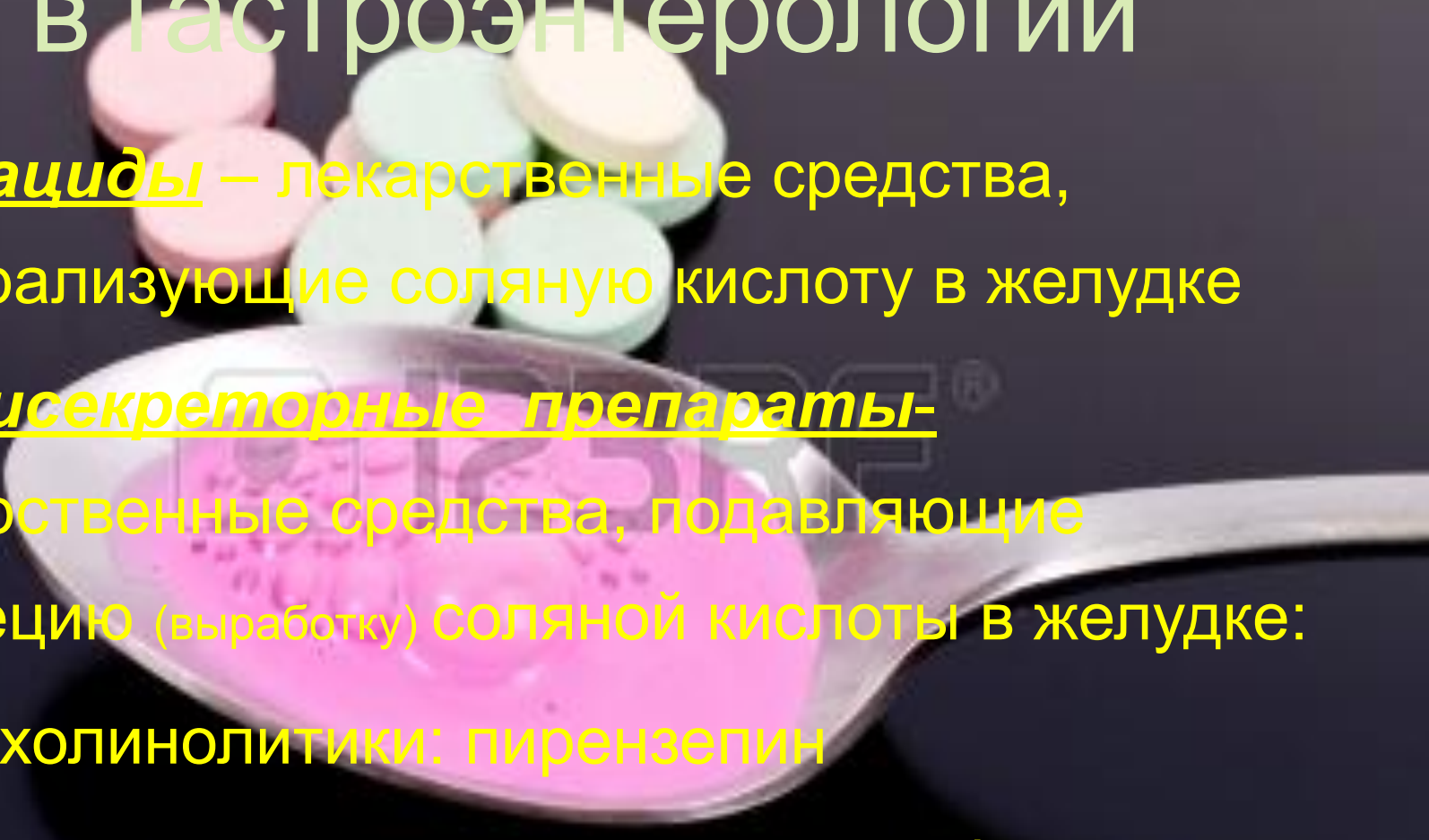


Лекарственные
препараты,
применяемые для
лечения
ГЭРБ и гастрита

Савилов Константин Владимирович

к.м.н., доцент РязГМУ

Современные препараты в гастроэнтерологии

- 
- Антациды – лекарственные средства, нейтрализующие соляную кислоту в желудке
 - Антисекреторные препараты – лекарственные средства, подавляющие секрецию (выработку) соляной кислоты в желудке:
 - М- холинолитики: пирензепин
 - H_2 - гистаминолитики: ранитидин, фамотидин
 - ИПП- ингибиторы протонной помпы:
омепразол, пансопразол и др.

Антациды

- Антациды - первые лекарственные средства, применявшиеся для лечения кислотозависимых заболеваний практически до середины XX века
- В настоящее время их потеснили блокаторы H_2 - рецепторов и ИПП
- Однако, они и сегодня широко применяются благодаря их достаточной эффективности и большей безопасности
- В США только для устранения ЖК- побочных эффектов лекарственных средств антациды применяют примерно 6 млн человек



Показания к применению: кислотозависимые заболевания

Класс	Представители
Классические (обусловленные избыточной продукцией HCl)	ГЭРБ, язвенная болезнь, гастрит, синдром Золлингера-Эллисона
Опосредованные (зависимые: течение заболевания поддерживается продукцией HCl)	НПВП-гастропатия, рефлюкс-гастрит (повреждающий фактор-желчные кислоты), панкреатит (острый, хронический)
Симптоматические расстройства ЖКТ	Кишечные расстройства у пациентов с гиперпродукцией HCl: неустойчивый стул

Кислотозависимые заболевания



Страна	Частота язвенной болезни
Западная Европа	8,2 %
США	10%
Япония	11%
Индия	25%
Россия	26%

Симптомы ГЭРБ встречаются у половины взрослого населения земного шара

Классификация антацидов

•1. Всасывающиеся:

- ▣ *натрия гидрокарбонат* (сода – NaHCO_3)
- ▣ *магния окись* (жженая магнезия)
- ▣ *магния карбонат основной* – смесь $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
- ▣ *кальция карбонат основной* – CaCO_3

•2. Невсасывающиеся:

- ▣ *магния гидроокись*
- ▣ *алюминия гидроокись*
- ▣ *алюминиевая соль фосфорной кислоты*

