

## АНТАЦИДЫ И ИХ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕАТИТА

*Ю.О. Шульпекова, В.Т. Ивашкин*

Несмотря на широкое внедрение лечебных препаратов, совершивших грандиозный переворот в гастроэнтерологии – средств, подавляющих продукцию соляной кислоты в желудке, практическая потребность в применении антацидных препаратов все так же высока.

Кислотозависимые заболевания занимают весьма значительное место в структуре патологии желудочно–кишечного тракта. К ним относятся язвенная болезнь желудка и 12–перстной кишки, симптоматические язвы верхних отделов пищеварительного тракта, гастро–эзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенноподобный вариант неязвенной диспепсии. Правомерно говорить также о том, что секреция соляной кислоты принимает участие как агрессивный фактор и в патогенезе такого заболевания, как панкреатит. Кислотозависимые заболевания желудочно–кишечного тракта сопровождаются болями, в происхождении которых играет роль стимуляция ионами водорода протон–активируемых катионных каналов болевых рецепторов, в норме реагирующих на чрезмерное растяжение полого органа и спазм гладкой мускулатуры. Ионы водорода снижают порог возбудимости болевых рецепторов. Купирование болей после приема антацидов может служить признаком, подтверждающим их кислотозависимый характер.

При панкреатите появление боли в верхних отделах живота после еды связывают с нарастанием внутрипротокового давления при повышении секреции панкреатического сока, стимулируемым под влиянием выделяющейся соляной кислоты желудка. Важнейшим направлением лечения кислотозависимых заболеваний желудочно–кишечного тракта является устранение кислотного фактора агрессии. Как показали исследования, для подавления патогенных свойств соляной кислоты целесообразно поддерживать рН желудочного содержимого на уровне не менее 3 большую часть суток (не менее 18 ч). При повышении рН до 3,5 антациды связывают ионы водорода на 99%, что сопровождается значительным уменьшением их диффузии в слизистую оболочку и препятствует прямому повреждающему действию соляной кислоты. Антациды способны быстро и эффективно оказывать кислотонейтрализующее действие, с которым, собственно, и связано название данного класса препаратов. Препараты этого класса надежно и прочно зарекомендовали себя, как средство для быстрого купирования кислотозависимых болей и изжоги. Антациды препятствуют проявлению агрессивных свойств соляной кислоты, уже выделившейся в просвет желудка. Таким образом, они не оказывают непосредственного воздействия на париетальную клетку, служащую источником секреции соляной кислоты.

Антацидные препараты различаются по составу, силе и продолжительности действия. Пожалуй, исторически наиболее «заслуженными» являются так называемые всасывающиеся антациды, к которым относятся, например, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и магния, окись магния («жженая магнезия»), серноокислый и фосфорноокислый натрий. Положительной характеристикой данных веществ служит быстрота наступления нейтрализующего эффекта. Отрицательными свойствами этих препаратов являются малая продолжительность действия, развитие в ряде случаев феномена «рикошета» (стимуляция желудочной секреции во второй фазе действия вследствие растяжения газами стенок желудка), влияние на обмен электролитов (в частности, баланс кальция), нередко, в особенности при употреблении карбонатов – развитие отрыжки и метеоризма. Некоторые из всасывающихся антацидов входят в состав выпускаемых ныне препаратов: смеси Ренни (карбонат кальция+карбонат магния),

смеси Тамс (карбоната кальция + карбонат магния), микстуры Бурже (серноокислый и фосфорноокислый натрий, бикарбонат натрия). В силу наличия присущим всасывающимся антацидам негативных побочных эффектов, следует признать, что длительное систематическое применение этих препаратов нецелесообразно, они более пригодны скорее для разовых приемов, например, для купирования изжоги. Позднее введенные в практику невсасывающиеся антациды характеризуются особым типом действия – буферной емкостью. Антацидные свойства этих соединений таковы, что их растворение и реакция нейтрализации соляной кислоты желудка продолжаются лишь до тех пор, пока содержимое желудка не достигнет рН 3,0–4,0, т.е. физиологических значений, необходимых для антимикробного действия соляной кислоты и полноценного пищеварения.

Сохранение умеренно кислой/нейтральной реакции желудочного сока также важно в том отношении, что, по некоторым наблюдениям, смещение ее в сторону щелочных значений сопровождается снижением продукции бикарбонатов поджелудочной железой, что может приводить к нарушению оттока вязкого панкреатического секрета. К невсасывающимся антацидам относятся алюминиевая соль фосфорной кислоты, алюминия гидроокись, магния гидроокись, магния стеарат, входящие в различных комбинациях (с добавлением алгината или без) в состав известных коммерческих препаратов, таких как «Маалокса», «Алмагеля», «Алмагеля–Нео», «Фосфалюгеля». Быстрота наступления нейтрализующего эффекта при применении невсасывающихся антацидов несколько меньше. Однако продолжительность их действия достигает 2,5–3 часов. В терапевтических дозах эти препараты практически лишены нежелательных системных эффектов.

