



Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии

В рамках 106-й Международной весенней сессии национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации по непрерывному последипломному развитию врачей гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов, педиатров, а также врачей общей практики при поддержке компании «Валента Фарм» была организована сессия «Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии (боль в животе, метеоризм, запоры)» под председательством д.м.н., профессора, академика РАН, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимира Тимофеевича ИВАШКИНА. В ходе мероприятия прозвучали доклады и тандем-лекции ведущих российских специалистов в области гастроэнтерологии по актуальным вопросам диагностики и лечения распространенных симптомов нарушений пищеварительного процесса.

Абдоминальная боль и новые возможности ее купирования. Клиническое наблюдение. Биохимическое, фармакологическое, клиническое обоснование выбора метода лечения

Свое выступление к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Татьяна Львовна ЛАПИНА начала с описания клинического случая. Пациентка, 35 лет, с тянущей болью в левой и правой подвздошных областях, иногда в околопупочной области, стихающей после акта дефекации. Кашицеобразный стул до трех раз в сутки без патологических примесей. Постоянная ноющая боль или жжение в эпигастральной области, не связанные с приемом пищи, тошнота. Впервые боль в эпигастральной области пациентка отмечала в 2009 г. Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) показали наличие хронического гастрита. Быстрый уреазный тест (БУТ) положительный.

Пациентке назначили терапию, направленную на элиминацию *Helicobacter pylori*.

В 2014 г. с жалобами на боль в эпигастрии пациентка вновь обратилась за медицинской помощью.

Повторная ЭГДС показала неатрофический антральный гастрит, БУТ положительный (наличие *H. pylori*). Больной назначили эрадикационную терапию второй линии с левофлоксацином, амоксициллином, омепразолом, усиленную висмута трикалия дицитратом. Состояние несколько улучшилось, но спустя два-три месяца возникли боль и жжение в эпигастральной области, а также боль в подвздошных и околопупочной областях, кашицеобразный стул до трех раз в сутки. После дефекации пациентка отмечала облегчение.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости органических изменений не выявлено. Регулярно, небольшими

курсами (две-три недели) больная принимала ингибиторы протонной помпы (ИПП), спазмолитические, ферментные препараты – без особого улучшения самочувствия. Семейный, аллергологический анамнез – без особенностей.

В сентябре 2017 г. пациентка обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. При осмотре – состояние удовлетворительное, масса тела нормальная, лимфатические узлы не увеличены, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, правой и левой подвздошных областях. Симптомов раздражения брюшины нет. Общий анализ, биохимический анализ крови – без отклонений от нормы. Анализ кала на токсины *Clostridium difficile A и B* отрицательный. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены перигиб шейки желчного пузыря, уплотнение его стенок, УЗ-признаки диффузных изменений ткани печени. По данным ЭГДС, пищевод проходим, просвет не изменен, его слизистая оболочка незначитель-

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

но гиперемирована в дистальном отделе, зубчатая линия выражена, кардия смыкается. В желудке умеренное количество секрета с примесью желчи, складки рельефные, невысокие, продольно расположенные. Слизистая оболочка неравномерно гиперемирована, отечна, угол желудка не изменен, привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки без особенностей, область большого дуоденального сосочка без видимой патологии, пассаж желчи не нарушен. На основании результатов биопсии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка сделано заключение о хроническом поверхностном гастрите, БУТ отрицательный. Гистологическое заключение: хронический неактивный антральный гастрит, хронический неактивный фундальный гастрит.

При выполнении видеокolonоскопии органических изменений дистального отдела подвздошной и толстой кишки не обнаружено.

Таким образом, после исключения органических заболеваний, с которыми могут быть связаны боль в эпигастрии и абдоминальная боль, у пациентки диагностированы синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, функциональная диспепсия – синдром эпигастральной боли, хронический гастрит *H. pylori*-негативный (после курса эрадикационной терапии в 2014 г.). Назначены тримебутин (Тримедат) 200 мг три раза в сутки в течение четырех недель, омепразол 20 мг один раз в сутки. На фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Пациентке назначен курс поддерживающей терапии препаратом Тримедат 300 мг/сут в течение 12 недель.

В рамках тандем-лекции выступление продолжила д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы кафедры биохимии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Ольга Дмитриевна ЛОПИНА. Она

обосновала использование тримебутина при абдоминальной боли.

Тримебутин впервые был синтезирован в Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. Уже много лет он применяется в разных странах мира для лечения пациентов с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В России он широко известен под названием Тримедат. Препарат является агонистом трех типов опиатных рецепторов. При этом он не проникает через гематоэнцефалический барьер, действует исключительно вне центральной нервной системы.

Как известно, регуляция моторики ЖКТ достигается взаимодействием нервных и гуморальных механизмов. Энтеральная нервная система – часть вегетативной нервной системы, регулирующая работу гладких мышц внутренних органов и секреторную активность слизистой оболочки. Нервные сплетения, составляющие энтеральную нервную систему, располагаются в оболочках полых органов ЖКТ (пищевод, желудок, кишечник, желчевыводящие и панкреатические протоки, сфинктер Одди). Энтеральная нервная система выполняет управляющую функцию в отношении ритмической мо-

торной активности тонкой и толстой кишки. На уровне стенки кишечника нейроны объединены в сплетения – подслизистое (мейсснеровское) и межмышечное (ауэрбаховское). Энтеральная нервная система содержит около 10^8 нейронов различного типа.

Между отдельными нейронами энтеральной нервной системы и центральной нервной системы существует тесная взаимосвязь. Возбуждающими медиаторами энтеральной нервной системы являются ацетилхолин и серотонин. В свою очередь к медиаторам, обеспечивающим торможение, относят норадреналин, дофамин, оксид азота. Опиоидные пептиды выполняют регуляторную функцию по отношению к этим двум типам медиаторов. В норме возбуждающие и тормозные стимулы находятся в равновесии, а регуляторная система – в состоянии относительного покоя (рис. 1). Опиатные рецепторы располагаются в ЖКТ на разных уровнях – в мышечном слое, подслизистом и миентеральном сплетениях. Тримебутин, воздействуя на периферические опиатные рецепторы мю, сигма и каппа, оказывает комплексный регулирующий эффект на моторику пищева-