Механизм действия антацидов

- ❖ непосредственно взаимодействуют с соляной кислотой желудка, нейтрализуя её:
 - ✓ уменьшается раздражающее действие HCl на стенку желудка
 - ✓ снижается агрессивность протеолитических ферментов
 - ✓ повышается тонус нижнего сфинктера пищевода (ГЭРБ)

Всасывающиеся антациды

Преимущества

- ✓ действуют быстро (в течение минуты)



Недостатки

- ✓ непродолжительное действие
 - тормозной тип секреции: 20-40 МИН
 - возбудимый тип секреции: 10-15 МИН
- ✓ феномен «рикошета»
- ✓ гипергастринемия
- ✓ карбонаты: CO_2 -отрыжка, метеоризм
- ✓ нарушение кислотно-основного

Кислотный рикошет: «быстро» не значит «хорошо»

Возникновение «кислотного рикошета» связано с быстрой нейтрализацией HCl антацидом в желудке и резким повышением pH. Дополнительно образуется CO_2 , растягивающий стенки желудка¹

Компенсаторно выделяется еще большее количество соляной кислоты. Это приводит к повторному возникновению изжоги или боли.



Поэтому всасывающиеся антациды требуют многократного применения в течение дня

1. Бордин Д.С. Лечащий Врач 2011;2:50-55.

Нарушение кислотно-основного и водно-солевого обмена: сода

•алкалоз

- ✓ слабость
- ✓ головная боль
- ✓ тошнота, рвота,
- ✓ боль в животе
- ✓ спазмы мышц, судороги

•защелачивание мочи: фосфатные камни

•угнетение дыхания (дыхательная недостаточность!)

•ОТЁКИ (2 г соды задерживают столько же воды, что и 1,5 г Na Cl)

❖ Нежелательно применять у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы



Нарушение кислотно-основного и водно-солевого обмена: карбонат кальция (Ренни: кальция карбонат + магния карбонат)

- запоры

- гиперкальциемия

 - ✓ кальцификация тканей: нефрокальциноз

 - ✓ образование камней в почках

- усугубляет стеаторею у больных панкреатитом

- алкалоз**, особенно при одновременном использовании молочных продуктов: молочно-щелочной синдром*:

 - ▢ тошнота, рвота

 - ▢ полиурия

 - ▢ азотемия

 - ▢ психические нарушения

*McGuinness B., Logan J.L. Milk alkali syndrome. Uster Med J., 2002; 71(2): 132-35.

Невсасывающиеся антациды

- препараты, содержащие магния и алюминия гидроксиды
- препараты, содержащие алюминия фосфат

преимущества

- длительного действия (2,5 – 3 часа)
- не вызывают феномена «рикошета»
- не нарушают кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса
- обладают дополнительными полезными эффектами:
 - ✓ адсорбируют пепсин, уменьшая агрессивность желудочного сока
 - ✓ связывают лизолецитин и желчные кислоты (агрессивные компоненты)
 - ✓ обладают адсорбирующим, обволакивающим, цитопротективным действием

недостатки

- Эффект развивается медленнее (9- 30 мин)*

* Скорость наступления эффекта обусловлена лекарственной формой: суспензии действуют быстрее



Наиболее перспективны препараты алюминия

Действие	Ca	Mg	Al
нейтрализующее	+	+++	++/+++
адсорбирующее	+	+	+++
обволакивающее	-	-	+
вяжущее	-	-	+
цитопротективное	-	-	+++

Гидроокись алюминия и магнезия: Альмагель, Альмагель Нео, Маалокс

Магнезия гидроокись

- эффект развивается достаточно быстро, но действие непродолжительно
- оказывает послабляющее действие

Алюминия гидроокись

- эффект развивается медленно, но действие более продолжительно
- вызывает запоры

Кислотонейтрализующая активность некоторых коммерческих антацидов?

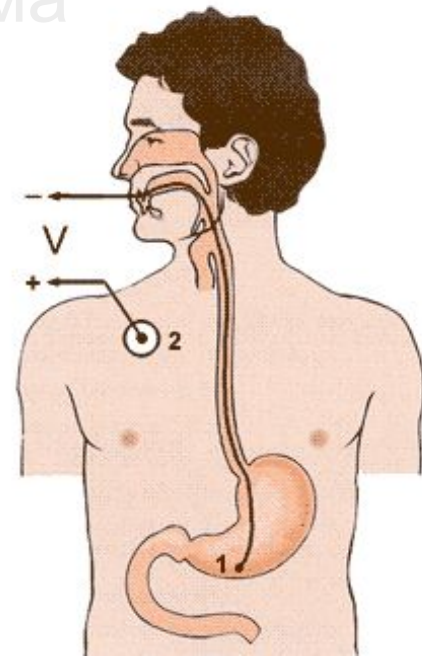
препарат	доза	КНА, мэкв
Ренни	1 таблетка	9,5
Фосфалюгель	10 мл	4,32
Алмагель	15 мл	25,5
Маалокс мини	4,3 мл	20
Маалокс	1 таблетка	18,5
Маалокс	15 мл	40,5

КНА- это к-во HCl, которое способна связать 1 доза антацида in vitro: мало соответствует эффективности препарата in vivo

Кислотонейтрализующая активность некоторых коммерческих антацидов?

- Изучение эффективности антацидных препаратов, по данным **внутрижелудочной компьютерной рН-метрии**, показало, что **максимальные цифры рН после приема различных антацидных препаратов отличались лишь незначительно**

Ю.В. Васильев *Современные антацидные препараты в гастроэнтерологической практике. Лечащий врач, 2004 № 4*



Наиболее перспективны препараты алюминия, но...

- 1. Алюминия гидроксид в тонкой кишке образует фосфаты алюминия, приводя к нарушению всасывания фосфатов^{1,2}:

✓ *гипофосфатемия:*

- общее недомогание
- мышечная слабость

✓ *усиление всасывание кальция - угроза камнеобразования в почках*

✓ *остеомалация, остеопороз*



1. Щербаков П.Л. Эффективная фармакотерапия 2011;1:56-60.

2. Maton P.N., Burton M.E. Drugs 1999;57(6):855-870.

Наиболее перспективны препараты алюминия, но...

