поддерживая температуру 37 °C с помощью термоконтроллера. Скорость прикапывания корректировали, снижая ее пропорционально уменьшению доли исходного 0,9% подкисленного раствора NaCl в реакционной смеси.

? Какие результаты были получены в этом эксперименте?

А. Ш. Мы показали, что при добавлении к реакционной среде препаратов сравнения, содержащих в своем составе карбонат кальция и бикарбонат натрия, наблюдалось очень резкое (за 10-15 мин) повышение pH смеси до значения 5,2 и 5,8 соответственно (рис.). Дальнейшее прикапывание 0,9% раствора NaCl с pH 1,2 приводило к резкому снижению pH смеси. Рекомендованной дозы этих препаратов было достаточно для нейтрализации повышенной кислотности на протяжении 50 и 80 мин соответственно, после чего через 80-120 мин равновесный pH раствора снижался до значения <1,5. Такое «поведение» обоих препаратов было обусловлено последовательным титрованием карбоната кальция



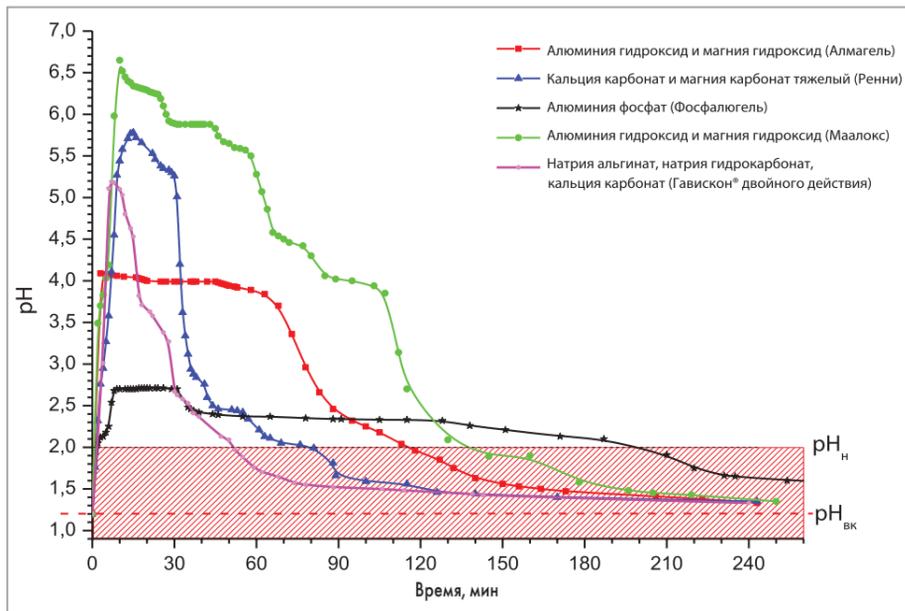


Рис. Криві титрування для Фосфалюгеля та препаратів порівняння

и гидрокарбоната натрия с выделением углекислого газа из раствора. Антациды на основе гидроксида магния и гидроксида алюминия обладали существенно более длительным (110-140 мин) временем нейтрализации повышенной кислотности среды.

Кривая титрования для препарата Фосфалюгель существенно отличалась от таковых у вышеупомянутых препаратов сравнения. При добавлении препарата Фосфалюгель в исследуемый раствор pH последнего повышается только до значения 2,7 и остается постоянным на протяжении почти получаса, отражая проявление фосфатом алюминия буферных свойств. Нами также было продемонстрировано еще одно базовое

преимущество препарата Фосфалюгель: после титрования соляной кислотой алюминий не переходит в раствор, так как ни промежуточные, ни конечные продукты нейтрализации не растворимы в воде. При дальнейшем прибавлении свежего 0,9% раствора NaCl с pH 1,2 наблюдается медленное снижение данного показателя, однако его равновесное значение удерживается длительное время – более 200 мин.

Е.В. Кривые титрования отражают качества Фосфалюгеля, очень «полезные» для клинициста: pH удерживается на слабокислом уровне в течение длительного времени. С одной стороны, это не препятствует нормальному пищеварению. Общеизвестно, что для работы

пищеварительных ферментов желудка нужна именно кислая среда: протеолитические ферменты желудочного сока обладают активностью в диапазоне колебаний pH с оптимальным действием при pH 1,5-2,0 и 3,2-4,0. С другой стороны, при рефлюксе Фосфалюгель снижает агрессивность содержимого желудка при контакте со слизистой пищевода. В качестве средства скорой помощи Фосфалюгель отлично справляется именно с избытком кислоты в желудке, причем длительность его эффекта превышает среднюю длительность действия других антацидов.

Как интерпретировать полученные Вами данные?

