

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Современные представления о гастропротекции: роль и место антацидных препаратов

Под гастропротекцией следует понимать защиту слизистой оболочки желудка от повреждающего действия факторов агрессии – экзогенных, эндогенных, а также связанных с заболеваниями других органов и систем. Создание условий для заживления поврежденной слизистой оболочки лежит в основе концепции лечения всех кислотозависимых заболеваний, а основные средства, которые сегодня применяются для контроля кислотно-пептического фактора, – это ингибиторы протонной помпы и антациды.



Г.Д. Фадеенко

Факторы агрессии и защиты

К экзогенным факторам агрессии относятся пища, алкоголь, компоненты табачного дыма, многие лекарственные средства с токсичным влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эндогенные факторы синтезируются самим желудком и другими органами пищеварения, становятся повреждающими только в определенных условиях, поэтому считаются условно агрессивными: хлористоводородная (соляная) кислота, пепсин, липаза, желчные кислоты. Реже вызывают поражения слизистой оболочки желудка инфекционные агенты – бактерии и вирусы, однако *Helicobacter pylori* является повсеместно распространенным патогеном и доказанным причинным фактором многих заболеваний ЖКТ. Серьезные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, такие как хроническое obstructивное заболевание легких, цирроз печени, почечная недостаточность, сопровождаются метаболическими и гемодинамическими нарушениями (системным ацидозом, ишемией), которые могут становиться причиной вторичных гастропатий. Существует понятие «стрессовые язвы» – острые эрозивно-язвенные поражения, которые возникают у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на фоне критического состояния.

Для противодействия всем перечисленным повреждающим факторам существует три линии защиты слизистой оболочки желудка:

- 1) слизисто-бикарбонатный барьер;
- 2) барьерная функция апикальной плазматической мембраны эпителиоцитов, продукция хлористоводородной кислоты;
- 3) сосудистое русло подслизистого слоя стенки желудка.

Механизмы физиологической гастропротекции регулируются рядом медиаторов, которые секретируются слизистой оболочкой желудка. Наиболее активными из них являются простагландины – производные полиненасыщенных жирных кислот. Такие простагландины, как E1 и E2, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов, подавляют секрецию хлористоводородной кислоты за счет угнетения гистамина и гастрина, препятствуют обратной диффузии ионов H^+ , улучшают кровоснабжение и микроциркуляцию слизистой оболочки, угнетают фактор активации тромбоцитов и фактор некроза опухоли α .

В норме факторы защиты компенсируют влияние факторов агрессии, но при истощении резервов физиологической гастропротекции нарушается слизисто-бикарбонатный барьер, создаются условия для разрушения эпителиального слоя, воспаления, развития эрозивно-язвенных повреждений, атрофии желез.

НПВП-гастропатии

Типичным примером нарушения баланса между факторами защиты и повреждающим воздействием являются НПВП-гастропатии. Под этим термином объединяются эрозивно-язвенные поражения, а также их опасные осложнения, такие как желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Известно, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП обусловлены ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует синтез медиаторов воспаления – простагландинов – из арахидоновой кислоты. Таким образом, подавление ЦОГ облегчает симптомы воспаления и боль. Однако физиологические эффекты простагландинов этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Повреждение слизистой оболочки желудка при приеме НПВП вызвано ингибированием изофермента ЦОГ-1 и снижением синтеза простагландинов, имеющих цитопротекторное значение. Угнетение синтеза защитных простагландинов E1 и E2 наиболее выражено в антральном отделе желудка, чем и объясняется преимущественная локализация повреждений слизистой оболочки в данном отделе при НПВП-гастропатиях.

Еще один механизм повреждения связан с тем, что большинство НПВП по химической структуре являются кислотами. В кислой среде желудка они легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов, оказывая прямой токсический эффект. Доказано, что некоторые НПВП напрямую могут ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов, а также влияют на пролиферацию эпителиоцитов, нарушая процессы репарации желудочного эпителия (L.M. Lichtenberger et al., 2006).

Гастропротекция как подход к лечению

Когда физиологических механизмов защиты недостаточно, применяется лечебная гастропротекция. Это комплекс мероприятий, направленный на устранение или ослабление внешних и внутренних факторов агрессии, а также стимулирование эндогенных факторов защиты слизистой желудка:

- щадящая диета;
- отказ от курения и употребления алкоголя;
- эрадикация *H. pylori*;
- подавление секреции хлористоводородной кислоты или ее нейтрализация;
- устранение желчного дуоденогастрального рефлюкса;

- восстановление слизисто-бикарбонатного барьера;
- регенерация желудочного эпителия;
- восстановление микроциркуляции.

В соответствии с задачами и мишенями гастропротекции можно выделить следующие направления терапии:

- оценка алиментарных факторов и назначение диетотерапии;
- оценка риска возникновения лекарственных гастропатий, при необходимости – индивидуальный подбор хорошо переносимого НПВП;
- диагностика инфекции *H. pylori* и эрадикация при ее обнаружении;
- применение антацидов и антисекреторных препаратов – H_2 -блокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- использование цитопротекторов.