- 2. Длительное применение препаратов алюминия или применение в высоких дозах приводит к развитию:

- нефропатии с исходом в почечную недостаточность

- энцефалопатии:

- ✓ сонливость

- ✓ болезнь Альцгеймера

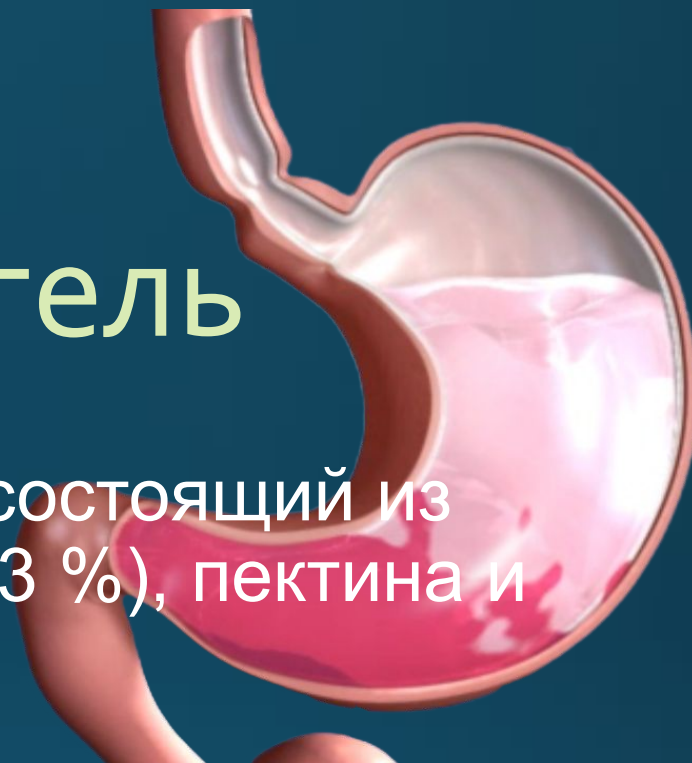
- ❖ *Риск возникновения этих эффектов возможен при концентрации алюминия в крови более 100 мкг/мл*

- ❖ *Особенно велик риск у детей и лиц пожилого возраста*



Фосфалюгель

- содержит коллоидный гель, состоящий из **алюминия фосфата** (около 23 %), пектина и агар-агара
- Обладает:
 - ▢ **антацидной активностью**: в желудке в течение 10 мин повышает рН до 3,5- 5 и удерживает её в течение 3-х часов
 - ▢ **обволакивающим действием**: при поступлении в желудок образует значительную по площади плёнку на поверхности слизистой желудка



Фосфалюгель



- Обладает

- **адсорбирующим действием:**

- ✓ адсорбирует пепсин

- ✓ связывает лизолецитин и желчные кислоты

- ✓ адсорбирует эндогенные и экзогенные ТОКСИНЫ, ГАЗЫ, образовавшиеся вследствие гниения или патологического брожения, обеспечивает их пассаж по кишечнику и выведение из организма

- **цитопротективным действием:** лизолецитин и желчные кислоты- цитотоксические агенты

Фосфалюгель: преимущества

- Биодоступность алюминия зависит как от растворимости самой соли, так и от свойств растворимых алюминиевых комплексов, образующихся в ЖКТ
- Органические кислоты, содержащиеся в пище (лимонная, малоновая, щавелевая, винная, янтарная, аспарагиновая и глутаровая) растворяют значительное количество гидроксида алюминия и формируют алюминиевые комплексы, всасывающиеся в ЖКТ
- Из всех соединений алюминия **фосфат алюминия** характеризуется **наибольшей устойчивостью** к

Фосфалюгель: преимущества

- относительный коэффициент всасывания:
 - ❖ алюминия фосфата составляет 0,087 %
 - ❖ алюминия гидроксида — 0,147 %
 - ❖ сукральфата — 0,196 %
- Таким образом, алюминия фосфат обладает низкой токсичностью и фактически системного действия на организм



Фосфалюгель: преимущества

- 1. Меньше побочных эффектов:
 - ✓ не вызывает дефицита фосфатов
 - ✓ не вызывает остеомаляции и остеопороза
 - ✓ не вызывает энцефалопатии
- 2. Большой профиль безопасности: можно применять у детей, беременных и кормящих женщин*

* Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфалюгель
П N 012655/01-070911

Переносимость и безопасность некоторых Al- содержащих препаратов

	Альмагель	Маалокс	Фосфалюгель
Побочные эффекты	тошнота, рвота, боль в животе запор	диарея, запор	запор у лежачих больных*
Противопоказания	выраженное нарушение функции почек болезнь Альцгеймера	почечная недостаточность гипофосфатемия	выраженное нарушение функции почек
Дети: п/п	новорожденные	до 15-ти лет	нет ограничений
Беременные	можно, но не более 3-х дней	если польза превышает риск	нет ограничений
Грудное вскармливание	противопоказан	нет ограничений	нет ограничений
Взаимодействие	Тетрациклины Железо Сердечные гликозиды H ₂ - блокаторы Бета- блокаторы Фторхинолоны Фенотиазины Индометацин и др.	Тетрациклины Железо Сердечные гликозиды H ₂ - блокаторы Бета- блокаторы Фторхинолоны ГКС... 24 препарата	Тетрациклины Железо Сердечные гликозиды <i>*- увеличить количество жидкости</i>

Альгинаты: Гевискон

- Альгинаты- соли альгиновой кислоты (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), получаемые из морских водорослей
- Альгинаты взаимодействуют с HCl желудка, при этом образуется вязкий гель альгиновой кислоты, способный:
 - ✓ оказывать обволакивающее действие на слизистую желудка
 - ✓ стимулировать заживление эрозивных повреждений
 - ✓ оказывать кровоостанавливающее действие



