ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Тема: Противоязвенные средства. Маркетинговые исследования регионального рынка лекарственных средств применяемых при гиперсекреции желез желудка.

Выполнила студентка 543 группы,

отделения «Фармация_»

ФИО Серова Марина Игоревна

Научный руководитель ФИО Степанов Николай Николаевич

Рецензент (ФИО, место работы/ должность)

_____

Допуск к защите «___»_____20__г. Приказ № _____

Заместитель директора

по учебной работе _____/_____

Дата защиты «_____»_____20__г.

Оценка _____/_____

Председатель ГЭК _____/_____

Балашов

2016 г.

ГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..…3

ГЛАВА 1Теоритическая часть ……. 5

1.1. Описание, классификация, фармакологическая

характеристика противоязвенных средств……. 5

1.2. Гиперсеркреция желёз желудка.……....28

ГЛАВА 2. Практическая часть.
Маркетинговые исследования регионального рынка

лекарственных средств применяемых при гиперсекреции желёз

желудка……...32

2.1. Маркетинговый подход к изучению потребителей

противоязвенных и антацидных лекарственных средств…….. 32

2.2.Анализ сегмента рынка и доля предприятия на рынке.....40

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……47

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ ……... 48

ПРИЛОЖЕНИЕ 1……..……..... 50

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.…… ……..... 51

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.…….……..... 53

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.…….……..... 54

ПРИЛОЖЕНИЕ 5.…….……55

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки привлекает к себе внимание ученых многих стран мира и по праву считается заболеванием XXI века. По статистическим данным, язвой желудка болеют от трех до восемнадцати человек на одну тысячу населения. Группа риска язвы желудка – люди, живущие в большом городе, работающие в офисах и подвергающиеся стрессу. Ситуацию могут усугубить вредные привычки, неправильное питание – жирная, соленая, острая пища; наследственная склонность и другие неблагоприятные факторы.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта, а выбор адекватных схем ее лечения - к разряду самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии.

ЯБДК представляет собой социально значимое хроническое заболевание во многих странах мира. Ее общественное значение заключается в том, что при регулярных обострениях больной утрачивает способность к полноценной работе, что связано с болью, диспепсией, невротизацией в течение 3-4 недель. Затем больной долгое время пребывает в астеноипохондрическом или астеновегетативном состоянии, также приводящим к снижению трудоспособности.

Патогенез язвенной болезни и других болезней желудка и кишечника ведет к развитию деструктивных процессов, имеющих тенденцию к прогрессивному развитию от эрозий до глубоких язв. Поэтому большое внимание уделяется лечению заболеваний пищеварительного тракта, что связано с объективными причинами:

- увеличение общего числа больных с нарушениями функций пищеварения;

- разнообразные нарушения питания;
- растущая заболеваемость аллергическими болезнями, среди которых широко распространены пищевая аллергия, аллергия на лекарственные средства (ЛС) различных фармакологических групп.

В соответствии с вышесказанным потребности фармакологического рынка в этих препаратах постоянно растут, что и объясняет актуальность выбранной нами темы.

Гипотеза исследования: противоязвенные препараты занимают достаточное большой объём фармацевтического рынка и являются востребованными препаратами.

Объект исследовани: фармацевтический рынок города Балашова

Предмет исследования: противоязвенные лекарственные препараты

Цель данной дипломной работы: провести маркетинговое исследование рынка лекарственных средств применяемых при гиперсекреции желёз желудка на примере г. Балашова.

Для достижения поставленной цели необходимо решить ряд задач:

1. Рассмотреть виды противоязвенных препаратов и антацидов;
2. Рассмотреть что же такое гиперсекреция желёз желудка;
3. Маркетинговое исследование потребителей противоязвенных средсвт.
4. Проанализировать рынок противоязвенных средств и антацидов.

Методы исследования:

-изучение литературы и статистических данных;

-анкетирование;

-математическая обработка результатов.

ГЛАВА 1 ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1.1. Описание и классификация противоязвенных средств

По современным представлениям, ведущим звеном патогенеза язвенной болезни является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка.

Агрессивное звено язвообразования включает:

а) гиперсекрецию соляной кислоты вследствие увеличения массы обкладочных клеток, гиперфункции гастрина, нарушения нервной и гуморальной регуляции;

б) повышение выработки пепсиногена и пепсина;

в) нарушение двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка).

В последние годы важнейшим агрессивным фактором язвообразования признан пилорический геликобактер (Helicobacterpylori) – микроорганизм, способный заселять слизистую оболочку желудка и метаплазированную слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки.

К ослаблению защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки могут вести различные факторы:

а) снижение выработки и/или нарушение качественного состава желудочной слизи (например, при злоупотреблении алкоголем);

б) уменьшение секреции бикарбонатов (при хроническом панкреатите);

в) снижение регенераторной активности эпителиальных клеток;

г) ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка;

д) уменьшение содержания простагландинов в стенке желудка (например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов).

Многообразие различных патогенетических факторов язвенной болезни обусловило в свое время появление большого числа лекарственных препаратов, избирательно воздействовавших, как предполагалось первоначально, на те или иные патогенетические механизмы заболевания. Однако эффективность многих из них, например, оксиферрискорбона натрия, в дальнейшем не была подтверждена.

В 1990 г. W.Burget и соавт. опубликовали данные мета-анализа 300 работ, в котором установили корреляцию между эффективностью противоязвенных препаратов и продолжительностью поддержания повышенного pH в желудке, достигаемой при их применении. Авторы пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются в 100% случаев, если в течение суток удается поддерживать уровень внутрижелудочного pH>3 около 18 часов. Поэтому перечень противоязвенных лекарственных средств, применяемых при лечении обострений заболевания для купирования клинических симптомов и достижения рубцевания язвенного дефекта, сократился и в настоящее время включает 4 группы препаратов: антациды, селективные холинолитики, блокаторы H2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонного насоса. Отдельную "нишу" заняли цитопротекторы, препараты висмута, антибиотики и некоторые другие лекарственные средства, для применения которых сформулированы специальные показания.

Клиническая классификация современных противоязвенных препаратов.

Принимая во внимание, что выраженность антисекреторного эффекта лекарственных препаратов, применяемых с целью базисной терапии язвенной болезни (то есть для лечения обострений заболеваний и поддерживающего приема), неодинакова, они – с позиций практического использования – могут быть разделены на препараты первой и второй ступени. В первую группу целесообразно включить антацидные и селективные М-холинолитики, во вторую – Н2-блокаторы и ингибиторы протонного насоса.Самостоятельную группу составляют препараты, применяемые по специальным показаниям:цитопротективные

средства (сукральфат, синтетические аналоги простагландинов), назначаемые, главным образом, для лечения и профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызываемых приемом ульцерогенных лекарственных средств; препараты, нормализующие двигательную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки (спазмолитики, прокинетики); антигеликобактерные средства (антибиотики, препараты висмута) (табл. 1).

Таблица 1. Классификация противоязвенных препаратов

Препараты базисной терапии	Препараты 1-й ступени	- Антациды - Селективные М-холинолитики
	Препараты 2-й ступени	- H_2-блокаторы - Ингибиторы протонного насоса
Препараты, применяемые по специальным показаниям	Цитопротекторы	- Сукральфат - Синтетические аналоги простагландинов
	Препараты, нормализующие двигательную функцию желудка и 12-перстной кишки	- Спазмолитики - Прокинетики
	Антигеликобактерные препараты	- Препараты висмута - Антибиотики

Препараты базисной терапии 1-й ступени способны поддерживать уровень внутрижелудочного pH на уровне >3 в течение суток лишь сравнительно короткое время – до 8-10 часов. Поэтому их целесообразно назначать при благоприятном течении язвенной болезни: редких и непродолжительных обострениях, небольших размерах язвенного дефекта, умеренном повышении кислотной продукции, отсутствии осложнений.Препараты базисной терапии 2-й ступени поддерживают уровень интрагастрального pH значительно более продолжительное время – до 12-18 часов. Они показаны, в первую очередь, при частых и длительных обострениях заболевания, больших (свыше 2 см в диаметре) размерах язвенного дефекта, выраженной гиперсекреции соляной кислоты, наличии осложнений (в том числе анамнестических), сопутствующем эрозивном эзофагите.

Антациды

Традиционно в группе антацидных препаратов выделяют всасывающиеся (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, окись магния) и невсасывающиеся антациды (гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния).Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота, описан случай разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия. Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена "рикошета", то есть вторичному – после первоначального ощелачивающего эффекта – повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза (рис. 1). Если же их прием сопровождается употреблением большого количества молока, то может наблюдаться "молочно-щелочной синдром", проявляющийся тошнотой, рвотой, жаждой, головной болью, полиурией, разрушением зубов, образованием камней в почках. Однако этот синдром возникает, как правило, лишь при приеме очень больших доз карбоната кальция (30-50 г в сутки), что в клинической практике встречается крайне редко.

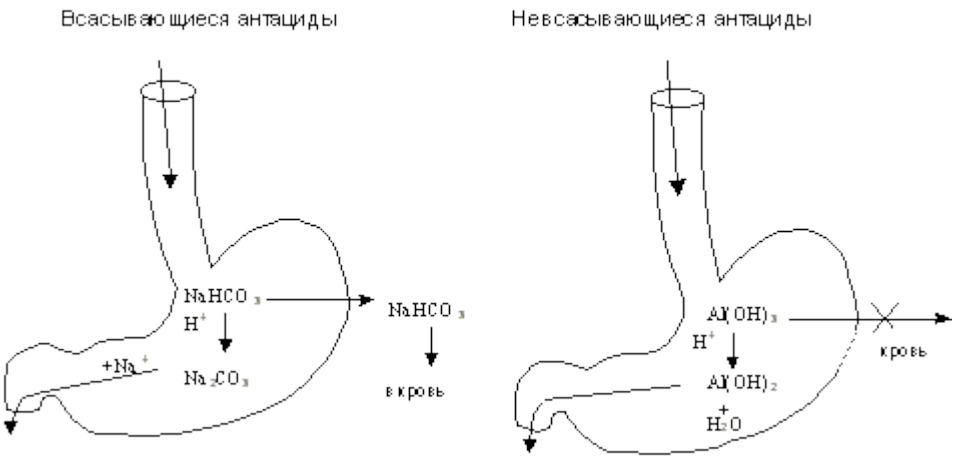

Рис. 1. Сравнение всасывающихся и невсасывающихся антацидов

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Например, в дозе 2 г он может задерживать жидкость в такой же степени, как и 1,5 г хлорида натрия. Поэтому у больных, особенно пожилого возраста, могут появляться отеки, повышаться артериальное давление, нарастать признаки сердечной недостаточности.Многочисленные недостатки всасывающихся антацидов привели к практически полной утрате ими своего значения в лечении язвы. В настоящее время при использовании термина "антациды" подразумеваются лишь невсасывающиеся антацидные препараты: маалокс, фосфалюгель, альмагель, гастал и др. Невсасывающиеся антациды отличаются друг от друга по химическому составу и активности. Для нейтрализации соляной кислоты могут быть использованы карбонатный, бикарбонатный, цитратный и фосфатный анионы, однако наиболее часто применяются гидроокиси. Большинство современных антацидов содержат также катионы магния и алюминия. Невсасывающиеся антацидные препараты лишены многих недостатков всасывающихся. Их действие не сводится к простой реакции нейтрализации с соляной кислотой и потому не сопровождается возникновением феномена "рикошета", развитием алкалоза и молочно-щелочного синдрома. Они реализуют свой эффект, в основном, адсорбируя соляную кислоту.Растворимость гидроокиси магния очень низкая, поэтому содержание ионов ОН- не достигает больших

