


Лекарственные препараты используемые для лечения язвенной болезни

составитель:

д.м.н., доцент

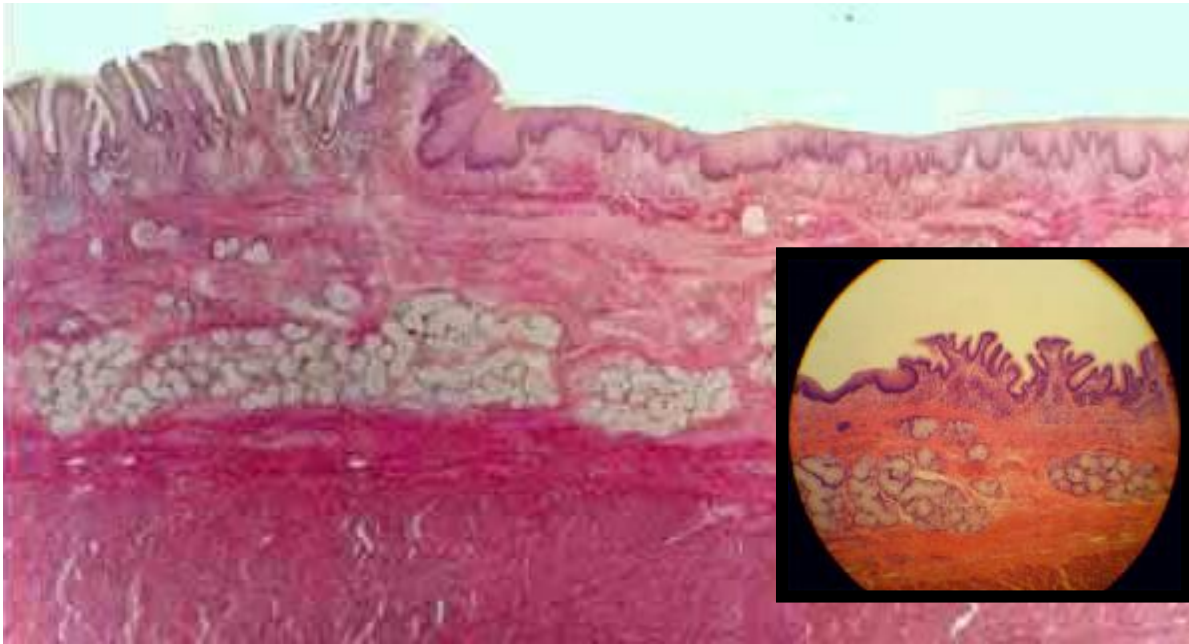
С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

A photograph of a patient lying in a hospital bed. The patient's head is wrapped in white bandages, and they are wearing a white hospital gown. The patient is lying on their back, and their right arm is resting on their lap. The background shows a hospital room with a white headboard and a light-colored wall.

Диагноз не является стабильным ярлыком, обозначающим наименование болезни органа. Диагноз изменчив вследствие появления новых признаков; диагноз вариабелен согласно эволюции болезни и её различных этапов; диагноз сложен и продолжителен благодаря присоединяющимся и осложняющим процессам