В большинстве случаев препараты невсасывающихся антацидов содержат в своем составе одновременно соединения алюминия и магния в различных пропорциях. Гидроксид магния обеспечивает быстрое начало кислотонейтрализующего действия, а соединения алюминия – более пролонгированный эффект. Учитывая, что желательнее обеспечить равномерное распределение антацида по поверхности слизистой оболочки, наиболее предпочтительно принимать антацидные препараты в форме гелей. В просвете пищевода и желудка гели образуют мелкие капли с большой площадью поверхности, что усиливает их нейтрализующую и абсорбционную способность. В различных клинических ситуациях можно производить индивидуальный подбор наиболее адекватного антацидного препарата каждому пациенту, в том числе, учитывая особенности ритма продукции соляной кислоты по данным рН–метрии. Все же не совсем правильно было бы сводить патогенез химического повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно–кишечного тракта к воздействию кислотного фактора. Немалая роль принадлежит также компонентам дуоденального содержимого – желчным кислотам, лизолецитину. Эти вещества, ретроградно попадающие в просвет желудка и пищевода, наносят существенный вред слизистой оболочке, «неадаптированной» к их воздействию. Желчные кислоты также служат стимуляторами секреции сока поджелудочной железы. Вот почему даже при отсутствии гипоацидных состояний, когда отсутствуют отчетливые показания к назначению антисекреторных средств, антацидные препараты играют ведущую роль в терапии гастрита, эзофагита, вызванного воздействием химических факторов.

Антациды, содержащие в своем составе алюминий и магний, дополнительно способны адсорбировать пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, что оказывает дополнительное защитное действие. Важно, что адсорбция этих компонентов дуоденального содержимого может также оказывать дополнительный лечебный эффект в отношении подавления панкреатической секреции при панкреатите. Немаловажную роль уделяют и

непосредственному воздействию антацидных препаратов на слизистую оболочку. Обладая обволакивающим действием, они создают своего рода «защитную пленку» на поверхности эпителия и стимулируют синтез простагландинов, необходимых для обеспечения адекватного кровотока и регенерации слизистой оболочки. Показано также, что применение антацидов сопровождается связыванием эпителиального фактора роста и фиксацией его в области дефекта слизистой оболочки, благодаря чему происходит стимуляция клеточного деления и новообразования сосудов. Назначая антацидный препарат, необходимо проанализировать его состав, помня при этом, что соединениям магния и алюминия, помимо кислотонейтрализующей способности, присущи некоторые особенности действия, которые могут оказать дополнительное благоприятное, или наоборот, отрицательное действие в конкретной клинической ситуации. Так, соединениям магния присущи антипептическая активность (преимущественно за счет угнетения высвобождения пепсина), стимулирующее действие на продукцию желудочной слизи, способность усиливать моторику желудочно-кишечного тракта; выражено защитное влияние на слизистую оболочку желудка.

Соединения алюминия также характеризуются способностью угнетать активность пепсина (преимущественно за счет его адсорбции); в отличие от соединений магния, они могут вызывать угнетение перистальтики, повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера; обладают выраженным потенциалом адсорбировать молекулы желчных кислот и лизолецитина. Соединения алюминия вызывают образование защитной пленки на поверхности поврежденных тканей и стимулируют синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка. Назначение антацидов при язвенной болезни, гастро-эзофагеальном рефлюксе, желудочной диспепсии стало классикой и известно каждому врачу, а также самим пациентам. Интересно рассмотреть аспекты применения антацидных препаратов в лечении панкреатита, так как описание механизма их лечебного действия при этой патологии обсуждается, как правило, лишь в специализированной литературе. При этом заболевании, учитывая важную роль соляной кислоты желудка в стимулировании панкреатической секреции, одним из необходимых компонентов лечения служит назначение ингибиторов желудочной секреции (из класса ингибиторов протонной помпы или блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа). Подавление желудочной секреции позволяет обеспечить функциональный покой поджелудочной железы благодаря вторичному угнетению выработки холецистокинина и секретина. Как свидетельствуют многие авторы, в комплекс лечебных мероприятий, наряду с блокаторами секреции, соляной кислоты целесообразно включать антациды. Предложено их назначение внутрь каждые 3 часа. Даже если пациенту предписан голод в течение 2–3 дней, то антациды и антисекреторные средства рекомендуется назначать уже с первого дня лечения.

Следует отметить, что при панкреатите антациды нельзя применять без ингибиторов секреции, поскольку они не гарантируют достаточной силы и длительности кислотонейтрализующего эффекта. При остром панкреатите и обострении хронического панкреатита для того, чтобы достичь облегчения рвоты, купирования пареза желудочно-кишечного тракта и подавления избыточной панкреатической секреции, показано проведение мероприятий, направленных на снижение давления (декомпрессию) в 12-перстной кишке. С этой целью, например, нередко используют аспирацию содержимого желудка через назогастральный зонд. В этом отношении кислотонейтрализующий эффект антацидных препаратов также вносит свой вклад. Благодаря повышению pH в желудке они способствуют нормализации процесса эвакуации содержимого, снижают внутрижелудочное и внутридуоденальное давление, косвенно содействуют устранению спазма гладкой мускулатуры верхних отделов желудочно-кишечного тракта и антиперистальтики (рефлюкса дуоденального содержимого в желудок). При хроническом

панкреатите одной из главных составляющих лечения является назначение адекватных доз ферментных препаратов – как в качестве заместительной терапии для коррекции нарушенного переваривания и всасывания, так и в качестве средств, способствующих уменьшению болей. Однако нередко даже высокая доза ферментов, поступающих в желудок, не обеспечивает желаемого результата, так как воздействие соляной кислоты приводит к быстрой инактивации основных составляющих ферментных препаратов – липазы и трипсина.