концентраций. Несмотря на это, гидроокись магния активно взаимодействует с ионами H+ и является наиболее быстродействующим антацидом. Гидроокись алюминия также плохо растворяется в воде, она действует медленнее гидроокиси магния, но более продолжительно. Таким образом, комбинация гидроокиси магния и гидроокиси алюминия представляется оптимальной с точки зрения достижения быстрого (в течение нескольких минут) и достаточно длительного (до 2-3 часов) ощелачивающего эффекта. Кислотонейтрализующая активность (КНА) антацидов (выражаемая в миллиэквивалентах нейтрализованной соляной кислоты) варьирует в широких пределах и оказывается неодинаковой у различных антацидных препаратов. Согласно данным исследований антацидных свойств маалокса и альмагеля, проведенных с помощью внутрижелудочной pH-метрии, после приема стандартных доз данных препаратов (15,0 мл суспензии) время начала ответа pH после приема маалокса было вдвое короче, чем после приема альмагеля, а "щелочное время", напротив, – вдвое продолжительнее. То есть маалокс действует вдвое быстрее и дольше, чем альмагель. Невсасывающиеся антациды обладают и рядом других позитивных свойств. Они уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (как посредством адсорбции пепсина, так и за счет повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка.

В последние годы опубликованы данные о цитопротективном действии антацидов, содержащих гидроокись алюминия, в частности, их способности предотвращать в экспериментальных и клинических условиях возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при приеме этанола и нестероидных противовоспалительных препаратов. Было установлено, что цитопротективный эффект алюминийсодержащих антацидов (в частности, маалокса) обусловлен повышением содержания простагландинов в стенке желудка, усилением секреции бикарбонатов и увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Цитопротективные свойства антацидов гельной структуры могут быть свя-

заны с образованием защитной пленки на поверхности желудка. Обнаружено также, что антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию, ангиогенез и регенерацию тканей. Данный факт является объяснением того, почему, например, качество рубца на месте язвы оказывается в гистологическом отношении после применения антацидов лучше, чем после использования омепразола. Ранее антациды рекомендовались при лечении язвенной болезни в основном в качестве вспомогательных лекарственных средств, например, как дополнение к антисекреторным препаратам, причем, главным образом, – с симптоматическими целями: для купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств. Что же касается возможности применения антацидов при лечении язвенной болезни в качестве основных лекарственных препаратов, то отношение к этому многих гастроэнтерологов до последнего времени было скептическим: с одной стороны, считалось, что эти препараты по своей эффективности значительно уступают другим противоязвенным средствам, а с другой, – высказывалось мнение, что для курсового лечения обострений язвенной болезни требуются очень высокие дозы антацидов и их частый прием, что создает определенные проблемы для пациентов.Однако работы, опубликованные в последние годы, позволили пересмотреть эту точку зрения. Результаты контролируемых исследований убедительно доказали, что невсасывающиеся антациды по эффективности превосходят плацебо. При применении маалокса и других комбинированных препаратов рубцевания язвы 12-перстной кишки в течение 4 недель удавалось добиться в 70-80% случаев, а при использовании плацебо – лишь в 25-30%. Кроме того, было установлено, что дозы антацидов, необходимые для заживления язв, оказались не такими высокими, как предполагалось раньше, и что при проведении курсовой терапии нет необходимости увеличивать суточную КНА антацидов свыше 200-400 мэкв.Полученные результаты являются основанием для использования антацидов при лечении обострений язвенной болезни 12-перстной кишки и в качестве средств монотерапии, но лишь при легком течении заболевания. Важным преимуществом ан-

тацидов здесь является то, что эти препараты – при их однократном приеме – купируют болевой синдром и диспепсические расстройства (например, изжогу) значительно быстрее, чем антисекреторные препараты (включая Н2-блокаторы и омепразол). Тем не менее, большинство клиницистов придерживаются мнения, что при язвенной болезни 12-перстной кишки легкой и средней тяжести течения антациды следует назначать в сочетании с М1-холиноблокаторами. При больших дуоденальных язвах, а также при синдроме Золлингера-Эллисона, сопровождающихся значительной гиперсекрецией соляной кислоты, антациды необходимо комбинировать с Н2-блокаторами. Оправдал себя длительный поддерживающий прием антацидов для профилактики обострений язвенной болезни. Было показано, что маалокс и циметидин в одинаковой степени снижают частоту рецидивов язвы 12-перстной кишки в течение 10-месячного лечения, причем результаты достоверно отличались от плацебо. Применение антацидов с профилактической целью позволяет избежать круглогодичного использования Н2-блокаторов. Антациды являются также незаменимыми средствами при развитии синдрома отмены Н2-блокаторов. При язвенной болезни желудка секреция соляной кислоты, как правило, снижена. Однако язва редко возникает на фоне ахлоргидрии, поэтому применение антацидов также оправдано. Результаты лечения антацидами язвы жедудка не столь однозначны как язвы 12-перстной кишки. Одни авторы отмечают преимущество антацидов перед плацебо, а другие нет. Все же большинство исследователей рекомендует назначать антациды в сравнительно небольших дозах больным с язвенной болезнью желудка. Иногда антацидные препараты применяются в отделениях интенсивной терапии и реанимации для профилактики так называемых "стрессовых" язв (у больных с тяжелыми ожогами, черепно-мозговыми травмами, после полостных операций и т.д.), однако контролируемых исследований, доказывающих эффективность антацидов в таких ситуациях, не проводилось. Антациды ослабляют всасывание многих препаратов в желудочно-кишечном тракте и таким образом снижают их биодоступность при приеме внутрь. Наиболее отчетливо это проявляется на примере бензодиазепинов, НПВС (индометацин и др.), антибиотиков

(ципрофлоксацин, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин), противотуберкулезных средств (изониазид), Н2-блокаторов, теофиллина, дигоксина, хинидина, варфарина, фенитоина, железа сульфата (табл. 2). Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 часа до или через 2 часа после приема других препаратов.

Таблица 2. Лекарственные препараты, всасывание которых снижается при сочетании с антацидами

Противомикробные	Тетрациклины Изониазид Ципрофлоксацин Метронидазол Нитрофурантоин
Кардиотропные	Дигоксин Хинидин
Препараты разных групп	НПВС Теофиллин Варфарин Фенитоин Бензодиазепины Железа сульфат

Селективные холинолитики

Применение холинолитиков в качестве противоязвенных препаратов объясняется их влиянием на основные звенья патогенеза данного заболевания. Холинолитики снижают кислотную продукцию, тормозят освобождение гастрина, уменьшают выработку пепсина, пролонгируют эффект антацидных средств, усиливают буферные свойства пищи, уменьшают двигательную активность желудка и 12-перстной кишки.В то же время применение при лечении язвенной болезни таких препаратов, как атропин, платифиллин и метацин, является ограниченным из-за системности их холиноблокирующего действия и – как следствие этого – высокой частоты нежелательных реакций. Кпоследним относятся сухость во рту, нарушение аккомодации, тахикардия, запоры, задержка мочеиспускания, головокружение, головная боль, бессонница.

Атропин и атропиноподобные препараты противопоказаны при глаукоме, аденоме предстательной железы, сердечной недостаточности. Их прием нежелателен при недостаточности кардии и гастроэзофагеальных рефлюксах, которые часто сопутствуют язвенной болезни, поскольку в таких случаях может усиливаться обратный заброс кислого желудочного содержимого из желудка в пищевод. Кроме того, в последние годы было установлено, что противоязвенная активность традиционных (неселективных) холинолитиков является недостаточной. Так, например, антисекреторный эффект платифиллина оказался слабым, а атропина – непродолжительным. Поэтому атропин, платифиллин и метацин в последние годы стали реже использоваться при лечении язвенной болезни. В то же время, широкое применение в клинической практике нашел препарат пирензепин (гастроцепин), также блокирующий холинорецепторы, но по механизмам своего действия существенно отличающийся от атропина и других холинолитиков.

Пирензепин является селективным холинолитическим препаратом, который избирательно блокирует преимущественно М1-холинорецепторы фундальных желез слизистой оболочки желудка и не влияет в терапевтических дозах на холинорецепторы слюнных и бронхиальных желез, сердечно-сосудистой системы, тканей глаза, гладких мышц. Несмотря на свою структурное сходство с трициклическими антидепрессантами, пирензепин не вызывает нежелательных реакций со стороны ЦНС, поскольку, обладая преимущественно гидрофильными свойствами, он не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Ведущий механизм противоязвенного действия пирензепина – подавление секреции соляной кислоты. При пероральном приеме максимальный антисекреторный эффект наблюдается через 2 часа и продолжается – в зависимости от принятой дозы – от 5 до 12 часов. Ночная секреция соляной кислоты тормозится на 30-50%, базальная – на 40-60%, а секреция, стимулированная пентагастрином, – на 30-40%. Пирензепин подавляет базальную и стимулированную выработку пепсина, но не влияет на секрецию гастрина и ряда других гастроинтестинальных пептидов (соматостатина, нейротензина, секретина).Пирензепин-

несколько замедляет эвакуацию из желудка, но, в отличие от неселективных холиноблокаторов, при пероральном приеме в средних терапевтических дозах не снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера. При внутривенном введении препарата тонус сфинктера и перистальтика пищевода уменьшаются. Эффективность пирензепина при лечении язвенной болезни первоначально объяснялась его антисекреторной активностью. Однако последующие работы показали наличие у препарата цитопротективного действия, то есть способности повышать защитные свойства слизистой оболочки желудка. Этот эффект в определенной мере связан со способностью расширять кровеносные сосуды желудка и усиливать образование слизи.