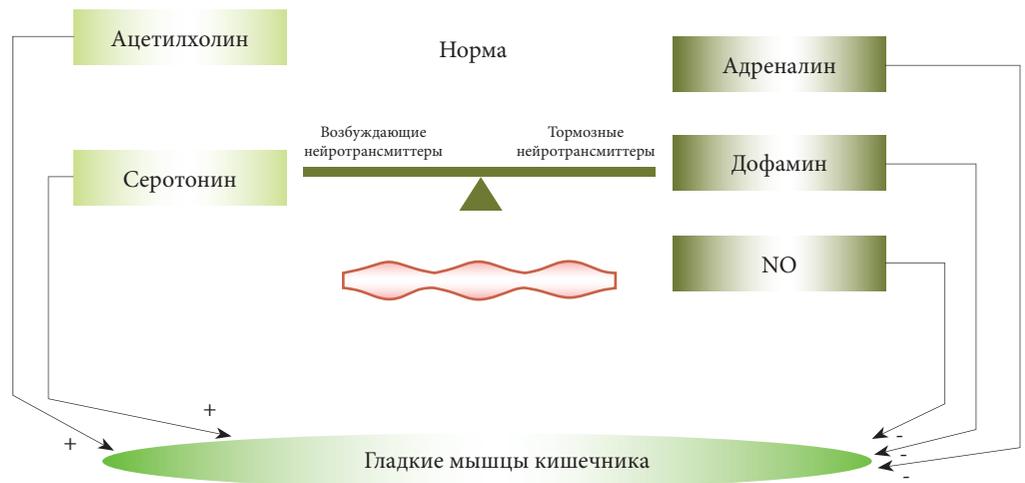


Рис. 1. Равновесие между возбуждающими и тормозящими стимулами, относительный «покой» регуляторной системы

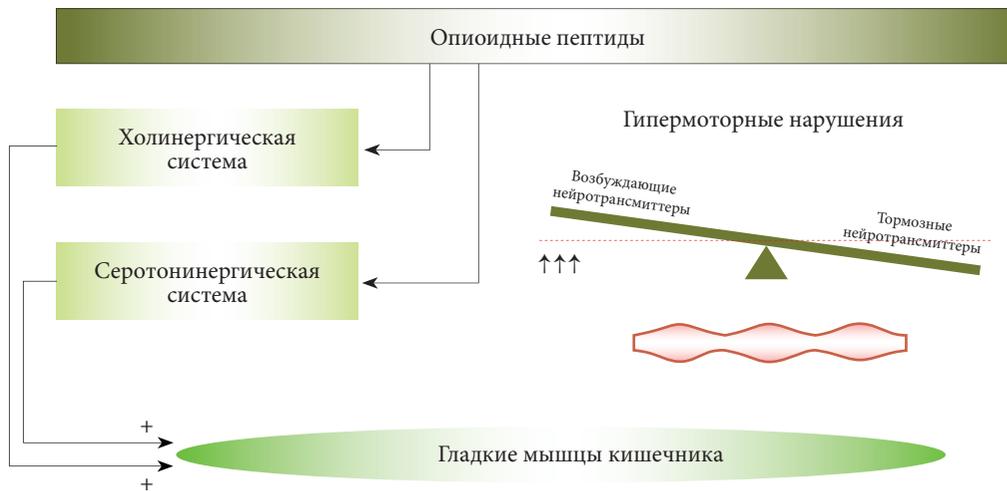


Рис. 2. Гипермоторные нарушения

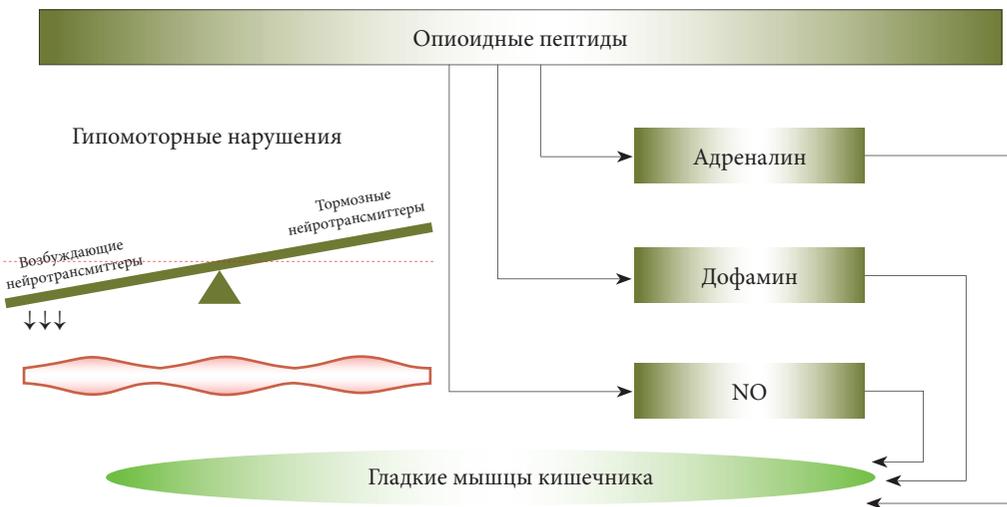


Рис. 3. Гипомоторные нарушения

рительного тракта (рис. 2 и 3). Кроме того, он влияет на висцеральную чувствительность ЖКТ, оказывает местное обезболивающее действие. Спазмолитические свойства тримебутина обусловлены его влиянием на активность кальциевых и калиевых каналов, что способствует расслаблению гладкомышечной клетки кишечника. Тримебутин

восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, оказывает регулирующий эффект при гипо- и гипермоторных нарушениях и местное анальгезирующее действие. Таким образом, Тримедат (тримебутин) можно рассматривать как универсальный регулятор мышечной активности кишечника.

Далее Т.Л. Лапина представила результаты исследования эффективности наиболее часто назначаемых групп препаратов пациентам с функциональными расстройствами ЖКТ¹. Регулятор моторики тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями: 30 (60%) больным с синдромом раздраженного кишечника, 67 (73,6%) пациентам с синдромом функциональной диспепсии и 157 (64,8%) больным с сочетанием этих заболеваний. Частота назначения Тримедата среди предпочтений практикующих врачей в этом исследовании составила 67,4%. Схемы лечения с тримебутином продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включались спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным, полученным с помощью опросника «7×7»). У пациентов, получавших тримебутин, уменьшилась выраженность боли и жжения в эпигастральной области, боли в животе, ощущения переполнения, чувство раннего насыщения. Эффективность тримебутина при функциональных расстройствах превысила таковую спазмолитика (сравнительная эффективность тримебутина – 76,5%, спазмолитиков – 45,2%). Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), тримебутин включен в схему ведения пациентов с абдоминальной болью, синдромом раздраженного кишечника, функциональной диспепсией. Завершая тандем-лекцию, Т.Л. Лапина отметила, что на отечественном фармацевтическом рынке скоро появится новая форма препарата Тримедат – Тримедат форте в дозе 300 мг. Снижение кратности приема препарата до двух раз в сутки позволит повысить приверженность пациентов лечению, особенно при сочетанных функциональных расстройствах.