Гевискон: состав и действие

Альгинат натрия

Нейтрализует HCl

Образует гель альгината

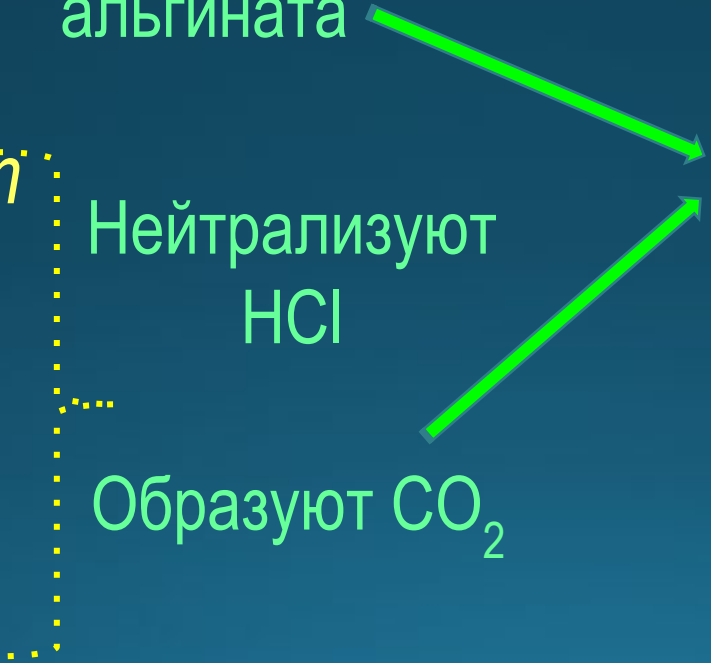
Гидрокарбонат натрия

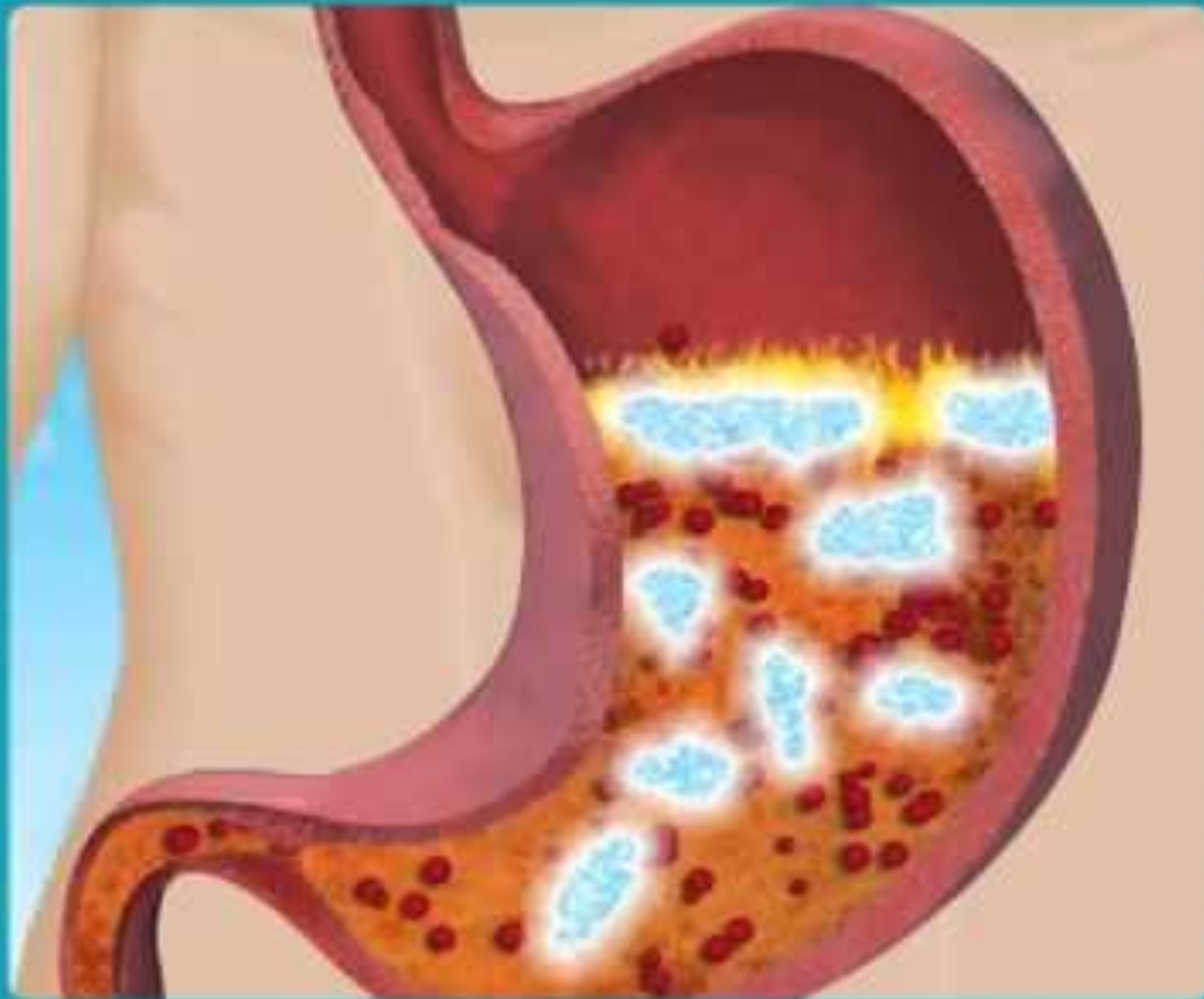
Нейтрализуют HCl

Карбонат кальция

Образуют CO₂

CO₂ поднимает гель на поверхность содержимого желудка, формируя барьер, препятствующий рефлюксу в пищевод





- (Кислота)
- (Гевискон®)





Рисунок 2. Интраэзофагеальная рН-грамма больного П. регистрирует большое количество кислых рефлюксов, купируемых приемом Гавискона форте

Бутов М.А и др. Альгинат Гавискон форте в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Врач. – 2009. – № 5. – С. 73–75.

Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

- 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки



Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

□ 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки

• Причины:

❖ 1.1. Повышение внутрибрюшного давления:

✓ беременность

✓ тесная одежда

✓ абдоминальное ожирение



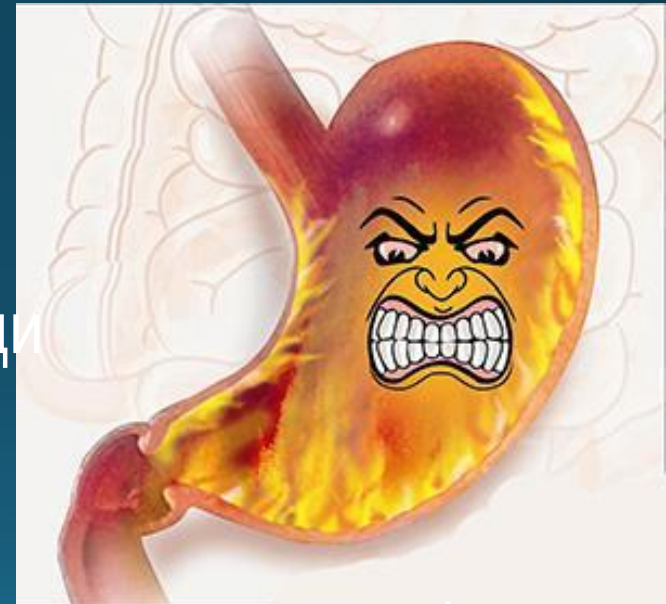
Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

□ 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки

• Причины:

❖ 1.2. Особенности питания

- ✓ избыточное потребление жирной пищи
- ✓ переедание
- ✓ злоупотребление пряностями
- ✓ избыточное потребление продуктов, содержащих кофеин
- ✓ газированные напитки



Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

□ 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки

• Причины:

❖ 1.3. Курение

❖ 1.4. Индивидуальная чувствительность к некоторым продуктам:

• лук, чеснок

• томаты: сок, кетчупы, соусы

• цитрусовые и т.д



Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

□ 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки

• Причины:

❖ 1.5. Заболевания ЖКТ:

✓ ГЭРБ

✓ дискинезии ЖКТ

✓ гастрит

✓ язвенная болезнь

✓ хронический холецистит

✓ грыжа пищеводного отверстия диафрагмы



Антациды (Фосфалюгель) и альгинаты (Гевискон): *терапевтическая ниша*

□ 1. Изжога - ощущение жжения за грудиной или в надчревной области, нередко распространяющееся вверх до глотки

• Причины:

❖ 1.6. Приём лекарств:

✓ отхаркивающие рефлекторного действия (термопсис и др.)

✓ антибиотики (тетрациклин)

✓ НПВП (диклофенак)

✓ эстрогены (Комбинированные Оральные Контрацептивы)

✓ β- блокаторы (метопролол, бисопролол)

✓ нитраты

✓ теofilлин (Теопек, Теотард) и др.



Симптомы изжоги отмечают:

- 10% - ежедневно
- 30% - еженедельно
- 50% - ежемесячно



Антациды (Фосфалюгель): *терапевтическая ниша*

□ 2. Боль в области желудка (в эпигастрии) – «голодные» или сразу же после еды:

- язвенная болезнь
- гастрит
- синдром Золлингера-Эллисона
- НПВП- гастропатия и др.



Фосфалюгель: *терапевтическая ниша*

- 3. функциональная диарея
- 4. желудочные и кишечные расстройства, вызванные отравлением, приемом лекарственных препаратов, раздражающих веществ
(кислоты, щелочи, алкоголь)





Разрешен:

- взрослым
- детям
- беременным
- кормящим грудью

Отпуск из аптек: **без рецепта**



Разрешен:

- взрослым
- детям старше 6 лет
- беременным
- кормящим грудью

Отпуск из аптек: **без рецепта**

Изжога и боль в желудке: антациды или антисекреторные препараты?

• 1. Латентный период – время от приема медикамента до начала эффекта

□ для антацидов он составляет в среднем $7 \pm 3,8$ мин

✓ фосфалюгель – 9 мин

□ для антисекреторных препаратов:

✓ фамотидин (Квамател) - $47,35 \pm 4,59$ мин

✓ омепразол - $156 \pm 62,5$ мин

✓ рабепразол - $211,5 \pm 73,6$ мин

Именно из-за быстрого начала действия большая часть пациентов отдает предпочтение антацидам при необходимости купировать изжогу, боль в животе

НУ ПОЧЕМУ ТЫ ТАК ДОЛГО
ОТВЕЧАЕШЬ?



ТЫ ЧТО ТОРМОЗ?

Изжога и боль в желудке: антациды или антисекреторные препараты?

•2. Профиль безопасности

□ Ранитидин, фамотидин

✓ Беременность и лактация: только по жизненным показаниям

✓ Ограничения по возрасту: старше 12 - 14-ти лет

□ ИПП:

✓ Беременность: только по жизненным показаниям

✓ Лактация: либо п/п, либо по жизненным показаниям

✓ Ограничения по возрасту: старше 12 - 18-ти лет

Фосфалюгель - нет ограничений!
И меньше побочных эффектов!

Профиль безопасности некоторых ИПП

	Омепразол	Эзомеразол	Лансо-празол	Панто-празол
Беременность	по жизненным показаниям	по жизненным показаниям	1-й триместр: противопоказан; 2-3-й триместр: по жизненным показаниям	по жизненным показаниям
Грудное вскармливание	по жизненным показаниям	противопоказан	противопоказан	по жизненным показаниям
Возраст	>18 лет	>12 лет	>18 лет	>18 лет

Изжога при беременности

В зависимости от срока встречается у 30-50-80% беременных

- В первой половине беременности обусловлена гормональной перестройкой: прогестерон расслабляет тонус нижнего сфинктера пищевода
- Во второй половине обусловлена повышением внутрибрюшного давления



Изжога и боль в желудке: антациды или антисекреторные препараты?

•3. Нежелательные взаимодействия

- Некоторые ферменты и лекарства
- Это происходит при приеме клопидогрел, др.



...ты ингибируют
...м других
...применяющих
...арин, диазепам и

Фосфалюгель - достаточно разделить приём лекарств во времени с интервалом 2 часа!

Изжога и боль в желудке: антациды или антисекреторные препараты?

•4. Фармацевтическое консультирование:

- антисекреторные препараты – отпускаются по рецепту!
(исключение- ранитидин, омепразол 10 мг)

Отпускается без рецепта!



Изжога и боль в желудке: антациды или антисекреторные препараты?

• 5. Нежелательные эффекты

□ Принципиальности H. pylori



Распространение *H. pylori* приводит к воспалению в теле желудка

ОМЕПРАЗОЛ
40 МГ/ДЕНЬ X 7 ДНЕЙ



ми приводит к распространению

рессированию воспаления и
менении ИГП¹

**Антациды не имеют этого
нежелательного эффекта**

ИГП¹ (лансопразол, 3 месяца),

офия париетальных клеток,

роза развития **рака желудка**



1. Meann F, Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application. *Drugs* 2005;65(Suppl. 1):113–26

2. Pounder R.E. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1997; V. 11 (Suppl. 1):38-41.

3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. *Gut* 2012;61(5):646-664.