Биодоступность при приеме внутрь натощак составлет в среднем 25%. Пища снижает ее до 10-20%. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови развивается через 2-3 часа после перорального приема и через 20-30 минут после внутримышечного введения. Лишь около 10% препарата метаболизируется в печени. Выведение осуществляется преимущественно через кишечник и в меньшей степени – через почки. Период полувыведения – 11 часов.

За прошедшие годы опубликовано много работ, свидетельствующих о достаточно высокой эффективности пирензепина при лечении обострений язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Отмечалась, в частности, способность препарата быстро купировать болевой синдром и диспепсические расстройства. Пирензепин не оказывал гепатотоксического и нефротоксического действия и был эффективен у больных с так называемыми "гепатогенными" язвами, обычно резистентными к проводимому лечению, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, у лиц пожилого возраста. Имеются сообщения об успешном применении препарата при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.В целом, применение пирензепина в дозе 100-150 мг в сутки позволяет достичь заживления язв 12-перстной кишки в течение 4 недель у 70-78% больных. Препарат может использоваться для предупреждения возникновения "стрессовых" язв, а также для профилактической терапии.

Блокаторы Н2-Гистаминовых рецепторов

Н2-блокаторы, которые стали применяться в клинической практике с середины 70-х годов, в настоящее время относятся к числу наиболее распространенных противоязвенных препаратов. Известно несколько поколений этих лекарств. После циметидина были последовательно синтезированы ранитидин, фамотидин, а несколько позже – низатидин и роксатидин.Главным эффектом Н2-блокаторов является антисекреторный: за счет конкурентного блокирования Н2-гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка они подавляют выработку соляной кислоты. Этим и обусловливается их высокая противоязвенная активность. Препараты новых поколений превосходят циметидин по степени подавления ночной и общей суточной секреции соляной кислоты, а также по длительности антисекреторного эффекта (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная фармакодинамика Н2-блокаторов

Препарат	Ночная секреция (%)	Общая секреция (%)	Длительность действия (час)
Циметидин	50-65	50	4-5
Ранитидин	80-95	70	8-9
Фамотидин	80-95	70	10-12
Низатидин	80-95	70	10-12
Роксатидин	80-95	70	10-12

Помимо угнетения секреции соляной кислоты Н2-блокаторы обладают и рядом других эффектов. Они подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи и бикарбонатов, усиливают синтез простагландинов в стенке желудка, улучшают микроциркуляцию в слизистой. В последние годы были показано, что Н2-блокаторы тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы.При приеме внутрь Н2-блокаторы хорошо всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки, до-

стигая пиковых концентраций в крови через 30-60 минут. Биодоступностьциметидина составляет 60-80%, ранитидина – 50-60%, фамотидина – 30-50%, низатидина – 70%, роксатидина – 90-100%. Экскреция препаратов осуществляется через почки, причем 50-90% принятой дозы – в неизмененном виде. Период полувыведения циметидина, ранитидина и низатидина составляет 2 часа, фамотидина – 3,5 часа, роксатидина – 6 часов.15-летний опыт применения Н2-блокаторов убедительно доказал их высокую эффективность. После их внедрения в клиническую практику число оперативных вмешательств по поводу язвенной болезни во многих странах снизилось в 6-8 раз.При применении Н2-блокаторов в течение 2 недель боли в эпигастральнойобласти и диспепсические расстройства исчезают у 56-58% больных с обострением язвы желудка и 12-перстной кишки. Через 4 недели лечения рубцевание дуоденальных язв достигается у 75-83% больных, через 6 недель – у 90-95% пациентов. Язвы желудка заживают несколько медленнее (как и при применении других препаратов): частота их рубцевания через 6 недель – 60-65%, через 8 недель – 85-90%. Сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования показали, что эффективность двухкратного и однократного приема циметидина, ранитидина, фамотидина, низатидина примерно одинакова. Сопоставляя между собой отдельные поколения Н2-блокаторов, следует отметить, что, хотя ранитидин и фамотидин превосходят циметидин по антисекреторной активности, убедительных доказательств их более высокой клинической эффективности не получено. Главным преимуществом последних является лучшая переносимость пациентами. Низатидин и роксатидин не имеют никаких особых преимуществ перед ранитидином и фамотидином и поэтому большого распространения не получили. Для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у больных с синдромом Золлингера-Эллисона Н2-блокаторы назначаются в очень высоких дозах (в 4-10 раз превышающих средние терапевтические), при язвенных кровотечениях – парентерально. Н2-блокаторы используются для противорецидивной терапии, для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-

перстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также "стрессовых" язв.

Ингибиторы пронногонасоса

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) занимают центральное место среди противоязвенных лекарственных средств. Это связано, во-первых, с тем, что по антисекреторной активности (а следовательно – и по клинической эффективности) они значительно превосходят другие препараты. Во-вторых, ИПН создают благоприятную среду для антигеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем они включаются в качестве неотъемлемого компонента в большинство схем эрадикации пилорического геликобактера. Из препаратов этой группы в клинике в настоящее время используются омепразол, а также менее известные в нашей стране, но широко применяющиеся за рубежом, пантопразол и лансопразол.

Ингибирование протонного (кислотного) насоса достигается за счет угнетения Н+К±-АТФазы париетальных клеток. Антисекреторный эффект в данном случае реализуется не посредством блокирования каких-либо рецепторов (Н2-гистаминовых, М-холинергических), участвующих в регуляции желудочной секреции, а путем прямого воздействия на синтез соляной кислоты. Функционирование кислотного насоса является заключительным этапом биохимических превращений внутри париетальной клетки, результатом которых является выработка соляной кислоты (рис. 2). Воздействуя на этот этап, ИПН вызывают максимальное торможение кислотообразования.

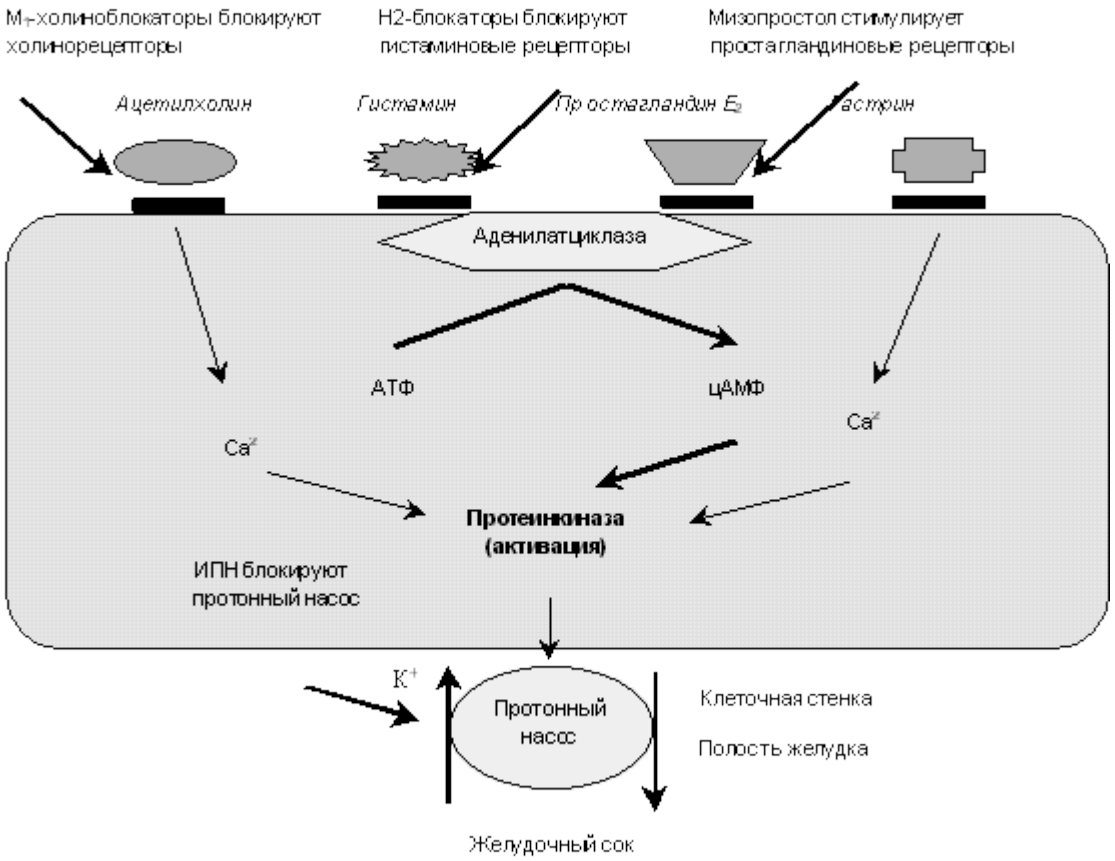

Рис. 2. Механизмы действия антисекреторных средств

ИПН исходно не обладают биологической активностью. Но, являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфенамидные производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином Н+К±АТФазы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париетальная клетка вынуждена синтезировать новый белок фермента, на что требуется около 18 часов.Высокая терапевтическая эффективность ИПН обусловлена их выраженной антисекреторной активностью, в 2-10 раз более высокой, чем у Н2-блокаторов. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочное кислотовыделение в течение суток подавляется на 80-98%, в то время как при приеме Н2-блокаторов – на 55-70%. По существу, ИПН являются в настоящее время единственными препаратами, способными поддержать показатели интрагастрального рН на уровне выше 3 более 18 часов и удовлетворяющими, таким образом, требованиям, сформулированным Burget для идеальныхпротивоязвен-

ных средств. ИПН не оказывают прямого влияния на выработку пепсина и желудочной слизи, но – в соответствии с законом "обратной связи" – повышают (в 1,6-4 раза) уровень гастрина в сыворотке, который достаточно быстро нормализуется после прекращения лечения.

При приеме внутрь ИПН протонного насоса, попадая в кислую среду желудочного сока, могут преждевременно превратиться в сульфенамиды, которые плохо всасываются в кишечнике. Поэтому они применяются в капсулах, устойчивых к действию желудочного сока. Биодоступностьомепразола в такой лекарственной форме составляет около 65%, пантопразола – 77%, у лансопразола она вариабельна. Препараты довольно быстро метаболизируются в печени, экскретируются через почки (омепразол, пантопразол) и желудочно-кишечный тракт (лансопразол). Период полувыведения омепразола – 60 минут, пантопразола – 80-90 минут, лансопразола – 90-120 минут. При заболеваниях печени и почек эти величины существенно не изменяются.