¹ Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 4. С. 7–14.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

Дифференциальный диагноз при метеоризме: от переданного к целиакии

Как отметила аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Екатерина Андреевна КАШУХ, метеоризм – одна из наиболее частых причин обращения пациентов к гастроэнтерологу на этапе амбулаторного приема.

Метеоризм – накопление избыточного количества газов в просвете ЖКТ. Клинически метеоризм проявляется избыточной отрыжкой, вздутием живота, избыточным отхождением кишечных газов.

В норме в ЖКТ содержится не более 500 мл кишечных газов. В большинстве своем (99%) это азот, кислород, водород, углекислый газ и метан, причем концентрация азота максимальна, кислорода – минимальна. Кроме того, в небольшом количестве (1%) в кишечнике присутствуют другие газы. Неприятный запах, на который часто жалуются пациенты с повышенным метеоризмом, – следствие содержания сульфидных примесей (диметилсульфид, сульфид водорода).

В пищеварительном тракте газообразование является нормальным процессом. Под влиянием различных факторов этот процесс нарушается, что приводит к избыточному газообразованию. Среди причин возникновения метеоризма выделяют как физиологические, так и обусловленные заболеваниями ЖКТ и других органов.

В ЖКТ газы образуются вследствие заглатывания воздуха. При накоплении избыточного количества воздуха в верхних отделах ЖКТ появляется физиологическая отрыжка. Под избыточной отрыжкой понимают приносящее дискомфорт отрыгивание воздуха из пищевода или желудка, возникающее более трех раз в неделю в течение последних трех месяцев от начала появления симптомов как минимум за шесть месяцев перед

установлением диагноза. Органическими причинами избыточной отрыжки могут быть язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Метеоризм у относительно здоровых лиц нередко наблюдается при переедании, несбалансированном питании, избыточном употреблении жареной, жирной, мучной пищи. Повышенному газообразованию и вздутию живота способствует употребление в пищу неперевариваемой клетчатки и крахмала, бобовых, грибов, газированной воды, а также курение.

Метеоризм при переедании возникает из-за относительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Снижается всасывание питательных компонентов, нарушается расщепление поступающей пищи. Нерасщепленная пища, попадая в толстую кишку, служит субстратом для переваривания микрофлорой, что приводит к повышенному газообразованию. При этом основная жалоба пациентов – вздутие живота. Структурных изменений поджелудочной железы, факторов развития хронического панкреатита не наблюдается.

Другими причинами вздутия живота и газообразования могут быть изменения уровня половых гормонов. Так, нарушения гормонального баланса перед наступлением менструации приводят к повышенному газообразованию, развитию эпизодов запоров или диарей².

Безусловно, не последнюю роль в избыточном газообразовании играет состав микрофлоры толстой кишки. При дисбиозе микрофлоры нарушается целостность кишечного барьера, снижаются функции местной энтеральной системы. При определенных изменениях микрофлоры

иногда отмечается местное воспаление, усиливающее висцеральную гиперчувствительность.

В структуре газообразующей микрофлоры огромное значение играют бактерии, образующие метан. На долю *Methanobrevibacter smithii* приходится 94%. Кроме того, микрофлора в определенных количествах обитает не только в толстой, но и тонкой кишке. При ряде заболеваний, таких как воспаление двенадцатиперстной кишки, заболевания печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, а также после длительной антибиотикотерапии, оперативных вмешательств повышается бактериальная обсемененность тонкой кишки. Заподозрить синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке позволяют анамнестические указания на данные заболевания. В диагностических целях проводят дыхательный водородный тест.

В клинической гастроэнтерологической практике пациенты нередко обращаются с жалобами на вздутие живота, метеоризм на фоне продолжающегося запора. Наиболее частыми причинами запоров являются малоподвижный образ жизни, прием определенных лекарственных средств, дефицит в пищевом рационе клетчатки и воды, синдром раздраженного кишечника, гипотиреоз, неврологические заболевания, стресс и др. Устойчивый характер запоров, метеоризм и сильные боли могут свидетельствовать о наличии серьезной патологии. У ряда пациентов боль и метеоризм имеют постоянную локализацию, что позволяет выделить так называемые синдромы печеночного и селезеночного угла. При синдроме селезеночного угла пациенты отмечают боль и жжение в левом верхнем квадранте живота, боль в левой половине грудной клетки. Синдром печеночного изгиба проявляется чувством давления, болью в правом подреберье. В ряде случаев пациенты с подобными симптомами госпитализируются в стационар с подозрением на острый коронар-

гастроэнтерология

² Mulak A., Taché Y., Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 10. P. 2433–2448.



ный синдром, хронический панкреатит, хронический холецистит. Еще одна гастроэнтерологическая проблема – непереносимость углеводов, или неспособность переваривать конкретные углеводы из-за недостатка кишечных ферментов. Клинические проявления непереносимости углеводов включают диарею, вздутие живота, повышенное газообразование. Среди наиболее известных типов врожденной непереносимости углеводов – лактазная недостаточность, обусловленная неспособностью расщеплять лактозу из-за отсутствия или снижения активности фермента лактазы. Диагностика лактазной недостаточности включает водородный дыхательный тест, нагрузочный (провокационный) тест с лактозой, а также генетическое определение полиморфизма гена лактазы. При функциональных заболеваниях ЖКТ, к которым относятся синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, запор, одним из ведущих симптомов является мете-

оризм. Согласно Римским критериям – IV, функциональное вздутие живота – повторяющееся чувство вздутия или увеличение живота в объеме, по крайней мере один раз в неделю, которые доминируют над другими симптомами. Среди редких причин вздутия живота и метеоризма выделяют целиакию, аутоиммунное заболевание, связанное с дефицитом ферментов, расщепляющих пептид глютен. Диагностические исследования обычно выявляют у больных целиакией расширение петель тонкой кишки, избыточное скопление жидкости и газов в просвете, лимфаденопатию. К редким причинам метеоризма относят также склеродермию, разнообразные органические стриктуры двенадцатиперстной и тонкой кишки. Докладчик отметила, что лечение пациентов с метеоризмом зависит от этиологии последнего и подразумевает применение комплексных мер. Речь прежде всего идет о коррекции рациона питания, изменении обра-