Липаза быстро теряет активность при  $pH < 4$ , трипсин – при  $pH < 3$ . Еще до того, как препарат панкреатина окажется на уровне трейтцеровой связки, может разрушиться до 78% трипсина и до 92% липазы. Поэтому для повышения эффективности ферментной терапии, видимо, целесообразно одновременное назначение антацидных и/или антисекреторных препаратов. При отсутствии желаемого эффекта от применения ферментных препаратов в лечении панкреатита одной из причин этого, помимо неадекватно подобранной дозы ферментов и несоблюдения режима их приема, зачастую служит недостаточная антацидная и антисекреторная терапия. Кроме того, при хроническом панкреатите вследствие внешнесекреторной недостаточности или нарушения выделения панкреатического сока нередко наблюдается значительное снижение продукции бикарбонатов поджелудочной железой, что приводит к нарушению нормального процесса «защелачивания» дуоденального содержимого. Последствием этого может являться нарушение высвобождения и активации частиц ферментных препаратов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Кроме того, при низких значениях  $pH$  происходит преципитация желчных солей и нарушение эмульгации жира, что снижает его доступность для расщепления липазой. В соответствии с этим для достижения более высоких значений  $pH$  в 12–перстной кишке и повышения эффективности ферментной терапии целесообразно одновременное назначение антацидов за 30 мин до и через 1 ч после еды или антисекреторных препаратов. Необходимо еще раз подчеркнуть важность поддержания щелочной реакции содержимого 12–перстной кишки для повышения эффективности ферментной терапии.

Способность ферментного препарата активироваться только в щелочной среде (имеющего энтеросолюбильную оболочку) – очень важное свойство, которое резко повышает эффективность ферментов. При использовании препарата, имеющего энтеросолюбильную оболочку, всасывание жиров повышается на 20% по сравнению с такой же дозой обычного средства. Больные панкреатитом, даже вне обострения, нередко испытывают достаточно неприятные симптомы постоянного вздутия живота, повышенного газообразования, и, как показали специальные опросы, это приводит к значительному снижению качества жизни пациента. Метеоризм не всегда удается устранить даже при назначении заместительной терапии высокими дозами пищеварительных ферментов. В этом случае к лечению необходимо добавить «пенегасители» (симетикон, диметикон). Появившаяся в последние годы тенденция к разработке препаратов комбинированного действия нашла отражение в создании современной модификации давно известного антацидного препарата Алмагель – Алмагеля–Нео. Алмагель–Нео содержит в своем составе симетикон – пенегаситель, содержащий соединения кремния, который способствует всасыванию кишечных газов стенками кишечника и их естественному выделению. Хорошо известно, что прием внутрь соединений алюминия нередко приводит к возникновению запора, а соединения магния обладают некоторым послабляющим эффектом. В Алмагеле–Нео по сравнению с Алмагелем несколько повышена концентрация гидроксида алюминия, а содержание окиси магния выше в 3,9 раза, что позволило добиться соотношения содержания алюминия и магния, признанного оптимальным – 0,9. Во-первых, это обеспечивает

достаточную быстроту наступления нейтрализующего эффекта, а во-вторых, позволяет устранить вероятность запоров, отмечаемых в качестве побочного действия при назначении Алмагеля. Алмагель–Нео и Маалокс сходны по соотношению соединений алюминия и магния, однако концентрация этих веществ в Алмагеле–Нео несколько выше. Пять миллилитров (одна дозировочная ложка) Алмагеля–Нео по составу сходна с 10 мл Маалокса. Приятный апельсиновый вкус Алмагеля–Нео способствует повышению приверженности к лечению пациентов, «уставших» от длительного приема множества разнообразных медикаментов. Невсасывающиеся антациды хорошо переносятся и в терапевтических дозах практически не вызывают серьезных побочных эффектов. Однако при необходимости их назначения на длительный срок или в повышенных дозах следует учитывать некоторые важные моменты. Антацидные препараты, содержащие в своем составе алюминий и/или магний, принимать длительно (на протяжении нескольких месяцев) следует с осторожностью даже в терапевтических дозах. Показано, что соединения алюминия и магния могут нарушать всасывание фолиевой кислоты в кишечнике, соединения магния – всасывание калия (что в особенности необходимо учитывать, если пациент страдает аритмией или принимает сердечные гликозиды). Соединения алюминия могут повышать выведение кальция с калом. Частый прием пациентом лимонной кислоты (в том числе в составе лимонного или апельсинового сока) способствует всасыванию алюминия, входящего в состав антацида, и может приводить к развитию алюминиевой интоксикации.