Многоцентровые и мета-аналитические исследования подтвердили более высокую эффективность ИПН при лечении обострений язвенной болезни по сравнению с Н2-блокаторами. Так, в течение 2 недель клиническая ремиссия (исчезновение болей и диспепсических расстройств), достигается у 72% больных с дуоденальными язвами и 66% – с язвами желудка. У 69% пациентов в эти же сроки рубцуется язвенныый дефект 12-перстной кишки. Через 4 недели заживление дуоденальных язв наблюдается уже у 93-100% пациентов. Язвы желудка рубцуются через 4 и 8 недель, в среднем, у 73% и 91% больных, соответственно.Специальным показанием к применению ИПН служат гастродуоденальные язвы, резистентные к терапии Н2-блокаторами. Данная резистентность встречается у 5-15% больных, получающих Н2-блокаторы. При 4-недельном применении ИПН язвы 12-перстной кишки заживают у 87%, а язвы желудка – у 80% таких пациентов, через 8 недель – у 98 и 94% больных, соответственно. При труднорубцующихся язвах, которые чаще локализуются в желудке, усиление эффекта отмечается при двукратном увеличении дозы. Частота рубцевания через 4 недели повышается до 80%, а через 8 недель – до 96%. ИПН применя-

ются также для противорецидивной терапии язвенной болезни, для лечения язвенных поражений, вызванных приемом НПВС. При гастродуоденальных язвах у больных с синдромом Золлингера-Эллисона ИПН назначаются в дозах, превышающих средние терапевтические в 3-4 раза. Как уже указывалось, ИПН входят в многие схемы антигеликобактерной терапии.

Цитопротекторы

К цитопротекторам относят лекарственные препараты, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка и ее устойчивость к действию различных ульцерогенных факторов (в первую очередь, НПВС). В эту группу входят синтетические аналоги простагландинов (мизопростол),сукральфат и препараты висмута. Однако противоязвенный эффект последних в настоящее время связывают, главным образом, с антигеликобактерной активностью, поэтому они рассматриваются в соответствующей главе.Мизопростол (сайтотек) является синтетическим аналогом простагландина Е1.

Препарат стимулирует выработку гликопротеинов желудочной слизи, улучшает кровоток в слизистой желудка, увеличивает секрецию бикарбонатов. Он обладает также довольно высокой антисекреторной активностью, дозозависимо подавляя базальную и стимулированную выработку соляной кислоты. Установлено, однако, что мизопростол проявляет противоязвенное действие в дозах, недостаточных для подавления кислотной секреции.Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 15 минут. При приеме с пищей, содержащей большое количество жиров, абсорбция замедляется. Деэстерифицируясь, превращается в мизопростоловую кислоту, которая затем подвергается метаболизму, свойственному простагландинам и жирным кислотам. Период полувыведения мизопростола – 30 минут. При ХПН пиковая концентрация в крови и период полувыведения несколько возрастают.

Мизопростол достаточно эффективен при лечении обострений язвенной болезни: в течение 4 недель заживление происходит у 76-85% больных с дуоде-

нальными язвами, а через 8 недель – у 51-62% пациентов с язвами желудка.Однако показания к его применению в настоящее время ограничиваются лечением и профилактикой гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений, вызванных НПВС, поскольку один из главных механизмов их ульцерогенного действия заключается в подавлении синтеза эндогенных простагландинов в стенке желудка. По эффективности в этих случаях он превосходит Н2>-блокаторы и примерно равноценен омепразолу. При назначении вместе с НПВС мизопростол снижает частоту возникновения язв желудка с 7-11% до 2-4%, а язв 12-перстной кишки – с 4-9% – до 0,2-1,4%. При этом существенно снижается и риск развития язвенных кровотечений. Назначаемый с целью лечения медикаментозных гастродуоденальных язв, мизопростол позволяет у большинства больных добиться их заживления без отмены НПВС.

Сукральфат (алсукрал, вентер, сукрамал, сукрафил) является основной алюминиевой солью сульфата сахарозы. Нерастворим в воде и при пероральном приеме почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте.В кислой среде желудка диссоциирует на гидроокись алюминия и гидрогенсульфат сахарозы. Несмотря на образование гидроокиси алюминия, сукральфат обладает весьма слабой антацидной активностью, используя лишь 10% своих потенциальных кислотонейтрализующих свойств. Гидрогенсульфат сахарозы образует комплекс с некротическими массами в зоне язвенного дефекта, который сохраняется около 3 часов и создает барьер для действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот.Повышает содержание простагландинов в слизистой желудка, увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в слизистой и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток. Адсорбирует пепсин и снижает чувствительность париетальных клеток. Ослабляет всасывание фосфатов в кишечнике.

Частота рубцевания язв желудка и 12-перстной кишки на фоне приема сукральфата достигает 70-80%. Однако в настоящее время он используется не для курсовой терапии обострений язвенной болезни, где он уступил место более

мощным антисекреторным препаратам, а, главным образом, для профилактики и лечения гастродуоденальных язв, вызванных приемом ульцерогенных лекарственных средств.Может применяться для профилактики стрессовых кровотечений у больных с тяжелыми травмами и ожогами. При этом, как показали контролируемые исследования, риск развития госпитальной пневмонии меньше, чем при применении антацидов, поскольку сукральфат, в отличие от последних, не вызывает повышения pH желудочного содержимого и связанного с этим размножения грамотрицательных бактерий в желудке. Используется также при эрозивно-язвенных поражениях желудка, вызванных приемом больших количеств острой пищи или алкоголя, однако объективных клинических доказательств эффективности его в таких ситуациях не имеется. Особым показанием к применению сукральфата является гиперфосфатемия у больных с уремией, которые находятся на диализе.

Антигеликобактерные препараты

Антибиотики

Из большого числа антибиотиков, применявшихся ранее для эрадикацииH.pylori, в настоящее время оставлены амоксициллин, кларитромицин, тетрациклин и нитроимидазолы.Амоксициллин (флемоксинсолютаб) – полусинтетический пенициллин с расширенным спектром активности. Устойчив в кислой среде желудка, хорошо всасывается в кишечнике. Биодоступность составляет около 94%. Частично метаболизируется в печени, экскретируется почками (на 60-80% в неизмененном виде). Период полувыведения – 1-1,5 часа. Амоксициллин высокоактивен invitro против H.pylori, однако у больных язвенной болезнью оказывает антигеликобактерное действие лишь в комбинации с антисекреторными препаратами, в первую очередь – с ингибиторами протонного насоса, которые потенцируют его бактерицидную активность. При сочетании с производными нитроимидазола амоксициллин препятствует развитию резистентностиH.pylori к этим препаратам.При проведении эрадикационнойантигеликобак-

терной терапии амоксициллин назначается по 0,5 г 3-4 раза в день или по 1,0 г 2 раза в день.

Кларитромицин (клацид) – полусинтетический 14-членный макролид. По активности против H.pyloriпревосходит другие макролиды и производные нитроимидазола. Антигеликобактерное действие кларитромицинаinvitro усиливает амоксициллин. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Метаболизируется в печени с образованием 14-гидроксикларитромицина, также обладающего антибактериальным действием. Экскретируется через почки и кишечник. Период полувывдения – 3-7 часов. В комбинации с антисекреторными препаратами (омепразолом, ранитидином), производными нитроимидазола, амоксициллином, препаратами висмута кларитромицин проявляет выраженное антигеликобактерное действие и входит в основные схемы эрадикационной терапии. Однако, следует иметь в виду, что у 5-10% больных может отмечаться резистентность H.pylori к кларитромицину. Назначается по 0,25 или 0,5 г 2 раза в день, в некоторых схемах – по 0,5 г 3 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 г. Появились данные о возможности включения в схемы антигеликобактерной терапии некоторых других макролидов(рокситромицина, азитромицина).

Тетрациклин обладает широким спектром активности. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме натощак, экскретируется через почки и через кишечник. Период полувыведения составляет около 8 часов. Тетрациклин явился одним из первых антибиотиков, который был применен для эрадикациигеликобактера в составе "классической" тройной комбинации. В настоящее время рассматривается как компонент резервной схемы квадротерапии, применяющейся при неэффективности традиционных схем лечения. В схемах антигеликобактерной терапии тетрациклин назначается в суточной дозе 2,0 г.

К нитроимидазолам относятся метронидазол и тинидазол. Эмпирически их стали применять при язвенной болезни еще до того, как был обнаружен H.pylori, поскольку полагали, что эти препараты стимулируют процессы реге-

нерации в слизистой желудка. Нитроимидазолы хорошо всасываются при приеме внутрь. Метаболизируются в печени, экскретируются через почки и через кишечник. Применяются в составе многих схем эрадикации, хотя серьезной проблемой, как выяснилось в последнее время, является резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам, которая в развитых странах встречается у 30%, а в развивающихся – почти у 70-80% больных. Развитие резистентности обусловлено широким и часто бесконтрольным применением нитроимидазолов для лечения кишечных и урогенитальных инфекций. Тем не менее, нитроимидазолы сохраняют свое место в схемах антигеликобактерной терапии. Отчасти это связано с тем, что, обладая высокой активностью против анаэробной флоры, они при назначении в сочетании с другим антибиотиком, снижают риск развития псевдомембранозного колита.Метронидазол (трихопол, флагил, эфлоран) назначается по 0,25 г 4 раза в день или по 0,5 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 г. Тинидазол (фазижин), имеющий более длительный период полувыведения, применяется по 0,5 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,5 г.

Препараты висмута

Препараты висмута широко использовались при лечении язвенной болезни еще в прошлом веке. Упор тогда делался на вяжущие и антисептические свойства висмута. После выявления роли H.pylori было показано, что препараты висмута обладают выраженным антигеликобактерным действием, которое по характеру является бактерицидным. Осаждаясь на поверхности клеток бактерий, частицы висмута проникают затем в их цитоплазму, приводя к структурным повреждениям и гибели микроорганизмов.В настоящее время препараты висмута применяются при лечении язвенной болезни в виде короткого курса в составе различных схем эрадикациигеликобактера. При применении препаратов висмута могут отмечаться диспепсические расстройства (тошнота, диарея), аллергические реакции (кожная сыпь). Необходимо помнить о появлении темной окраски стула, обусловленной образованием сульфида висмута. При прие-

ме обычных доз препаратов висмута его уровень в крови повышается крайне незначительно. Симптомы передозировки и интоксикации могут наблюдаться только у пациентов с ХПН при длительном (в течение нескольких месяцев) приеме высоких доз.

Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол, трибимол) – коллоидный трикалиядицитрат висмута, который в кислой среде желудка образует на поверхности язв защитную пленку, препятствующую действию соляной кислоты и пепсина. Усиливает образование слизи, стимулирует секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка.Прежде висмута субцитрат назначался 4-недельными курсами в качестве самостоятельного противоязвенного препарата. В настоящее время он применяется в качестве компонента классической тройной эрадикационной схемы и резервной схемы квадротерапии. Назначается по 120 мг 4 раза в день. Выпускается в таблетках по 120 мг.

Бисмофальк – комбинированный препарат. Выпускается в таблетках, каждая из которых содержит 50 мг висмута галлата основного и 100 мг висмута нитрата основного. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день до еды.Ранитидин-висмут цитрат (пилорид) сочетает в себе антисекреторные свойства Н2-блокаторов и бактерицидное действие висмута. Подавляет базальную и стимулированную выработку соляной кислоты и обладает антигеликобактерным действием. Одной из целей создания препарата явилось уменьшение общего числа таблеток, которые больные язвенной болезнью вынуждены принимать ежедневно при проведении курса эрадикационной терапии. Ранитидин-висмут цитрат назначается в комбинации с антибиотиком (амоксициллином или кларитромицином) по 400 мг 2 раза в день в течение 2 недель, после чего лечение продолжается только ранитидин-висмут цитратом в течение еще 2 недель до полного заживления язвенного дефекта. Выпускается в таблетках по 400 мг.

1.2. Гиперсекреция желёз желудка

Гиперсекреция желудка — результат усиленной деятельности его секреторного аппарата. Количество желудочного секрета и уровень свободной соляной кислоты не всегда идут параллельно. В одних случаях имеет место увеличение количества секрета, тогда как уровень свободной соляной кислоты остается без изменений или понижается; в других повышается уровень свободной соляной кислоты, количество же секрета остается без существенных изменений или уменьшается. Сок, выделяющийся на малой кривизне желудка, обладает высокой активностью и большой кислотностью; на малой кривизне желудка зарождаются импульсы, возбуждающие секреторную деятельность всего желудка.

В основе гиперсекреции обычно лежит патологический процесс, обусловленный либо функциональными нарушениями, либо органическим поражением желудка. При различных патологических процессах в желудке натощак отделяется качественно различный желудочный сок. В частности, при гнойных, септических процессах, силикозе в желудке обнаруживается большое количество секрета с низким уровнем соляной кислоты и малой переваривающей силой сока, а иногда и полное отсутствие соляной кислоты. У больных сепсисом за 3—4 часа выделяется до 400—600 мл желудочного сока, не содержащего соляной кислоты.

Гиперсекреция нередко наблюдается при язвенной болезни, некоторых формах гастрита (антральный гастрит), пилороспазме и особенно при пилоростенозе. Значительное количество секрета бывает при остром расширении желудка. Под влиянием охлаждения даже в условиях здорового желудка, как правило, секреция повышается. Гиперсекреция может быть вызвана веществами, поступающими в кровоток из очага воспаления. Спонтанная, беспрерывная секреция возникает у некоторых лиц вследствие нарушения режима питания, она влияет неблагоприятно на трофические процессы не только в железистой ткани желудка, но и во всех отделах пищеварительного тракта. Следствием этого является нарушение эвакуации из желудка и работы поджелудочной железы, снижение выработки желчи.

В возникновении гиперсекреции усматривают влияние двух основных механизмов: нервносекреторного аппарата желудка (периферический конец анализатора) и механизмов высшей нервной регуляции этого аппарата (центральный конец анализатора). Гиперсекреция определяется преимущественным нарушением одного из этих механизмов при поражении анализатора в целом. Это особенно доказательно на примере больных с органическими заболеваниями пищеварительного тракта: у них в значительной степени слабеет тормозной процесс, вследствие чего нервная система утрачивает силу «тонкого» регулятора процессов в пищеварительном тракте, в том числе и в желудке, или же корригирующее влияние нервных механизмов становится недостаточным.Гиперсекреция приводит к резкому истощению желудочных желез, что проявляется падением содержания фермента в желудочном соке, извращением переваривания белка, даже, несмотря на выделение кислого желудочного сока.

До недавнего времени различали три формы гиперсекреции: гастросукорею, пароксизмальную (периодическую) и алиментарную.

Гастросукорея

Вначале гастросукорею рассматривали как секреторный невроз желудка, в дальнейшем — как предъязвенный процесс. В настоящее время гастросукорея рассматривается как функциональное расстройство секреторного аппарата желудка, наблюдающееся при разнообразных состояниях и заболеваниях и обусловленное нарушением механизмов высшей нервной регуляции. Гастросукорея иногда бывает наиболее сильной и длительной при язвенной болезни, особенно при локализации язвы в пилорической части желудка или в двенадцатиперстной кишке. По-видимому, гастросукореяобусловлена фазовым состоянием желудка.

Гастросукорея характеризуется непрерывной и обильной секрецией желудочного сока независимо от приема пищи, сопровождается болями, иногда жестокими, изжогой, жаждой, по утрам рвотой. Количество сока временами достигает 1 л и больше; цвет его зеленоватый вследствие примеси желчи.

Пароксизмальная гиперсекреция

Пароксизмальная, или периодическая форма гиперсекреции встречается редко, ранее именовалась симптомокомплексомРоссбаха. Возникает рефлекторно. Наблюдается при язвенной болезни и некоторых поражениях центральной нервной системы (например, при спинной сухотке). Пароксизмальная форма секреции желудка временами сменяется постоянной формой гиперсекреции. Из сопутствующих диспепсических явлений наиболее характерны рвота, изжога. Иногда наблюдается сочетание пароксизмальной гиперсекреции с приступами мигрени и ангионевротическим отеком (отек Квинке).

Алиментарная гиперсекреция

Заболевание возникает эпизодически. При алиментарной гиперсекреции даже на обычный пищевой раздражитель, каким является хлеб, желудок отвечает продукцией больших количеств желудочного сока. Наблюдается редко, обычно у людей с измененной реактивностью.

Возможно, алиментарная гиперсекреция возникает при повышенной возбудимости желудочных интерорецепторов (хеморецепторов) у лиц с ослабленной корой больших полушарий головного мозга. Причиной этого могут быть длительно протекающие заболевания, качественно недостаточное питание, тяжелые условия жизни и пр. Алиментарная гиперсекреция протекает бессимптомно, изредка больные жалуются на изжогу, чувство полноты в надчревной области после еды, а иногда и на дисфагию.

Гетерохилия

Это своеобразная форма нарушений секреторной функции желудка, характеризующаяся большими колебаниями качества секрета, получаемого при повторных исследованиях, проводимых через более или менее продолжительные промежутки времени. Термин «гетерохилия» предложен Геметером (Hemmeter, 1898). При гетерохилии переход от одного состояния секреторного аппарата желудка к другому, от гиперхилии (гиперсекреции) к гипохилии (гипосекреции), от последней к ахилии или нормохилии, с различными вариантами этих переходов, можно объяснить двояко. Может быть, в основе таких переходов лежит быстрая истощаемость секреторного аппарата желудка с медлен-

ным его восстановлением, или нарушение коррелирующей функции механизмов высшей нервной регуляции секреторного аппарата желудка. Возможно и иное объяснение: быстрое истощение энергетических ресурсов секреторного аппарата желудка с одновременным нарушением коррегирующей функции центральной нервной системы. Гетерохилия — следствие функционального расстройства секреторного аппарата желудка с возможностью установления, при соблюдении определенных условий, нормальной секреции. Гетерохилия — яркий пример дезорганизации секреторного аппарата желудка; при гетерохилии больше страдает центральный конец анализатора.

По мере развития органических изменений в желудке смена одних состояний секреции другими (волнообразность) становится все более и более затруднительной, возврат к более высоким уровням секреции и к нормальной секреции — более вялым; в конечном итоге дело может дойти до стабильной гипохилии или функциональной ахилии. Это прослежено на больных гастритами, язвенной болезнью желудка, на больных с невротическими состояниями.

ГЛАВА 2 МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ГИПЕРСЕКРЕЦИИ ЖЕЛЁЗ ЖЕЛУДКА

2.1. Маркетинговый подход к изучению потребителей противоязвенных и антацидных средств

С помощью маркетингового анализа установлены: 1) доля ассортимента данной группы препаратов в аптечных организациях; 2) основные целевые категории врачей, назначающие лекарственные препараты данной группы; 3) основные схемы лечения, применяемые в качестве терапии кислотозависимых заболеваний желудка группы больных с гастритом и язвенной болезнью желудка; 4) факторы, оказывающие влияние на врачебные назначения антацидных и противоязвенныхЛП стационарным и амбулаторным больным; 5) предпочтения и факторы, формирующие спрос конечных потребителей на препараты данной группы; 6) портреты потребителя антацидных и противоязвенных ЛП.

В России болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени занимают 3-е место в общей структуре заболеваемости населения, а количество россиян, страдающих серьезными патологиями органов пищеварения, превышает 16 млнчеловек. В связи с этим потребности фармацевтического рынка в антацидныхи противоязвенных препаратах постоянно растут, что влечет за собой необходимость изыскания не только новых лекарственных препаратов, методов лечения, диагностики и профилактики данных заболеваний, но и в более тщательном исследовании рынка антацидных и противоязвенных лекарственных препаратов и в особенности изучении потребителей этой группы. Целью данной работы является анализ потребительского поведения и изучение факторов, формирующих спрос потребителей на антацидные и противоязвенные лекарственные препараты (ЛП). Маркетинговый подход к изучению рынка антацидных и противоязвенныхЛП включает анализ не только ассортимента и поставщиков данной группы препаратов, но и потребителей. В рамках данного исследования были изучены следующие типы потребителей: институциональные — аптечные организации, реализующие данную группу ЛП, промежуточные — врачи (терапевты, гастроэнтерологи), конечные — больные гастритом и язвенной болезнью желудка.

Изучение институциональных потребителей проводилось с помощью социологического метода — анкетирования. Была проанализирована 1 аптечная

организация в лице фармацевтических работников — фармацевтов и провизоров данной аптеки. По результатам опроса выявлено, что ассортиментный портфель антацидныхи противоязвенных ЛП в аптеках составляет в среднем 7,0% от общего числа ассортиментных позиций, представленных на рынке и 5,0% от общего ассортимента аптек. По ранговой шкале популярности данная группа занимает в аптечных организациях 4-е место. Основная доля производителей (80,0%) данных препаратов — зарубежные компании.