за жизни (отказ от курения, применения жевательной резинки и др.), а также этиотропном лечении. Особое внимание следует уделять симптоматической терапии, предполагающей использование различных лекарственных средств. Орликс помогает предотвратить вздутие живота, обусловленное употреблением в пищу продуктов, вызывающих метеоризм. Биологически активная добавка (БАД) Орликс рекомендована к применению у пациентов с метеоризмом и вздутием живота как источник пищеварительного фермента альфа-галактозидазы. Орликс содержит природный активный компонент альфа-галактозидазу – фермент, расщепляющий так называемые олигосахариды (сложные сахара) до более простых, легко усваиваемых форм. Для купирования симптомов вздутия целесообразно применение рифаксимины – кишечного антисептика, эффективного в отношении широкого спектра газообразующей микрофлоры кишечника.

Магалдрат – уникальный антацид нового поколения. Обоснование целесообразности использования антацидов в клинической практике: гастроэнтеролог и фармаколог

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный ученый секретарь РГА, д.м.н. Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ и профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией Ивановской государственной медицинской академии, заместитель директора по научной работе РСЦ Института

микроэлементов ЮНЕСКО, д.м.н. Ольга Алексеевна ГРОМОВА в рамках тандем-лекции рассмотрели вопросы применения антацидных препаратов в лечении ГЭРБ. Как отметил профессор А.С. Трухманов, проблема лечения ГЭРБ сегодня далека от решения, что обусловлено прежде всего высоким уровнем распространенности заболевания. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 40–60%, причем у 45–80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит. Кроме того, в настоящее время существенная роль

в развитии ГЭРБ отводится ожирению. По данным литературы, каждый второй пациент с избыточной массой тела или ожирением имеет признаки ГЭРБ³. Избыточная масса тела приводит к повышению риска развития симптомов ГЭРБ⁴. Симптомы заболевания, в том числе изжога, мучительны для пациентов, негативно отражаются на качестве их жизни. Нередко при ведении пациентов с ГЭРБ врачи отмечают сохранение клинических симптомов, несмотря на проводимую антисекреторную терапию ИПП. Термин «рефрактерная ГЭРБ» используют в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (четыре – восемь недель) лечения ИПП в стандартной (один раз

³ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.

⁴ Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms // JAMA. 2003. Vol. 290. № 1. P. 66–72.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

в сутки) дозе. Одной из причин рефрактерного течения заболевания рассматривают недостаточную эффективность ИПП. Дуоденогастральный рефлюкс относится к важным патогенетическим факторам развития и рефрактерного течения ГЭРБ. Частота его обнаружения варьируется в широких пределах: при хроническом гастрите – 47–98%, хроническом гастродуодените – 45–85,7%, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 47,9–100%. У практически здоровых лиц дуоденогастральный рефлюкс встречается в 0,5–15,5%, а по некоторым данным – в 20–25% случаев⁵. Следует отметить, что желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний в абдоминальной хирургии и уступает лишь острому аппендициту и панкреатиту. Нарушение регуляции и координации моторной функции ЖКТ у пациентов с желчнокаменной болезнью приводит к замедлению опорожнения желудка, нарушению пассажа желчи и панкреатического сока, гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксу. При этом дуоденогастральный рефлюкс различной степени интенсивности выявляется у 51–89% пациентов, перенесших холецистэктомию⁶.

Среди факторов, определяющих успех терапии ГЭРБ, особое место занимает комплаентность. Уровень удовлетворенности пациентов лечением зависит от эффективности, безопасности и удобства применения лекарственных средств. По данным метаанализа исследований уровня удовлетворенности больных ГЭРБ проводимым лечением, ИПП остаются золотым стандартом в лечении

ГЭРБ. Однако наиболее высокий уровень удовлетворенности больных ГЭРБ лечением отмечается в группах комплексного лечения (ИПП, прокинетики, антациды/альгинаты)⁷.

Таким образом, самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетиков, альгинатов/антацидов, адсорбентов. Антациды (Антарейт) могут быть добавлены к ИПП в качестве адьювантной терапии на всех этапах лечения ГЭРБ.

Профессор А.С. Трухманов рассмотрел клинический случай.

Больная К., 40 лет, жалобы на изжогу, возникающую спустя 20–30 минут после приема пищи, особенно выраженную при погрешностях в диете, периодическое чувство кислого во рту, кашель.

Ранее пациентке назначали ИПП омепразол 20 мг один раз в сутки в течение восьми недель, затем два раза в сутки, без выраженного положительного эффекта. Данные ЭГДС: слизистая оболочка гиперемирована в средней и нижней трети, кардия зияет, гиперемия слизистой оболочки желудка, анализ на наличие *H. pylori* – отрицательный. Пациентка обратилась за медицинской помощью в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко. Из анамнеза: вредных привычек нет, алергоанамнез и наследственность не отягощены, лекарственные препараты в настоящее время не принимает. Питание нерегулярное – два раза в день.

Пациентке с рефрактерным течением заболевания, внепищеводными проявлениями и катаральным рефлюкс-эзофагитом

проведена 24-часовая рН-импедансометрия. Предварительно для контроля установки зонда выполнена манометрия высокого разрешения, показавшая наличие преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. При анализе данных 24-часовой рН-импедансометрии у пациентки выявлены положительные индекс-симптомы – изжога и кашель, ассоциированные с гастроэзофагальным рефлюксом. Кроме того, установлено наличие дуоденогастрального рефлюкса в ночное время (жидкий слабокислый рефлюкс). На основании данных исследования у больной диагностированы неэрозивная рефлюксная болезнь, преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, дуоденогастральный рефлюкс.

Пациентке назначили антисекреторную терапию рабепразолом 20 мг один раз в сутки в течение четырех недель, а также препарат Антарейт по одной-две таблетки (разжевывать или рассасывать) после еды и при изжоге.

В заключение докладчик отметил, что антацидные средства остаются препаратами выбора для быстрого достижения эффекта в отношении купирования симптомов ГЭРБ.

Лекцию продолжила профессор О.А. Громова. Она представила клинико-фармакологический анализ антацида нового поколения магалдрата.