Каждое из направлений является отдельной темой для обсуждения и анализа доказательной базы. Для некоторых подходов к гастропротекции существуют убедительные доказательства, в то время как целесообразность других не подтверждена.

Что касается НПВП-гастропатий, следует понимать, что не существует абсолютно безопасных для желудка препаратов данного класса. Выбор НПВП в каждом конкретном случае необходимо делать на основании анализа индивидуальных факторов риска, с учетом сопутствующих заболеваний и назначений. Закономерно, что самый высокий риск развития гастропатий отмечается при приеме неселективных ингибиторов ЦОГ. По данным многочисленных метаанализов, гастроинтестинальная безопасность высокоселективных ингибиторов изофермента ЦОГ-2 (коксибов) достоверно выше, однако в некоторых исследованиях показано их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Среди ИПП лидером по длительности антисекреторного эффекта является S-изомер омепразола – эзомепразол (Эзомеалокс), что обусловлено его более высокой биодоступностью. В сравнительном перекрестном исследовании P. Mineg и соавт. из пяти ИПП эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки показал самое длительное время удержания внутрижелудочного pH >4 на 5-й день терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Доказано, что pH >4 – это оптимальный уровень кислотности, который создает благоприятные условия для заживления эрозий при ГЭРБ, а также НПВП-индуцированных поражений слизистой. Кроме того, мощный и длительный кислотосупрессивный эффект Эзомеалокса в сочетании с удобным приемом находит применение в схемах эрадикации *H. pylori* при пептических язвах желудка и язвах двенадцатиперстной кишки, в профилактике рецидивов ГЭРБ, НПВП-гастропатий, лечения синдрома Золлингера-Эллисона. Кроме того, практически каждый пациент кардиолога принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК), которая даже в низких дозах оказывает ультрагенное действие. А назначение

еще одного НПВП, в том числе из группы коксибов, в дополнение к АСК существенно повышает риск возникновения гастропатии и кровотечения (A. Rostom, 2007).

Согласно IV Маастрихтскому консенсусу (2010) у всех больных, у которых планируется длительный прием неселективных НПВП, коксибов или АСК, рекомендуется применять стратегию Test & treat: диагностировать инфекцию *H. pylori* и проводить эрадикацию при ее выявлении (класс рекомендаций 1b, уровень доказательств А).

В качестве специфических гастропротекторов разрабатывались синтетические аналоги простагландина E1. В некоторых странах применяется один препарат данной группы – мизопролол. Этот препарат компенсирует уже развившийся дефицит эндогенных простагландинов, однако вызывает плохо переносимые побочные эффекты, которые ограничивают его применение. Ребамипид – препарат, повышающий уровни простагландинов E1 и E2 в слизистой оболочке желудка, в исследовании FORCE с эндоскопическим контролем заживления НПВП-индуцированных эрозий не превосходил по эффективности H_2 -блокатор фамотидин. В Украине аналоги простагландина не зарегистрированы.

Контроль кислотности: роль ИПП и антацидов

Наиболее оправданной и распространенной стратегией гастропротекции является назначение антисекреторных препаратов и антацидов с целью контроля секреции соляной кислоты или ее нейтрализации. Повышенная кислотность является эндогенным фактором агрессии по отношению к собственной слизистой оболочке, а также создает условия для роста *H. pylori*. На принципе уменьшения агрессивных свойств соляной кислоты желудочного сока и пепсина построены все стратегии лечения кислотозависимых заболеваний – пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ, НПВП-гастропатий, симптоматической изжоги. Ингибиторы протонной помпы являются обязательным компонентом в схемах эрадикационной терапии. Эффективность, безопасность и экономическая целесообразность применения ИПП для профилактики и лечения НПВП-гастропатий обоснованы результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. В некоторых европейских странах пациенты, у которых планируется длительный прием НПВП, автоматически получают рецепты на ИПП, и расходы, связанные с этими назначениями, покрываются страховыми компаниями.

Антациды являются первыми фармакологическими средствами, которые начали использовать для лечения кислотозависимых заболеваний. Все антациды действуют в просвете желудка и/или

непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Последний заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. Повышение уровня pH в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. С появлением блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, а затем ИПП антациды не утратили своего значения. Благодаря современным технологиям производства и лекарственным формам они являются ценным дополнением к антисекреторной терапии.

Классификация антацидов базируется на их способности к всасыванию. В соответствии с этим антациды условно разделяют на всасывающиеся (растворимые) и невсасывающиеся. Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся действуют только в ЖКТ. Всасывающиеся антациды из-за большого количества побочных реакций практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения.