Результаты дальнейшего исследования относятся к изучению промежуточных потребителей. Был проведен опрос главных врачей, заведующего отделением гастроэнтерологии, врачей поликлиники и больницы г. Балашов. Наибольшее количество назначений исследуемой группы препаратов приходится на гастроэнтерологов (59,0%) и терапевтов (20,0%), что позволило определить основные целевые категории врачей для дальнейшей работы по исследованию применения антацидных и противоязвенных препаратов и их продвижению на рынок. Также данную группу препаратов назначают и другие специалисты. Так, назначения хирургов составляет около 10,0%, педиатров — 6,0% и других специальностей — 5,0%.

В рамках исследования были изучены основные схемы лечения, применяемые в качестве терапии кислотозависимых заболеваний желудка. Выбирая конкретные методы лечения, 95,0% врачей учитывают сложившиеся стандарты лечения заболеваний, а около 5,0% специалистов не всегда исходят из стандартных методик лечения (используют комбинации препаратов из стандартных схем). В настоящее время широко применяются 3 схемы лечения (табл. 4), среди которых наиболее популярной является схема (А). Схема (В) используется врачами чаще всего для тех больных, у которых не отмечалось положительного эффекта от первых двух схем.

Таблица 4

Схемы лечения кислотозависимых заболеваний желудка

Наименование схемы	Наименование препаратов,	Процент популярности схе-

	входящих в схему лечения	мы лечения среди врачей
А – 3-х компонентная (7 дней)	1) Париет или Омепразол 2) Кларитромицин или Тетрациклин, или Амоксициллин 3) Амоксициллин или Метронидазол	70,0%
Б – 4-х компонентная (7 дней)	1) Париет 2) Де-Нол 3) Метронидазол 4) Тетрациклин или Кларитромицин	20,0%
В – 4-х компонентная (10 дней)	1) Ранитидин или Фамотидин 2) Де-Нол 3) Метронидазол 4) Тетрациклин	10,0%

По результатам анкетирования установлены факторы, оказывающие влияние на врачебные назначения антацидных и противоязвенных ЛП, стационарным и амбулаторным больным. Эффективность и безопасность ЛП является ведущим фактором для врачей при назначении их пациентам. Второе место приходится на цену ЛП, а платежеспособность пациентов занимает третье место. На назначение лечения немаловажное влияние в условиях стационара оказывают бюджетные ассигнования и соответственно наличие лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях.

Основной целью изучения конечных потребителей является анализ потребительского поведения на рынке антацидныхи противоязвенных ЛП, выявление предпочтений, изучение факторов, формирующих спрос на препараты и составление портрета потребителя антацидных и противоязвенных ЛП. Для изучения

потребительского поведения проведен социологический опрос 120 больных с гастритом и язвенной болезнью желудка (Приложение 2).

На рис. 3 представлены данные опроса конечных потребителей по выявлению наиболее важных источников информации при выборе антацидного препарата. Так, среди потребителей антацидных препаратов 75,0% респондентов отметили рекомендации врача как основной источник информации. Реклама также является существенным источником информации, на нее приходится более 10,0% ответов.

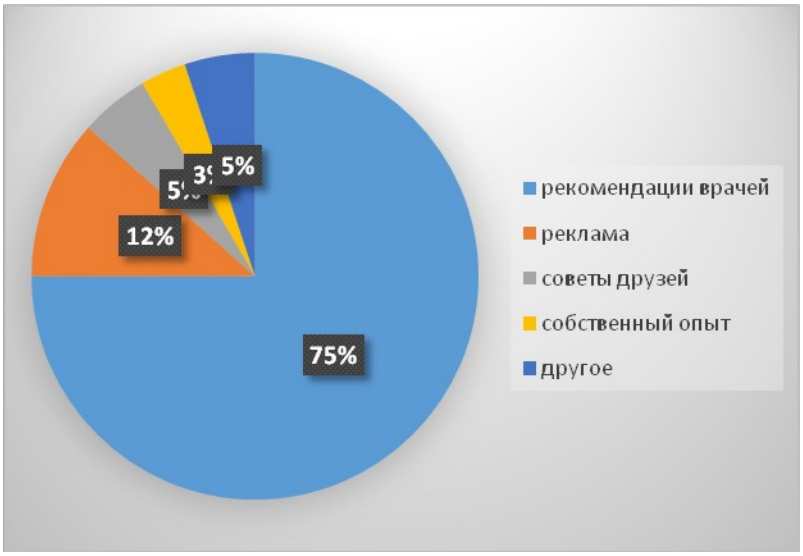

Рис. 3. Источники информации при выборе антацидного препарата

По результатам анализа предпочтений и факторов, формирующих спрос конечных потребителей на антацидные препараты, установлены следующие закономерности. Более половины респондентов (57,0%) принимают антациды для лечения острой формы заболевания, а 43,0% — хронической. Среди опрошенных около 35,0% принимают один ЛП (монотерапия), а остальные — комбинации нескольких препаратов. Наиболее популярными антацидными препаратами являются: Фосфалюгель, Маалокс, Тальцид, Алмагель А и др., распределение которых представлены на рис. 4.

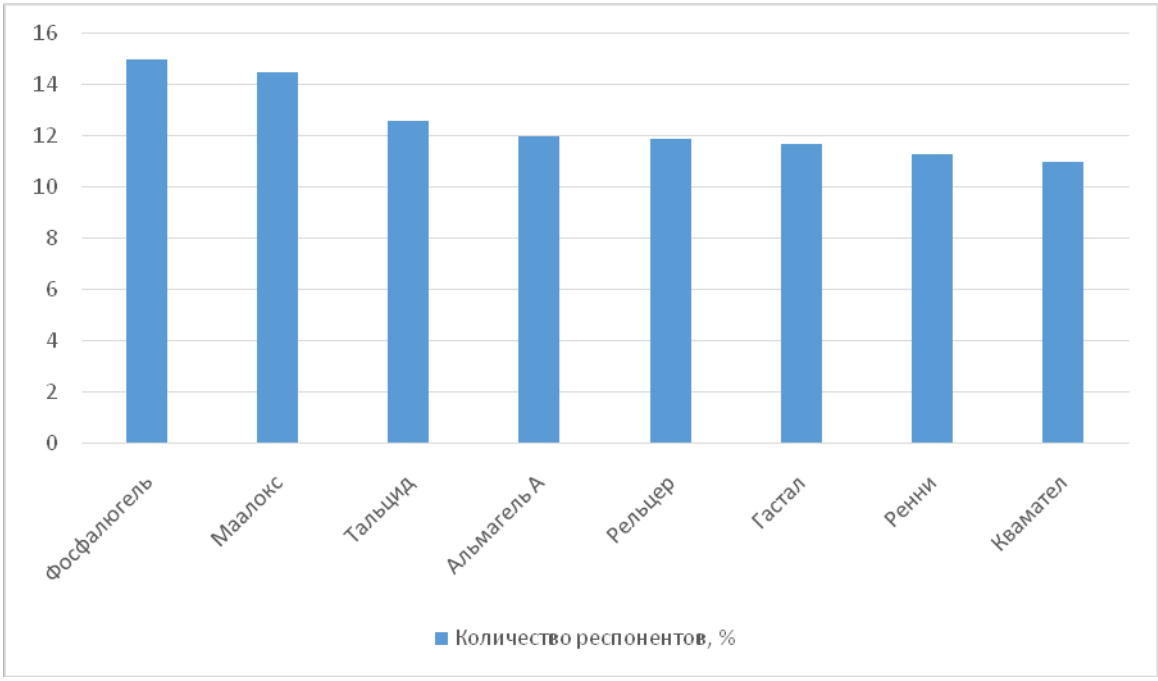

Рис. 4. Соотношение антацидных препаратов, пользующихся наибольшим спросом у потребителей

Среди респондентов 47,0% отдают предпочтение ЛП в таблетированной форме, а 28,0% — в виде суспензии, из них 60,0% считают выбранную ЛФ удобной в применении. Большинство потребителей (80,0%) оценивают результат лечения с помощью приобретенного лекарственного препарата — удовлетворительно. При покупке препарата 62,0% опрошенных обращают внимание на производителя и предпочитают ЛП зарубежных компаний. Причиной выбора конкретного производителя 43,0% респондентов выделяют качество препарата.

Далее выявлено,что 95,0% потребителей считают цены на ЛП данной группы высокими. Среди потребителей 55,0% предпочитают покупать препараты в частной аптеке, 18,0% —в государственной. Причиной выбора данной аптечной организации для 35,0% —это ближайшая аптека к дому, а для 28,0% — ближайшая аптека к работе. Среди респондентов 93,0% при выборе конкретногоЛП обращаются за рекомендациями к врачу и к собственному, предыдущему опыту. Осуществляя выбор ступени оказания медицинской помощи, 88,0% опрошенных проходят лечение гастрита в амбулаторных условиях. Результат лекарственной терапии оценивается на удовлетворительно 97,0% респонденто-

в.В результате изучения потребительского поведения составлен портрет потребителя антацидных препаратов: женщина (77,0%) в возрасте 40—41 года, с высшим образованием (61,0%), служащая (70,0%), замужем (70,0%) и имеет двоих детей (54,0%), со средним доходом на одного члена семьи в размере 12 тысяч рублей.Среди потребителей противоязвенных препаратов 95,0% принимают их для лечения хронической формы заболевания, а 5,0% — острой формы. На рис. 5 представлены противоязвенные препараты, пользующиеся наибольшим спросом у потребителей.