Helicobacter pylori

- В 1886 г. Валерий Яворский, профессор Ягеллонского университета (Краков, Австро- Венгрия), обнаружил бактерию характерной спиралеобразной формы
- Он назвал бактерию *Vibrio rugula* и предположил её возможную роль в генезе заболеваний желудка
- Работа была опубликована в 1899 г, но не имела большого влияния на остальной врачебный мир, поскольку была написана на польском языке



Нобелевская премия по медицине, 2005 г



в 1979 - 1983 г. австралийскими учеными Барри Маршаллом (B. Marshall) и Робинот Уорреном (R. Warren) эта бактерия была вновь открыта и доказана её этиологическая роль в развитии заболеваний ЖКТ

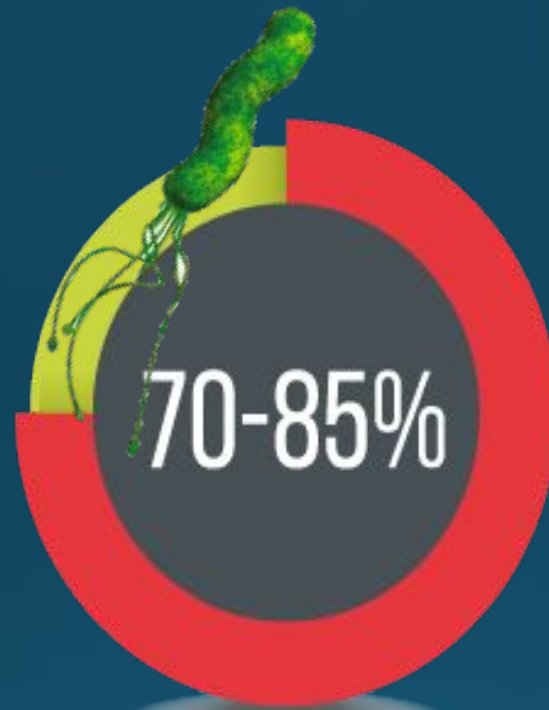
Р. Уоррен

Б. Маршалл

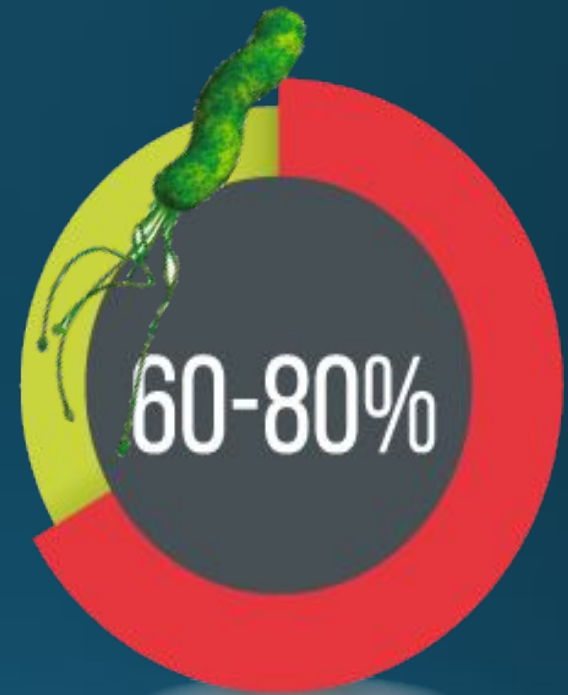
H. pylori является причиной



хронического
гастрита¹




язвенной
болезни желудка¹



рака
желудка²

¹ Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 109, 114 с.

² Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):449-490.



Ликвидировать как класс
на основе антихелико-
бактерной терапии!

Основной принцип
терапии – эрадикация
H. pylori

Препараты, применяемые для эрадикации *H. pylori*

Амоксициллин

Кларитромицин ?

Джозамицин

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол®)

Метронидазол ??

Нифурател

Фуразолидон

Тетрациклин

Левифлоксацин



1. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2012;1:87-89.

2. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение). *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* 2013;5:3-11.

Преимущества Де-Нола

обладает антихеликобактерными свойствами (33% эрадикации)

повышает устойчивость слизистой желудка в воздействию факторов агрессии: HCl, пепсин, желчные кислоты