Уже на протяжении 1000 лет для лечения повышенной кислотности, рефлюкс-эзофагита, изжоги, отрыжки кислым используются антациды (сода, или натрия гидрокарбонат, карбонаты магния, кальция и др.). Однако устаревшие антацидные средства только нейтрализуют соляную кислоту, что вызывает вторичную гиперсекре-

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

⁵ Зубарев А.П., Мидленко В.И., Зайцев А.А. и др. Диагностика нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при развитии дуоденогастрального рефлюкса у больных острым холециститом // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2.

⁶ Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa // Springerplus. 2016. Vol. 5. № 1. P. 1970.

⁷ Bretagne J.F., Honnorat C., Richard-Molard B. et al. Comparative study of characteristics and disease management between subjects with frequent and occasional gastro-oesophageal reflux symptoms // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 5. P. 607–616.



цию желудочного сока и усугубляет эрозивные процессы.

На сегодняшний день для лечения пациентов с повышенной кислотностью разработаны современные антацидные средства. Оптимальное антацидное средство должно удовлетворять следующим требованиям:

- быстрое начало действия (одна-две минуты);
- сохранение процесса пищеварения;
- удержание уровня pH в диапазоне 3–5;
- отсутствие вторичной гиперсекреции желудочного сока;
- низкое газообразование и вспенивание;
- защита слизистой оболочки желудка;
- связывание желчных кислот;
- отсутствие алюмотоксикоза.

Антарейт – антацид нового поколения, препарат, который работает по принципу фармакологического синергизма. Особенности состава и структуры магалдрата определяют механизм его действия. В отличие от смеси аморфных по структуре веществ, которыми являются антациды на основе гидроксидов алюминия/магния, магалдрат представляет собой специфическое кристаллическое (упорядоченное стабильное) вещество.

Исследования показали, что частицы магалдрата и аморфных смесей гидроксидов алюминия/магния ведут себя по-разному при растворении в соляной кислоте. Помещенные в раствор соляной кислоты

кристаллические стабильные частицы магалдрата имеют одинаковый размер и состоят из плотного ядра гидроксида алюминия и тонкой оболочки из гидроксида магния. Сначала они уменьшаются в размере в зависимости от концентрации соляной кислоты, затем размер частиц в растворе увеличивается до 2 мкм и остается стабильным. При растворении смесей на основе гидроксидов алюминия/магния в соляной кислоте образуются нестабильные частицы разного размера, состоящие из рыхлого ядра гидроксида магния, окруженного оболочкой из гидроксида алюминия.

При этом слоисто-сетчатая кристаллическая структура магалдрата служит основой для поддержания оптимальных значений pH. Поверхностные слои магалдрата последовательно взаимодействуют с HCl. В течение одной-двух минут значение pH в желудке достигает 3–5. Как только показатель pH становится больше 5, реакция останавливается. Оставшиеся слои решетки сохраняются до тех пор, пока секреция кислоты вновь не возрастет. Далее включается в действие следующий слой магалдрата. На фоне применения магалдрата наблюдается стабильное удержание значений pH в диапазоне 3–5 в течение трех часов⁸.

Кроме того, магалдрат способствует устойчивой секреции катиона гексаакваалюминия, тем самым обеспечивая синтез простагландина E₂ в слизистой оболочке желудка, антиоксидантный эффект, увеличение

секреции слизи, связывание желчных кислот и блокаду H₂-рецепторов антральных G-клеток^{9–13}.

Эффективность магалдрата для заживления язв двенадцатиперстной кишки сравнима с эффективностью блокатора H₂-гистаминовых рецепторов циметидина. Результаты эндоскопических исследований продемонстрировали, что через восемь недель лечения значение индекса заживления достигло 81% в группе пациентов, принимавших магалдрат, а в группе больных, получавших терапию циметидином, – 88%⁹.

Кроме того, магалдрат демонстрирует наилучшие показатели адсорбции желчных кислот. Так, при сравнительной оценке адсорбции желчных кислот различными антацидами было показано, что магалдрат активно адсорбирует соли дигидроксижелчных кислот, которые вызывают повреждение слизистой оболочки желудка. Магалдрат также адсорбирует токсичное производное желчных кислот лизолецитин, который вызывает гемолиз эритроцитов и повышает проницаемость эндотелия сосудов желудка, создает угрозу геморрагических осложнений, в то время как смеси Al(OH)₃/Mg(OH)₂ и другие антациды слабо адсорбируют соли желчных кислот^{10, 14, 15}.

Подводя итог, профессор О.А. Громова подчеркнула, что уникальные фармакологические свойства магалдрата позволяют отнести его к оптимальному антацидному средству.

⁸ Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А. Магалдрат как антацид с мультитаргетным воздействием: клинико-фармакологическое эссе // Лечащий врач. 2018. № 2. С. 67–73.

⁹ Zaterka S., Cordeiro F., Lyra L.G. et al. Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer. Comparison with cimetidine // Dig. Dis. Sci. 1991. Vol. 36. № 10. P. 1377–1383.

¹⁰ Cousar G.D., Gadacz T.R. Comparison of antacids on the binding of bile salts // Arch. Surg. 1984. Vol. 119. № 9. P. 1018–1020.

¹¹ Patel A.V., Santani D.D., Goyal R.K. Antiulcer activity and the mechanism of action of magaldrate in gastric ulceration models of rat // Indian J. Physiol. Pharmacol. 2000. Vol. 44. № 3. P. 350–354.

¹² Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E₂ synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45. № 24. P. 2443–2446.

¹³ Borella L.E., DiJoseph J.F., Mir G.N. Cytoprotective and antiulcer activities of the antacid magaldrate in the rat // Arzneimittelforschung. 1989. Vol. 39. № 7. P. 786–789.

¹⁴ Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В. Антацидные препараты в современной клинической практике // Доктор Ру. 2004. № 4. С. 19–22.

¹⁵ McCafferty D.F., Woolfson A.D. A comparative assessment of a new antacid formulation based on magaldrate // J. Clin. Hosp. Pharm. 1983. Vol. 8. № 4. P. 349–355.



Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

Клиническая фармакология современных слабительных средств

Профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), д.м.н. Наталья Валерьевна БАКУЛИНА обратила внимание на высокую распространенность запоров различной этиологии в популяции. При постановке диагноза хронического запора важно своевременно выявить симптомы тревоги, наличие которых предполагает тщательное обследование больных. Различают первичный (функциональный) и вторичный запор. Возникновению вторичного запора могут способствовать неврологические и эндокринные заболевания, органическая патология кишечника, прием лекарственных препаратов и др. Именно поэтому при обнаружении симптомов тревоги пациент должен пройти дополнительные обследования, в том числе колоноскопию, для выявления возможной органической патологии кишки. Первичный запор встречается чаще, чем вторичный. Кроме того, запор может быть проявлением синдрома раздраженного кишечника¹⁶. Успешное лечение хронического запора должно основываться прежде всего на выявлении причины его возникновения и адекватном подборе схемы лечения. Слабительные препараты не относятся к одной группе лекарственных средств. Эксперты Всемирной организации здравоохранения разработали анатомо-терапевтическо-химическую классификацию – международную систему классификации лекарственных средств, согласно которой подраздел «Слабительные» включает в себя группу препаратов – код А06А. Далее для выделения подгрупп используется буквенная и численная аббревиатура. Так, в первую подгруппу слабительных средств входят смягчающие препараты (А06АА), прежде всего

парафин жидкий (А06АА01). К наиболее распространенным контактным (раздражающим) слабительным средствам (А06АВ) относят бисакодил, сенну, касторовое масло, натрия пикосульфат. Слабительные средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (А06АС), – семена подорожника (псиллиум), метилцеллюлоза, поликарбофил кальция. Наиболее популярна в клинической гастроэнтерологической практике группа осмотических слабительных (А06АD) – магнезия, сорбитол, макрогол (полиэтиленгликоль), лактулоза, лактитол. Кроме того, ряд препаратов используется в виде свечей или клизм (А06АG). К новой группе слабительных препаратов, не зарегистрированной в России, относятся антагонисты периферических опиоидных рецепторов (А06АH) – метилналтрексон бромид, алвимопан, налоксегол. В подгруппу «Прочие» (А06АХ) входит препарат прукалоприд, зарегистрированный в России с 2009 г. В Европе активно используются слабительные средства лубипростон и линаклотид¹⁷. Лекарственные препараты для лечения запора различаются механизмом действия. Так, прокинетики оказывают слабительный эффект за счет подавления непропульсивных сокращений или стимуляции перистальтики, но в целом не являются слабительными. Слабительные препараты (лаксативы) задерживают жидкость в просвете кишечника за счет гидрофильной структуры или осмотического действия. Слабительные препараты раздражающего действия стимулируют секрецию и моторику ЖКТ. Соответственно у каждой группы препаратов слабительный эффект наступает через разные промежутки времени. По словам докладчика, одна из проблем, связанных с использованием слабительных препаратов, – отсут-

ствие стандартизации дозы. У слабительных препаратов каждой группы есть преимущества и недостатки. Псиллиум (оболочки семян подорожника *Plantago ovata*) относится к группе

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств для лечения запора (А06А)

А06АА. Смягчающие препараты
А06АА01. Парафин жидкий

А06АВ. Контактные (раздражающие) слабительные
А06АВ02. Бисакодил
А06АВ05. Касторовое масло
А06АВ06. Сенны гликозиды
А06АВ08. Натрия пикосульфат

А06АС. Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого
А06АС01. Исфагула (псиллиум – семена подорожника)
А06АС06. Метилцеллюлоза
А06АС08. Поликарбофил кальция

А06АD. Осмотические слабительные
А06АD01. Магнезия
А06АD11. Лактулоза
А06АD12. Лактитол
А06АD15. Макрогол (ПЭГ)
А06АD18. Сорбитол

А06АG. Слабительные препараты в клизмах
А06АG02. Бисакодил
А06АG04. Глицерин
А06АG10. Докузат натрия

А06АH. Антагонисты периферических опиоидных рецепторов
А06АH01. Метилналтрексон бромид
А06АH02. Алвимопан
А06АH03. Налоксегол

А06АХ. Прочие
А06АХ03. Лубипростон
А06АХ04. Линаклотид
А06АХ05. Пруклоприд
А06АХ06. Тегасерод

¹⁶ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 3. С. 75–83.

¹⁷ <http://www.gastroscan.ru/handbook/121/686#a06>.



гастроэнтерология



Рис. 4. Лактулоза и лактитол – осмотические слабительные препараты с выраженным пребиотическим действием

лекарственных средств, поглощающих большое количество воды, вследствие чего увеличивается объем каловых масс, возникает пропульсивное сокращение и возрастает частота дефекаций. Применение средств, увеличивающих объем кишечного содержимого, требует обязательного соблюдения водного баланса. Без достаточного приема жидкости на фоне терапии (2–1,5 л/сут) возможна обструкция. Псиллиум с осторожностью назначают пожилым лицам и пациентам с сердечной недостаточностью¹⁸. Он противопоказан при беременности. Средства, повышающие осмотическое давление кишечного содержимого, удерживают в кишечнике воду,

увеличивая ее содержание в каловых массах, что вызывает раздражение рецепторов и, как следствие, пропульсию. В качестве осмотических препаратов при лечении запора применяют макрогол (полиэтиленгликоль), лактулозу и лактитол. Особенностью полиэтиленгликоля является быстрый и стабильный слабительный эффект. Согласно результатам исследований, эффективность полиэтиленгликоля превышает эффективность лактулозы. При этом применение полиэтиленгликоля реже сопровождается тошнотой и вздутием живота¹⁹. При курсовом лечении полиэтиленгликолем отмечается эффект последствия – со-

Сравнительный анализ концентрации метаболитов лактитола и лактулозы (in vitro)

Метаболиты – КЦЖК*	Лактитол	Лактулоза
Пропионовая кислота C ₂ H ₅ COOH	13 ± 4	15 ± 6
Масляная кислота C ₃ H ₇ COOH	23 ± 16	2 ± 1

* КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты) (ммоль/л) после 24 часов инкубации.

хранение нормальной функции кишечника после отмены препарата. Лактулоза и лактитол – осмотические слабительные препараты с выраженным пребиотическим действием (рис. 4)^{20–22}.

В нашей стране в качестве слабительного средства широкое распространение получила лактулоза. Однако все большую популярность приобретает лактитол, который много лет успешно используется за рубежом. Лактитол представляет собой полусинтетический дисахарид. Продукты его метаболизма – короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, масляная, пропионовая) обладают осмотическими свойствами. Они вызывают снижение внутрикишечного pH, что способствует активации пропульсивной перистальтики толстой кишки, возникновению слабительного эффекта. При лечении лактитолом наблюдается пребиотический эффект – стимуляция сахаролитических бактерий и торможение роста протеолитических бактерий, нарушающих баланс микрофлоры кишечника.