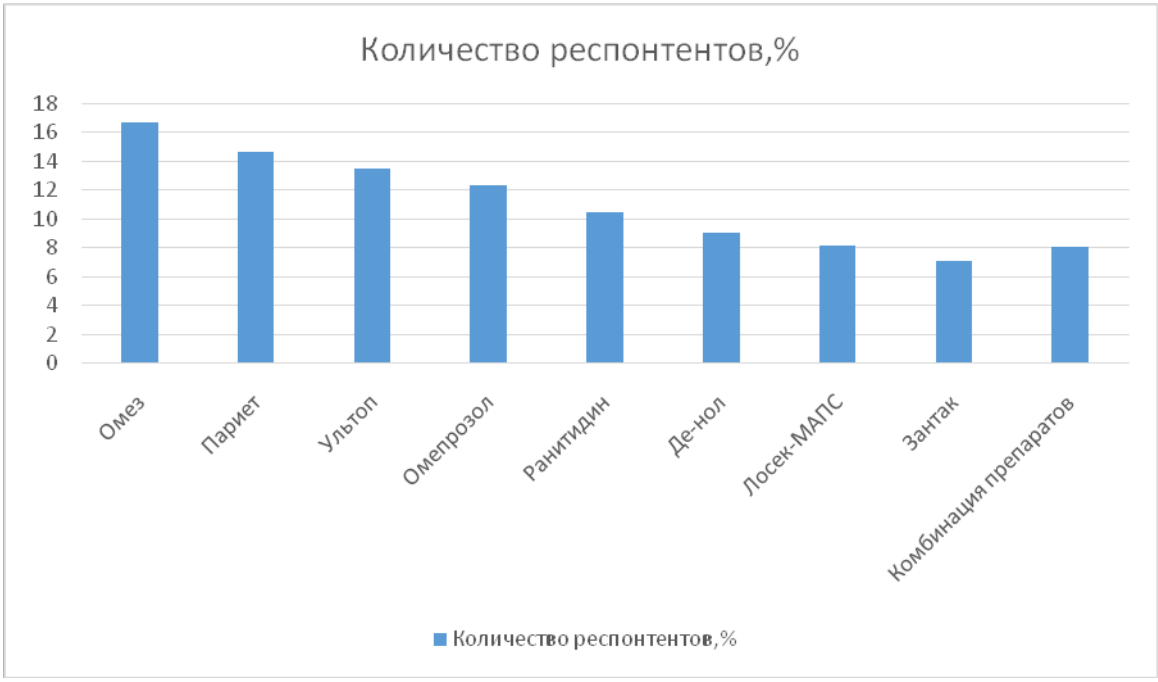

Рис. 5. Соотношение противоязвенных препаратов, пользующихся наибольшим спросом у потребителей

Далее было выявлено, что противоязвенные препараты в таблетированнойформе принимают 53,0% опрошенных, а 47,0% — в капсулированной форме, и все респонденты (100,0%) считают, что данная ЛФ удобна в применении. Результат своего лечения конкретным препаратом 98,0% оценивают, как «хорошо». Причиной выбора данного препарата для 71,0% потребителей является его высокая эффективность. Для лечения язвенной болезни желудка 77,0% опрошенных выбирают стационарную ступень и оценивают результат своего лече-

ния как удовлетворительно. Решающим фактором при лечении в стационаре 100,0% опрошенныхсчитают прохождение курса лечения.

В результате изучения потребительского поведения составлен портрет потребителя противоязвенных препаратов: мужчина (82,0%) в возрасте 45 лет, с высшим образованием (74,0%), служащий (86,0%), женат (88,0%) и имеет одного ребенка (61,0%), со средним доходом на одного члена семьи в размере 6 тысяч рублей.

Так же в ходе анкетирования была выявлена важность отдельных характеристик антацидных и противоязвенных лекарственных средств для потребителей (Приложение 3) и распределение значимости отдельных характеристик лекарственных средств для потребителей с разным уровнем ежемесячных доходов (Приложение 4).

2.2 Анализ сегмента рынка и доля предприятия на рынке

Заболевания органов пищеварения всегда привлекали внимание врачей по причине своей значительной распространенности. Однако из большого числа болезней данной группы особое социальное и медицинское значение имеет ЯБДК, поскольку по частоте она превышает всю другую патологию желудочно-кишечного тракта. По данным мировой статистики, язвенная болезнь распространена примерно у 5-10% взрослого населения. Соответственно в России лечение требуется 5,6-11,2 млн. человек и с каждым годом это количество возрастает.Вследствие этого можно сказать, что рынок препаратов от язвы желудка только растет и ненасыщен, несмотря на конкуренцию.

Медикаментозное лечение язвенной болезни включает в себя две основные фармацевтические группы – антациды и противоязвенные препараты. Сравнительно недавно против язвенной болезни стали использовать антибиотики, чтобы избавиться от главной ее причины – бактерии Helicobacter pylori.

Антациды нейтрализуют соляную кислоту, входящую в состав желудочного сока. Эти лекарственные препараты содержат магний, алюминий, кальций, а также их сочетания. Противоязвенные средства воздействуют угнетающим образом на механизмы секреции соляной кислоты. Среди противоязвенных препаратов выделяются блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, простагландины, ингибиторы протонного насоса.

Проанализируем объём фармрынка противоязвенных средств в аптеке Медуница г.Балашов за 2015 год.

Объем фармрынка противоязвенных препаратов в 2015 г. увеличился на 12,7% по сравнению с 2014 г. Растет и количество назначенийвисмута трикалиядицитрата(Де-Нола) - прирост 4% по сравнению с 2014 г. Заметно снижение продаж у препаратов группы простагландинов Е1 (-48,1%) и усукральфата(-6,1%).

ИПП представлены 3 препаратами:омепразолом,рабепразолом,эзомепразолом. Наибольший объем продаж у омепразола, на его долю приходится 73% объема продаж

ИПП.Основной представитель -Омез(фирма "Dr.Ready's"), объем продаж которого среди всех препаратов омепразола составляет 73%.Основной представитель рабепразолаПариет; эзомепразола -Нексиум(фирма "AstraZeneca").В целом эти 3препарата занимают 80% объема всего рынка ИПП в денежном выражении.Н2-блокаторыпредставлены 2 препаратами:ранитидиномифамотидином. Наибольший объем продаж у ранитидина - 54% объема продаж Н2-блокаторов. Объем продаж ранитидина (фирма "Сирена фарм) составляет всего 6% от всех Н2-блокаторов. Основной представитель фамотидина -Квамател(фирма "Gedeon Richter"), на который приходится 52% от объема продаж всех препаратов фамотидина. По сравнению с 2014 г. объем продаж фамотидина вырос на 2% в отличие от ранитидина.Висмута трикалия дицитратпредставлен препаратомДе-Нол(фирма "Yamanouchi Europe"). Сукральфатпредставлен препаратом Вентер (фирмы "Акрихин"). Наибольшие объемы продаж у Вентера производства "Акрихин" (72%). Объем продаж сукральфата неуклонно падает, снижение объема продаж составляет 6,1% в год.Препараты из группы простагландинов Е1представлены мизопростолом. Представитель класса - Сайтотек (фирма "Pharmacia N.V.S.A."). Его объем продаж в 2009 г. снизился, при этом потеряв 48,1% (см. рис. 6).

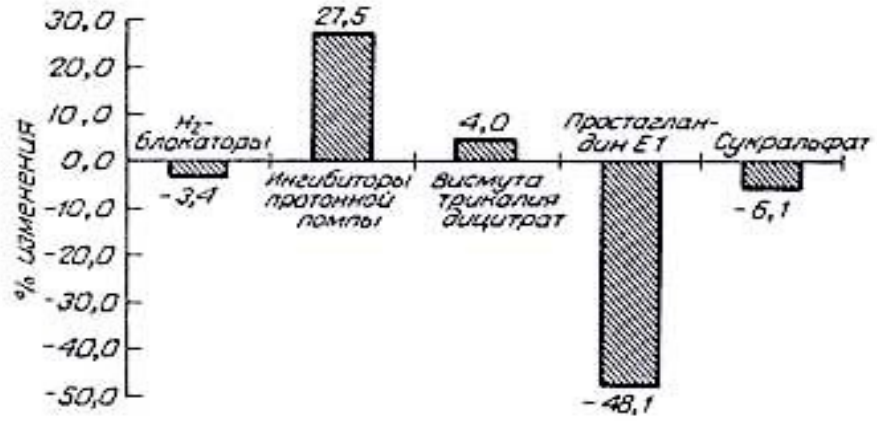

Рисунок 6 - Тенденции рынка противоязвенных средств в РФ, 2014-2015 гг

Антациды.Так как ранее широко применяемые антацидные препараты сегодня рассматривают лишь как вспомогательные средства, принимаемые "по требованию" для самостоятельной коррекции больным ряда диспепсических симптомов (симптоматическая терапия), возникающих в том числе и при проведении основного, базового антихеликобактерного лечения.

Таким образом, основными средствами терапии ЯБДК остаются омепразол (Омез фирмы Dr. Reddy's) и ранитидин, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол фирмы "Yamanouchi Europe").

Основной объем рынка в 2015 г. (57,4%) приходится наингибиторы протонной помпы(ИПП), которые постепенно занимают нишуН2-блокаторов - прирост 27,5% по сравнению с 2014 г.

Установлено, что в настоящее время ассортимент противоязвенных препаратов, зарегистрированных в России, представлен торговыми марками двух основных групп: антагонисты Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. К первым относятся торговые марки ранитидина и фамотидина, ко вторым — омепразола, пантопразола, ланзопразола, рабепразола и эзомепразола. В безрецептурном отпуске в РФ находятся такие препараты антисекреторного действия Ранитидин в дозе 75мг, Квамател-мини, Gedeon Richter (действующее вещество фамотидин в дозе 10 мг). Все другие препараты антисекреторного действия отпускаются по рецепту врача.

Следует отметить, что в настоящее время основной ассортимент формируется за счет препаратов иностранного производства: на их долю приходится около 80 %, Отечественные препараты занимают соответственно 20 % ассортимента, который насчитывает около 210 торговых наименований. Анализируя ассортимент зарегистрированных противоязвенных средств по подгруппам, можно отметить, что среди препаратов отечественных производителей большую часть составляют блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов (16 % от общего количества). Препараты зарубежных

производителей почти в равной степени представлены как блокаторами, так и ингибиторами протонного насоса.

Противоязвенные средства поставляют на российский фармацевтический рынок фирмы-производители из 13 стран мира. Анализ государственного реестра лекарственных средств позволил определить долю каждой из стран-производителей в товарном ассортименте на рынке. Наиболее активные позиции среди стран-импортеров занимают фирмы Индии и Германии, которые зарегистрировали на российском рынке соответственно 46,5 и 7,9 % от общего количества наименований. Российские производители занимают второе место (27,9 %), зарегистрировав около 60 препаратов 13 фирм-производителей (рис. 7).