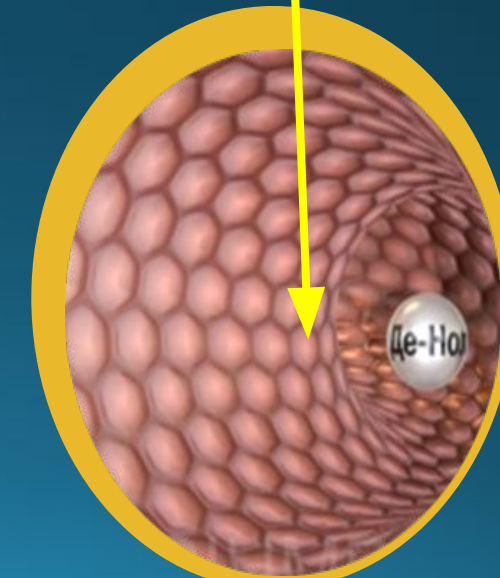
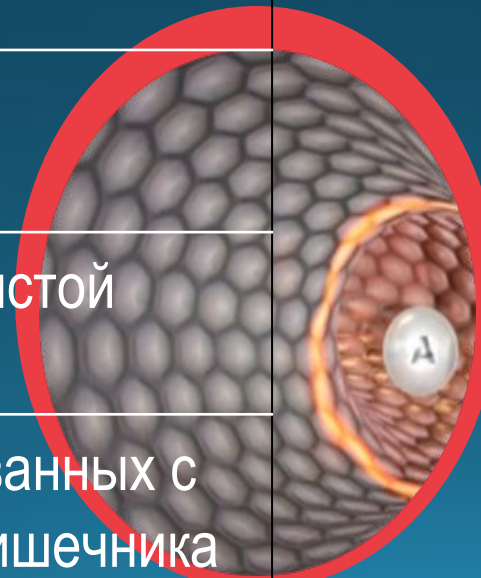
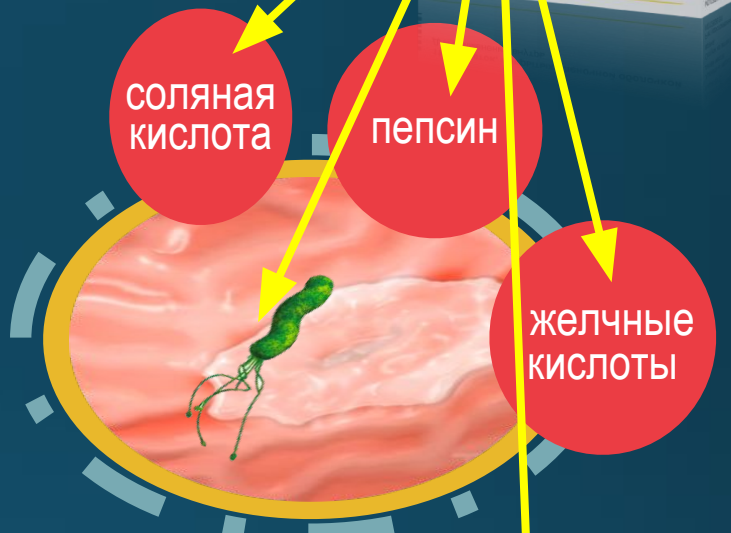
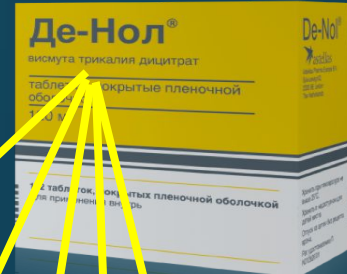
обладает противовоспалительным действием

обладает вяжущим действием

образует защитную пленку на поверхности язв и эрозий

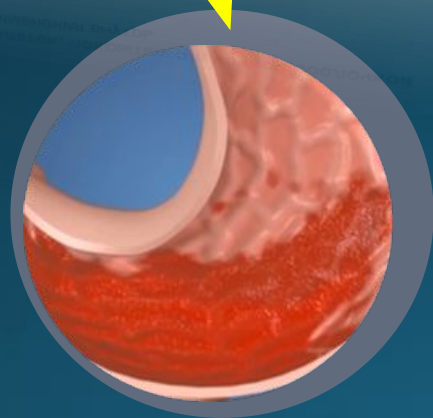
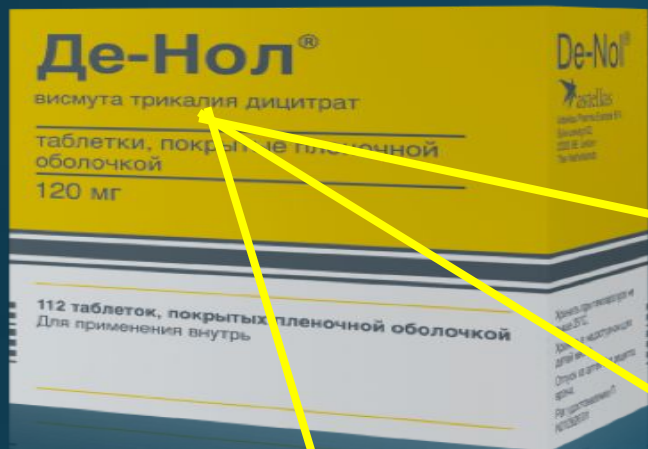
способствует заживлению слизистой оболочки желудка

лишен побочных эффектов связанных с воздействием на микрофлору кишечника

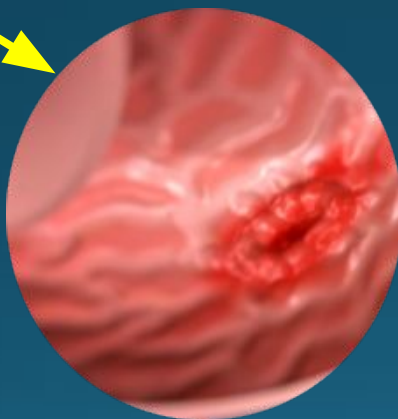


Де-Нол можно рекомендовать пациентам, спрашивающим совета при:

при:



хроническом
гастрите

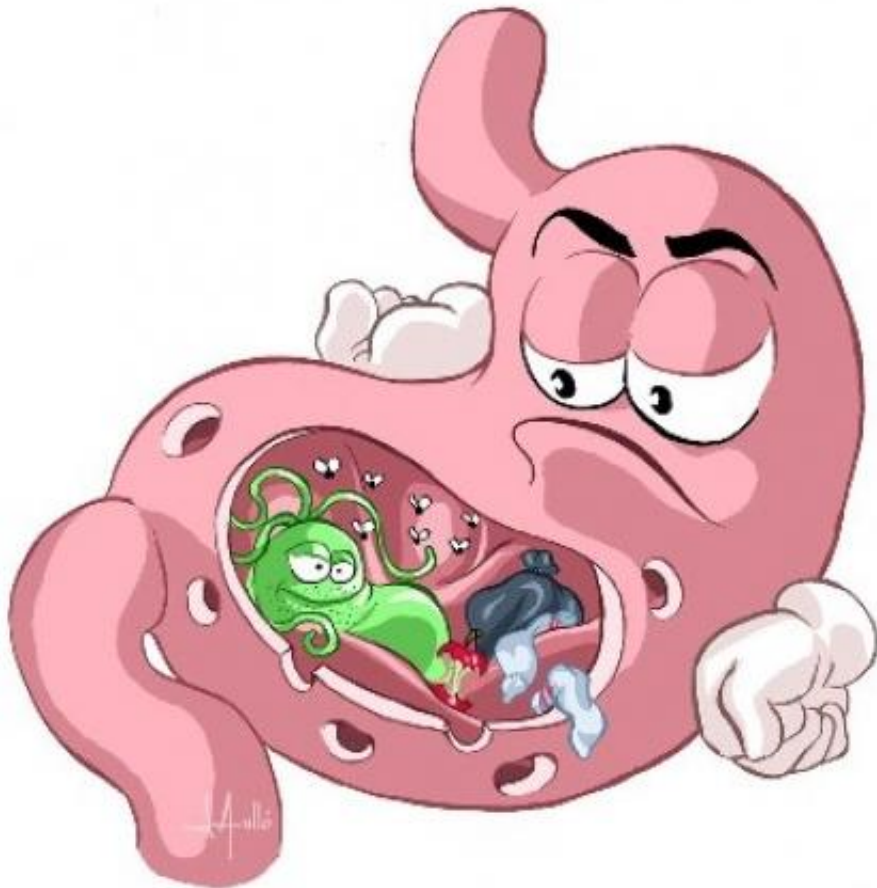


язвенной
болезни



болях
и дискомфорте
в желудке
(функциональная
диспепсия)