При расщеплении лактитола образуются короткоцепочечные жирные кислоты – масляная (бутират) и пропионовая (пропионат). Доказано, что бутират и пропионат усиливают моторику толстого кишечника²³. При сравнительном анализе концентрации метаболитов лактитола и лактулозы на модели *in vitro* показано, что концентрация бутирата в десять раз больше при ферментации лактитола по сравнению с лактулозой. Среди короткоцепочечных жирных кислот бутират обладает доказанным влиянием на моторику кишечника (таблица)²⁴.

¹⁸ Eswaran S., Muir J., Chey W.D. Fiber and functional gastrointestinal disorders // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 5. P. 718–727.

¹⁹ Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 7. CD007570.

²⁰ Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. № 5. P. 502–508.

²¹ Gwee K.A., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Primary care management of chronic constipation in Asia: the ANMA chronic constipation tool // J. Neurogastroenterol. Motil. 2013. Vol. 19. № 2. P. 149–160.

²² Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications // Biotechnol. Adv. 2011. Vol. 29. № 6. P. 940–948.

²³ Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions // J. Physiol. Pharmacol. 2008. Vol. 59. Suppl. 2. P. 251–262.

²⁴ Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy // Gut. 1987. Vol. 28. № 3. P. 255–259.

Сателлитный симпозиум компании «Валента Фарм»

В сравнительном исследовании эффективности лактитола и лактулозы участвовали 349 взрослых пациентов от 19 до 85 лет и 81 ребенок в возрасте от восьми месяцев до 16 лет с хроническим запором. Продолжительность наблюдения составила от трех дней до четырех недель. В группе пациентов, принимавших лактитол, быстрее восстанавливалась нормальная моторика. По оценке врачей, лактитол обладал большей эффективностью, чем лактулоза (61,91 против 47,83%)²⁵. Частота возникновения побочных эффектов, например вздутия, была значительно выше в группе лактулозы: 62% по сравнению с 31% в группе лактитола. Осмотическое слабительное Экспортал (лактитол) включен в национальные клинические рекомендации 2017 г. РГА по лечению пациентов с хроническим запором как препарат первой линии. Результаты мета-анализа 11 исследований свидетельствуют об эффективности лактитола при лечении больных с хроническим запором и хорошей переносимости препарата. Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин¹⁶. Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны) усиливают перистальтику кишечника благодаря стимуляции нервных окончаний его слизистой оболочки. Однако применение стимулирующих слабительных нередко сопряжено с различными побочными эффектами. Такие препараты в ряде случаев вызывают повышенное газообразование, приводят к развитию дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, снижению нейротрансмиттеров, способствуют развитию гипокалиемии, меланоза толстой кишки и «синдрома ленивого кишечника» (рис. 5)²⁶. Среди энтерокинетиических препаратов на российском фармацевтическом рынке представлен препарат