А.Ш. На основании рассмотрения кривых титрования, отражающих динамику изменения pH реакционной среды во времени при добавлении различных антацидов, нами были наглядно показаны некоторые их преимущества и недостатки. Так, антациды, в состав которых входят карбонат кальция и бикарбонат натрия, характеризуются недостаточно длительным суммарным временем (не более 80 мин) «гашения» повышенной кислотности среды, а также высоким пиком pH (до значения 5,8). Благодаря особенностям химической природы действующего вещества Фосфалюгель по сравнению с другими антацидными препаратами обладает такими существенными преимуществами, как длительное (до 200 мин) удержание значения pH раствора, а также нерастворимость или низкая растворимость в воде в указанном интервале pH, что весьма существенно

снижает поступление в раствор ионов Al^{3+} и усваивание их организмом. Это особенно важно, поскольку позволяет снизить риск развития системной токсичности алюминия, которая возможна при длительном применении алюминий-содержащих антацидов. Ввиду большей устойчивости к растворению и образованию нейтральных комплексов в присутствии кислот фосфат алюминия обладает меньшим токсическим потенциалом.

Е.В. По сравнению, например, с всасываемыми антацидами Фосфалюгель нейтрализует избыток кислоты длительнее, что позволяет принимать его 2-3 раза в день. Кроме того, применение Фосфалюгеля не сопровождается пиковыми значениями pH, всасыванием конечных и промежуточных продуктов, газообразованием и другими неприятными явлениями. Фосфалюгель эффективен, безопасен и комфортен с точки зрения как врача, так и пациента.

Если сравнивать Фосфалюгель с антацидами на основе гидроксида магния и алюминия, то можно отметить его высокое адгезивное действие, то есть способность алюминия фосфата плотно «прилипать» к слизистой оболочке желудка. Это позволяет препарату не только эффективно обволакивать слизистую оболочку желудка, но и дольше задерживаться в желудке, реализуя свою кислотонейтрализующую активность. Именно высокая адгезия считается причиной более продолжительного действия Фосфалюгеля.

Подготовила Елена Терещенко



ФІЛАТОВСЬКІ ЧИТАННЯ 2016

19-20 травня 2016
Одеса, Україна

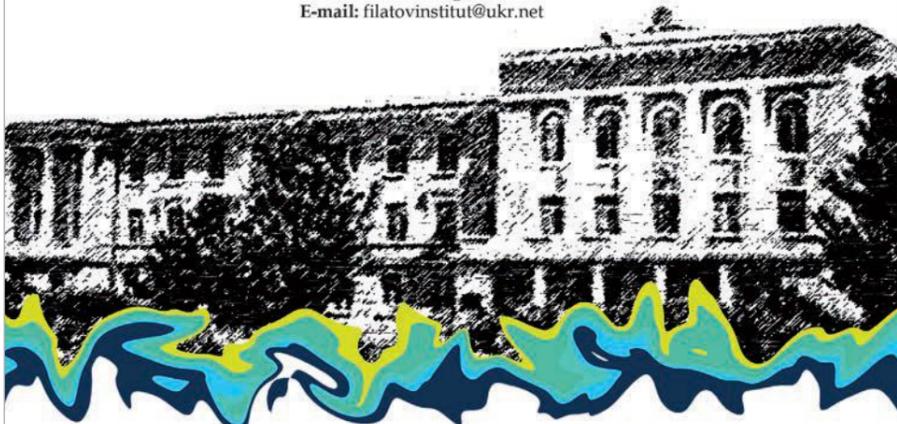
Науково-практична конференція,
присвячена 80-річчю від дня заснування
Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова
НАМН України

Організатори: Товариство офтальмологів України
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»

За підтримки: Національної академії медичних наук України
Міністерства охорони здоров'я України

Місце проведення: Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова

Органітет: Телефони: +380487465208; +380661466070
Сайт: www.tou.org.ua
E-mail: filatovinstitut@ukr.net



ОБЪЯВЛЕНИЕ ДЛЯ ТЕБЯ!

- Е – ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством...
- С – ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы...
- Л – ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

«Медицина газета «Здоров'я України»
предлагает творческим, грамотным
и ответственным людям
с медицинским образованием, опытом работы
в медицинской прессе (желательно)
и умением логически мыслить
работу в штате (для киевлян) или внештатно –
написание статей / обзоров / интервью
с возможностью время от времени ездить
в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы
просим обращаться
по телефону: 0679996587
или отправить резюме по электронному адресу:
elvira_sabadash@inbox.ru

Мы ждем всех, кто хочет стать частью команды,
ищет интересную работу с гибким графиком
и приятным вознаграждением.