В последние годы эффективность стандартной тройной схемы АХТ (ИПП + амоксициллин + кларитромицин (или метронидазол или нифурател)) не дотягивает до рекомендованных 80%*



Причин много:

- ✓ антибиотикорезистентность (метронидазол, кларитромицин)
- ✓ высокая бактериальная нагрузка
- ✓ высокая вирулентность
- ✓ полиморфизм генов пациента и т.д.

**Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. Лечащий врач, 2014, №4. С. 73-9.*

В последние годы эффективность стандартной тройной схемы АХТ (ИПП + амоксициллин + кларитромицин (или метронидазол или нифурантел)) не дотягивает до рекомендованных 80%



Один из способов оптимизации АХТ:

- ✓ добавление Де-Нола четвертым компонентом в схему

Актуальные возможности оптимизации АХТ

Методы	Эффективность, %	Частота ПЭ	Минусы
Пролонгация курса	3 - 5	повышается	✓ снижение комплаентности ✓ негативное влияние на фармакоэкономические показатели
Двойные дозы ИПП	6 - 10	-	Off label
Добавление пробиотиков	до 13	снижается	ограничен выбор препаратов с доказанной эффективностью
Добавление ВТД 4-м компонентом	15 - 20	-	-

Де-Нол®

висмута трикалия дицитрат

таблетки, покрытые пленочной
оболочкой

120 мг

De-Nol®

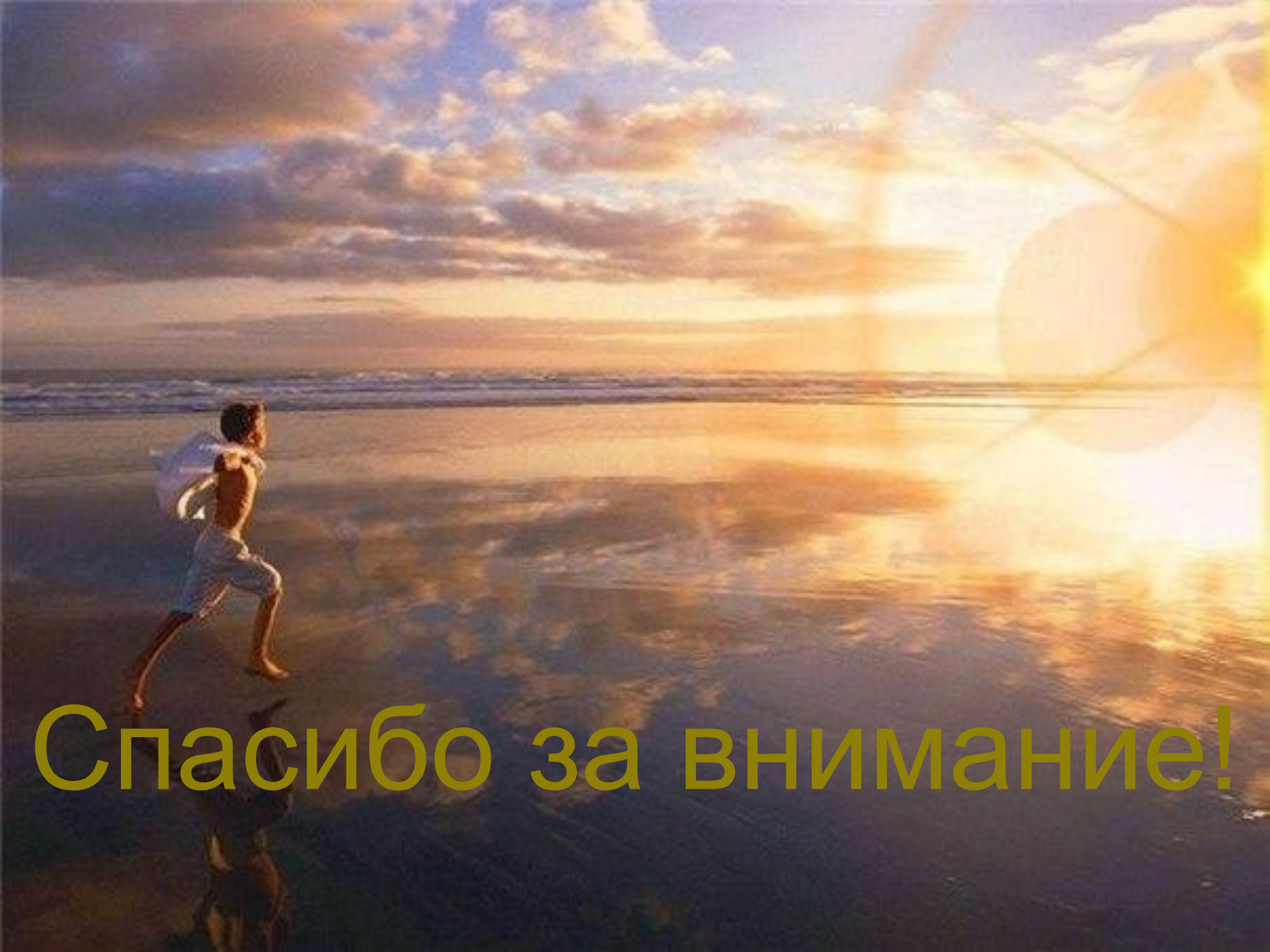


Parallels
Ljubljana, Slovenia
2000 B. E. J. J. J.

**Отпускается
без рецепта!**

Взрослым и детям
старше 4-х лет

*Противопоказан при беременности и
грудном вскармливании*



Спасибо за внимание!