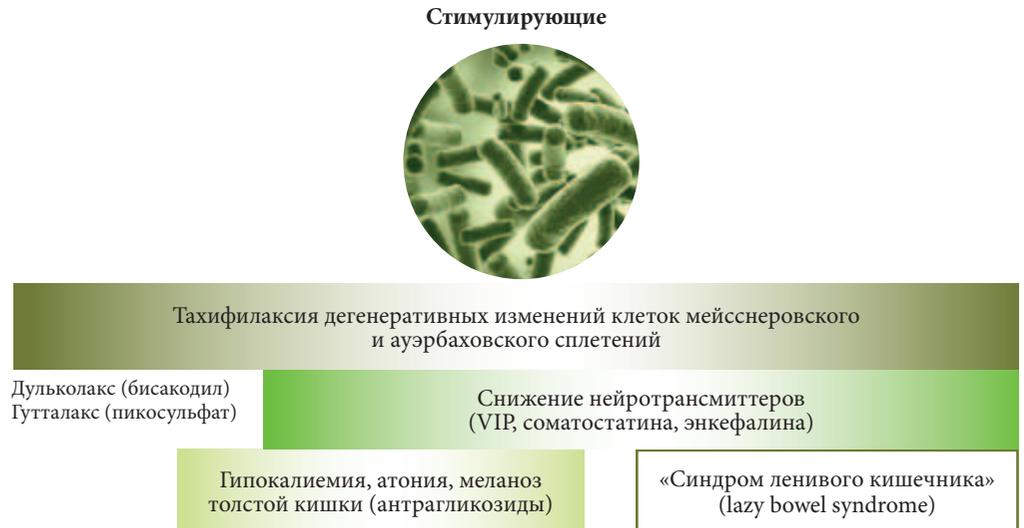


Рис. 5. Действие стимулирующих слабительных средств

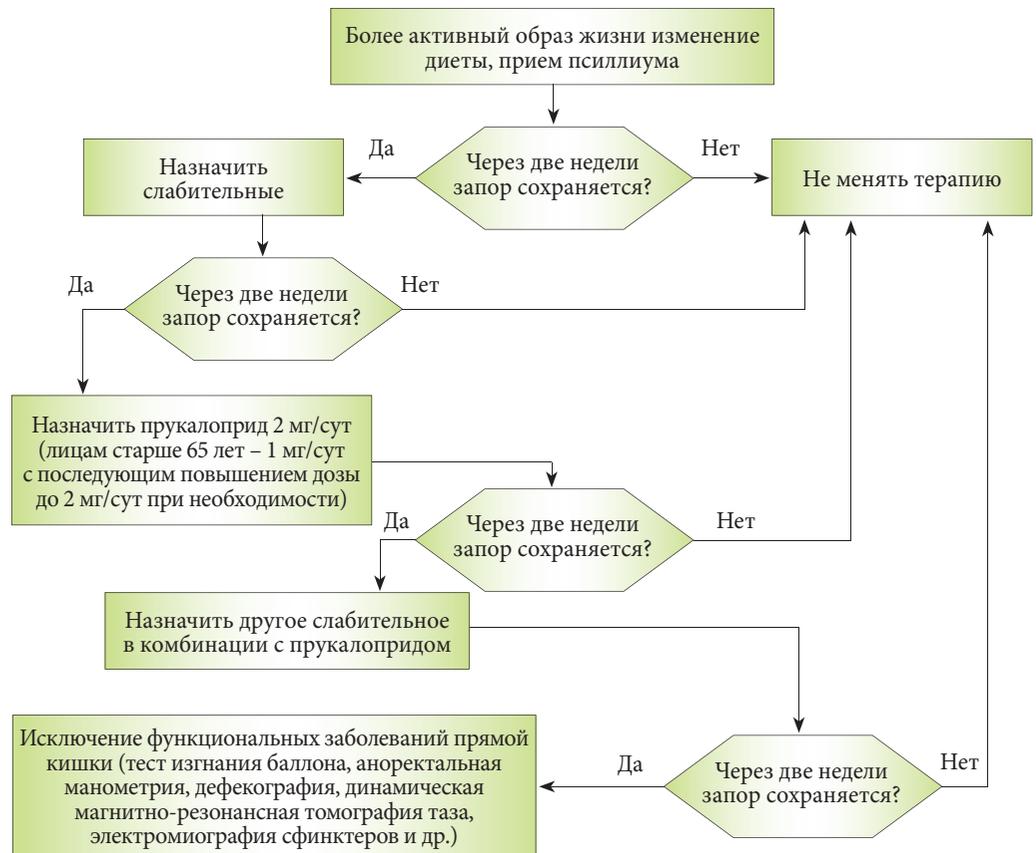


Рис. 6. Алгоритм ведения пациента с запором

²⁵ Maydeo A. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic // J. Indian Med. Assoc. 2010. Vol. 108. № 11. P. 789–792.

²⁶ Bassotti G., Villanacci V., Creţoiu D. et al. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 26. P. 4099–41105.



гастроэнтерология

прукалоприд – агонист 5-НТ₄ холинергических нейронов.

Таким образом, лечение констипационного синдрома с позиции доказательной медицины включает использование ряда препаратов с различными механизмами действия и подтвержденной эффективностью: макрогол, лактитол, лактулоза, прукалоприд и новый препарат, относящийся к классу активаторов хлорных каналов, любипростон.

Экспертами РГА предложен алгоритм ведения больного с запором. Рекомендованы увеличение физических нагрузок, употребление в течение дня большого объема жидкости, изменение диеты, прием псиллиума. При сохранении симптомов запора в течение двух недель целесообразно назначение слабительных средств. В отсутствие эффекта в последующие две недели назначают прукалоприд. Далее прокинетики можно соче-

тать со слабительными препаратами. При недостаточной эффективности терапии необходимо провести ряд обследований для исключения функциональных заболеваний прямой кишки (рис. 6)¹⁶.

В заключение профессор Н.В. Бакулина подчеркнула, что своевременная и адекватная коррекция запоров предотвращает развитие осложнений и улучшает качество жизни пациентов.

Заключение

Тримедат («Валента Фарм») – препарат, действующий на периферические опиатные рецепторы. Препарат обладает спазмолитическим и прокинетицическим свойствами, оказывает спазмолитическое или прокинетицическое действие в зависимости от исходного состояния моторики ЖКТ, влияет на гуморальную регуляцию ЖКТ. Благодаря фармакологическим свойствам Тримедат способствует ускорению эвакуации содержимого из желудка, модулирует двигательную способность толстой кишки и висцеральную чувствительность. Тримедат действует на всем протяжении пищеварительного тракта, включая желчные протоки вместе с желчным пузырем.

Показаниями к применению препарата Тримедат являются моторные расстройства при функциональных заболеваниях ЖКТ, ГЭРБ, диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях, синдром раздраженного кишечника, послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость, подготовка к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям ЖКТ.

Антарейт («Валента Фарм») – комбинированный препарат, в состав которого входят антацид магалдрат и симетикон – дополнительный противопенный компонент для уменьшения метеоризма и вздутия.

Действие магалдрата направлено на нейтрализацию свободной соляной кислоты в желудке. Препарат не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока. В связи с повышением рН при его приеме снижается пептическая активность желудочного сока. Оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие, благодаря чему уменьшается влияние повреждающих факторов на слизистую оболочку желудка, связывает желчные кислоты.

Симетикон изменяет поверхностное натяжение пузырьков газа, образующихся в содержимом желудка и слизи кишечника, и вызывает их разрушение. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться клетками стенок кишечника или выводиться. Симетикон не всасывается при приеме внутрь и не метаболизируется, а выводится кишечником в неизменном виде.

Антарейт – единственный²⁷ комбинированный препарат, основанный на синергидной комбинации магалдрата и симетикона. Препарат показан при симптомах, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом, и диспепсии. Препарат Антарейт производится в виде жевательных таблеток.

Орликс («Валента Фарм») – БАД, которая благодаря входящему в состав ферменту альфа-галактозидазе препятствует образованию газов. Аль-

фа-галактозидаза обеспечивает отсутствующую в организме человека ферментную активность, предотвращая поступление олигосахаридов в толстый кишечник в нерасщепленном виде. БАД Орликс рекомендуется к применению как источник пищеварительного фермента альфа-галактозидазы.

Экспортал («Валента Фарм») является слабительным средством последнего поколения²⁸ с осмотическими свойствами. Активное вещество Экспортала – лактитол – олигосахарид, который производится из молочного сахара лактозы. Лактитол под действием кишечной флоры расщепляется в толстом кишечнике на низкомолекулярные органические кислоты, вследствие чего повышается осмотическое давление. Это приводит к увеличению объема каловых масс, размягчению их консистенции. Кроме того, лактитол характеризуется пребиотическим эффектом. Концентрация бутирата при ферментации лактитола в десять раз выше, чем при ферментации лактулозы кишечной флорой. Таким образом, Экспортал одновременно обладает деликатным слабительным действием, нормализует состав кишечной микрофлоры, обладая при этом лечебным эффектом на кишечник. Бутират, выделяющийся при ферментации лактитола, обладает трофическим, канцеропротективным и другими эффектами, за счет чего оказывает дополнительное полезное действие на колоноциты. ☉

²⁷ <http://grls.rosminzdrav.ru>.

²⁸ Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения // Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 8. С. 116–120.

ТРИМЕДАТ®

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ, КАК ПО НОТАМ



Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

- **Контроль спазма¹**

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

- **Контроль боли¹**

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

- **Контроль моторики²**

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)

РУ ЛСР-005534/07



Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³

Реклама

РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.



Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели⁴

1. Яковенко Э. П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии//РМЖ (Русский медицинский журнал). -2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению //Доктор. Ру. – 2015. – №. 2-1. – С. 55-58.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®
4. Инструкция по медицинскому применению Тримедат® Форте

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.