Примером современного невсасывающегося антацида с дополнительными гастропротекторными свойствами является комбинация гидроксидов алюминия и магния – препарат Маалокс®. Эффективность препарата Маалокс® при широком спектре кислотозависимых заболеваний обусловлена активной нейтрализацией соляной кислоты и рядом дополнительных защитных эффектов в отношении слизистой оболочки желудка.

Маалокс® обладает способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в зоне язвенного дефекта, стимулируя тем самым локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез.

Быстрый кислотонейтрализующий эффект позволяет назначать Маалокс® для купирования изжоги в период скрининговой фазы, а также в первые сутки приема ИПП (до наступления блокады продукции кислоты проходит 1-3 суток), а также для купирования явления «рикошетной» изжоги в случае применения блокаторов H₂-рецепторов.

При эрозивной форме ГЭРБ прием препарата Маалокс® в дополнение к базисной терапии ИПП обеспечивает цитопротекторное действие и создает благоприятные условия для заживления дефектов слизистой оболочки пищевода.

Маалокс® адсорбирует пепсин, желчные кислоты и лизолецитин, что позволяет снизить агрессивное воздействие желудочного сока и предотвратить пептическое поражение слизистой оболочки желудка и пищевода у больных с дуоденогастральным желчным рефлюксом. После эрадикации H. pylori Маалокс® может быть назначен для купирования возможного эпизодического болевого синдрома и изжоги.

Маалокс® оказывает цитопротекторное действие через стимуляцию синтеза простагландина E₂, стимулирует секрецию

бикарбонатов и защитной мукополисахаридной слизи, улучшает микроциркуляцию, что способствует повышению устойчивости слизистой оболочки желудка к влиянию НПВП.

Преимущества комбинированной гастропротекции: ИПП + антацид

ИПП остаются золотым стандартом терапии кислотозависимых заболеваний. Маалокс® действует синергично с ИПП на одно патогенетическое звено – кислотнo-пептическую агрессию желудочного сока. Поэтому в ряде случаев комбинация с ИПП предпочтительнее, чем монотерапия антисекреторным препаратом. Такое сочетание обеспечивает комплексное решение проблемы терапии кислотозависимых заболеваний. Например, ИПП Эзомеалокс путем длительного контроля желудочной секреции создает условия для заживления дефектов слизистых оболочек и действия других компонентов терапии, а антацид Маалокс® в режиме приема «по требованию» помогает пациенту контролировать эпизодическую изжогу и оказывает прямое гастропротекторное действие.

Дополнительным аргументом в пользу комбинации ИПП и антацида является быстрое купирование изжоги. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Нидерландах (R.A. Faaij et al., 1999), взрослые пациенты с различной патологией ЖКТ в режиме «по требованию» принимали для купирования приступа изжоги Маалокс® или ранитидин. Избавление от изжоги в группе пациентов, принимавших Маалокс® (n=49), наступало в среднем через 19 мин, в то время как в группе ранитидина (n=45) – только через 70 мин (различия в скорости эффекта на 70,4% достоверны, p=0,04). Таким образом, кислотонейтрализующий эффект препарата Маалокс® наступает быстрее, чем H₂-блокаторов. Быстрое избавление от изжоги повышает качество жизни и способствует поддержанию compliance.

Назначая антациды, следует принимать во внимание особенности разных лекарственных форм и взаимодействие с пищей. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект.

Индивидуально подбирая частоту приема и разовую дозу препарата Маалокс®, можно достичь оптимального для конкретного больного кислотонейтрализующего действия и симптоматического эффекта в течение суток. Разнообразие лекарственных форм (суспензия в пакетах, флаконах, жевательные таблетки разной дозировки) позволяет выбрать наиболее удобный для пациента вариант лечения.

Таким образом, в современном понимании гастропротекция – это целый комплекс мер по устранению действия агрессивных факторов и защите слизистой оболочки желудка. Фармакотерапия является одним из направлений этого комплекса. Невсасывающиеся антациды наряду с ИПП остаются важным компонентом терапии большинства заболеваний верхних отделов ЖКТ, в патогенезе которых ключевую роль играет кислотнo-пептическая агрессия желудочного сока.

Дополнительные свойства препарата Маалокс® – адсорбция факторов агрессии, стимуляция местных репаративно-регенераторных процессов, клеточной пролиферации и ангиогенеза – могут успешно применяться для гастропротекции во многих клинических ситуациях.

Эффективность лечения во многом зависит от умения врача в своей практической деятельности использовать индивидуальный подход с учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов.

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ШЕФ-РЕДАКТОР Дмитро Молчанов

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Станіслав Шапошнікова

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Сандул

Анна Аксьонова

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ Інна Мартиненко

ДИЗАЙНЕРИ Ірина Лесько

Олена Дудко

Максим Маліков

Наталія Дехтяр

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

Інна Головка

Зоя Маймескул

Мирслава Табачук

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Іван Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37635

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція 521-86-98, 521-86-97

Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86

Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 08.06.2015 р.

Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.