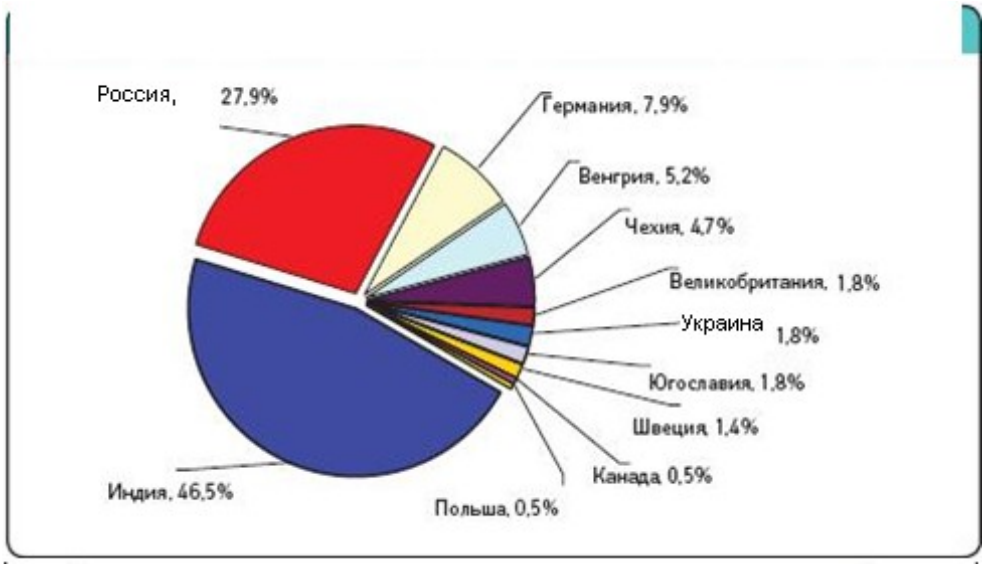

Рисунок 7 – Распределение стран-производителей противоязвенных средств на российском рынке

Распределение стран-производителей по количеству зарегистрированных препаратов из каждой группы показывает преобладание средств-ингибиторов протонной помпы у ведущих стран-производителей (рис. 8).



Рисунок 8 – Ассортимент противоязвенных препаратов по странам фирм-производителей.

В России зарегистрированы препараты на основе ранитидина, фамотидина, омепразола, пантопразола, ланзопразола и рабепразола. Как уже было замечено выше, среди отечественных препаратов наиболее насыщенным является сегмент блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов — 33 наименования. Ингибиторы протонного насоса производятся в количестве около 25, причем основную часть представляют омепразолы.

Установлено, что интервал разброса на импортные препараты больше, по сравнению с отечественными лекарственными средствами. Они представлены во всех подгруппах и блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов, и ингибиторов протонного насоса. Однако препараты этих групп имеют существенные различия.

В последнее время все чаще для лечения и профилактики ГЭРБ как одной из начальных стадий язвенной болезни используют блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов. Рецепторы гистамина отвечают за секрецию хлористоводородной кислоты в желудке. Н2-блокаторы подавляют выработку соляной кислоты путем конкурентного блокирования Н2-гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка. Антагонисты Н2-гистаминовых

рецепторов имеют 4 различных препарата. Из представителей этого класса побочные реакции характерны в большей степени для циметидина. Н2-блокаторы последующих поколений (ранитидин, фамотидин, низатидин) значительно лучше переносятся. Однако при резкой отмене возможно развитие «синдрома рикошета», сопровождающегося вторичной гиперсекрецией соляной кислоты. Н2-блокаторы имеют длительный (до 12 часов) кислотоснижающий эффект за счет угнетения гистаминового пути стимуляции париетальной клетки желудка. Наиболее активен и имеет большую длительность действия (до 24 часов) фамотидин. Ранитидин действует до 6–8 часов. Эти препараты имеют различия в фармакокинетике: ранитидин в некоторой степени проникает через гематоэнцефалический барьер, а метаболизируется в печени, тогда как фамотидин практически не проникает в головной мозг и почти не подвергается биотрансформации. Однако их клинический эффект в купировании изжоги (одного из проявлений кислотозависимых заболеваний) отсрочен. Препараты данной группы неэффективны при длительном применении из-за развития тахифилаксии.

Наиболее эффективными препаратами в ведении больных признаны ингибиторы протонной помпы. Они обеспечивают длительное и стойкое снижение внутрижелудочного pH, так как благодаря молекулярному механизму действия являются наиболее эффективными антисекреторными препаратами. По антисекреторной активности значительно (в 2–10 раз) превосходят другие Н2-блокаторы. Эффект достигается за счет прямого воздействия на заключительный этап синтеза соляной кислоты в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Профиль безопасности при коротких (до 3 месяцев) курсах терапии является благоприятным, а большинство побочных реакций — легкими. Не влияют на работу нижних отделов пищевода опорожнение желудка и выработка желудочного сока. По некоторым данным ланзопразол в течение первых двух недель лечения оказался более эффективным в понижении секреции соляной кислоты слизистой оболочкой желудка и способствовал устранению симптомов заболевания в кратчайшие

сроки. Для пантопразола и рабепразола практически неизвестны взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Как видно из характеристики двух основных групп противоязвенных препаратов, наиболее эффективными и безопасными являются ингибиторы протонного насоса. Но данная группа препаратов невелика на российском рынке, особенно среди отечественных производителей. Препарат Нексиум фирмы Astra Zeneca (Швеция) — единственный представитель эзомепразолов на рынке. Отечественные производители, в свою очередь, не выпускают эзомепразол. Ланзопразол, рабепразол и пантопразол представлены в малых количествах (2, 2 и 3 торговых наименования соответственно), хотя являются более эффективными по сравнению с омепразолом (20 наименований). Доказательством этого являются многочисленные исследования и наблюдения практических врачей.

Анализ ассортимента противоязвенных препаратов на рынке позволяет провести сегментирование и определить рыночную нишу, которая может быть заполнена за счет продукции отечественных производителей. При анализе была более детально рассмотрена группа ингибиторов протонного насоса, так как она менее насыщена отечественными препаратами. Следует отметить, что отечественные производители занимают наиболее насыщенные сегменты рынка в каждой из подгрупп ингибиторов протонного насоса. Например, среди представителей пантопразола относительно небольшое количество препаратов с дозировкой таблеток по 20 мг и количеством их в упаковке 14 и 28. Ланзопразол в капсулах по 15 мг № 28 представлен только одной торговой маркой — Лансопрол, «Нобел Илач» (Турция). Среди раберазолов является малоосвоенной форма таблеток по 10 мг № 14 (только две торговые марки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе мы рассмотрели виды противоязвенных препаратов и антацидов, выявили препараты, наибольшего потребления среди данного вида лекарственных средств. Изучили потребление противоязвенных препаратов и антацидов в г.Балашове, проанализировали продажи этих лекарственных средств за последний период.

Подводя итоги можно сказать следующее:

1. На отечественном фармацевтическом рынке противоязвенные препараты представлены двумя основными группами: блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы, которые насчитывают 210 лекарственных форм.

2. Согласно полученным данным отечественные производители составляют лишь 20 % рынка, 13 фирм-производителей предлагают в основном препараты ранитидина, фамотидина и омепразола.

3. Рекомендуется расширить ассортимент продукции отечественных производителей за счет увеличения количества препаратов ланзопразола и рабепразола и освоения ненасыщенных сегментов рынка противоязвенных средств, так как ингибиторы протонной помпы — второй по объему продаж класс препаратов на рынке за последние три года.

4. Выявлена необходимость внедрения в производство отечественными производителями лекарственных средств для лечения пептической язвы и гастроэзофагальной рефлюксной болезни менее популярной, но перспективной группы ингибиторов протонного насоса — препаратов эзомепразола, потому что на данный момент он выпускается только импортными производителями. Выпуск эзомепразола на территории Росии существенно снизит его цену и увеличит спрос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васнецова О. А. Медицинское и фармацевтическое товароведение учебник для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 608с.

2. Гликман Э.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. Горбаков В.В., Макаров Ю.С., Голочалова Т.В. Сравнительная характеристика антисекреторных препаратов различных групп по данным суточного рНмониторирования. – М.: Лечащий врач, 2001. №56. – С. 11.

4. Дремова Н.Б. Медицинское и фармацевтическое товароведение. Учебное пособие (курс). – Курск: КГМУ, 2005. – 520 с.

5. Ермолова Т.В., Шабров А.В. Роль современных антацидов в гастроэнтерологической практике / / Провизор.— 2004.— № 5.— С. 22–24.

6. Жиряева Е.В. Товароведение. – СПб.: Питер, 2002. – 492 с.

7. Ивашкин В.Т. Антациды: монотерапия или компонент противоязвенного лечения в клинике внутренних болезней. // Сборник Новые эффективные лекарственные средства, М.: ТОПМед, 1997г. Вып. 1, - С. 31.

8. Котлер Ф. Основы маркетинга/Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1990. – 736с.

9. Лапина Т.Л. Лечение эрозивноязвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // Русский медицинский журнал, 2001. т.9. № 1314.- С. 602.

10. Лисин Р.М. Медицинское товароведение. – СПб.: ВмедА, 2003. – 354 с.

11. Медицинское и фармацевтическое товароведение: Учебник / С. З. Умаров, И.А. Наркевич, Н.Л. Костенко, Т.Н. Пучинина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 368 с.

12. Организационно-экономические проблемы реализации фармацевтических товаров в России и за рубежом // Немченко А.С., Немченко О.А. – Провизор, 2003.— № 13.— С. 14-17.

13. Организация экономики фармации / Под ред. А.В. Решетникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 210 с.

14. Практика управления ассортиментом аптечного предприятия. Горшунова Л.Н., Чуренков И.Н. – эконом. вестн. Фармац, 2001. - №10 (44).

15. Рациональный ассортимент – основа эффективной деятельности аптечной организации. Лоскутова Е.Е., Пак Т.В., Тарасенко М.А. // Новая аптека, 2001. – № 1.

16. Систематизация номенклатуры лекарственных средств. Дремова Н.Б., Коржавных Э.Л., Березникова Р. Е. // Новая аптека. – 2002. - № 2.

17. Управление и экономика фармации // Вялков А.И., Райзберг Б.А., Шиленко Ю.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 460 с.

18. Фармацевтические товары российских производителей // Демин В. А., Милягин В. А., Алексеенко А. А. – М.: Новое знание, 2001. – 302 с.

19. Хвещук П.Ф. Маркетинг фармацевтических организаций / П. Ф. Хвещук. – СПб.: Питер, 2004. – 322 с.

20. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. № 3. – С. 53-55.

21.Капитонова Т. Лекарственные препараты для лечения кислотозависимых заболеванийорганов пищеварения // Вести от Протек. — 2006. — № 10 (86). — С. 8—10.

22. Лазебник Л.Б. Кислотозависимые заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Что же это такое? // Новая аптека. — 2005. — № 4. — С. 15—16.

23. Ермолова Т.В., Шабров А.В. Роль современных антацидов в гастроэнтерологической практике // Провизор.— 2005. — № 5. — С. 22—24.