КОНЧАЛОВСКИЙ Максим Петрович



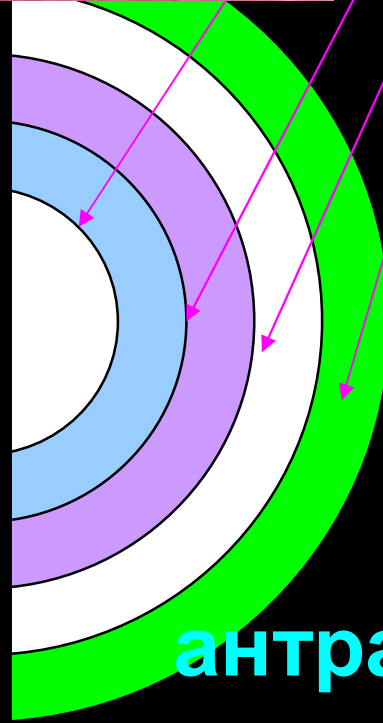
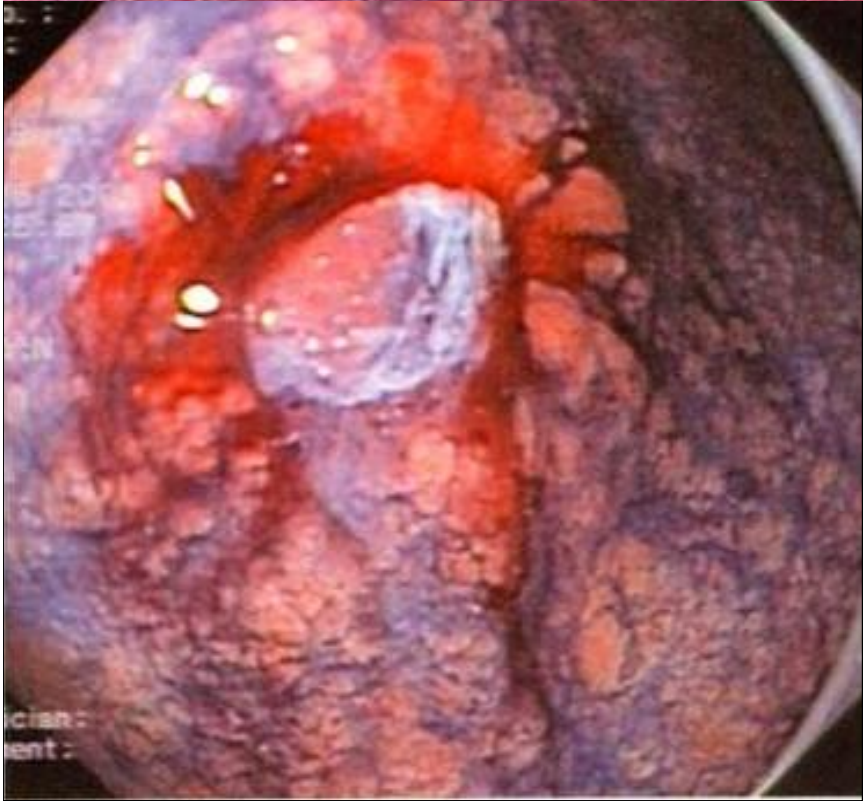
Площадь слизистой оболочки желудка – 526-525 см²;
толщина – 0,25-1,0 мм;
V – 16-45 см³; на ней расположено от 4 до 25 миллионов желез.

Слизистая оболочка

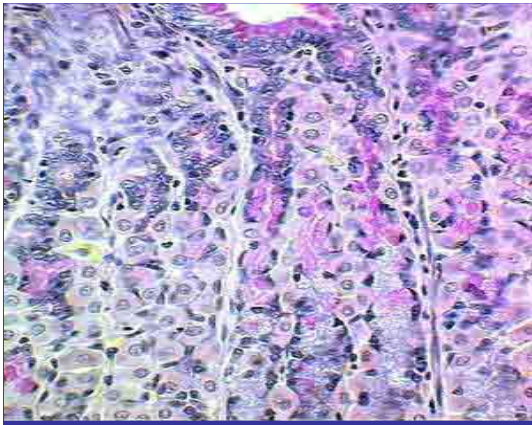
Подслизистая оболочка

Мышечный слой

Серозная оболочка



Кардиальный и антральный отделы желудка



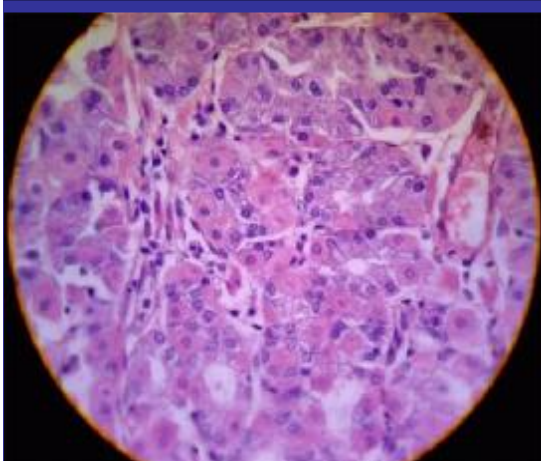
Слизистые клетки в эпителии желез и на поверхности слизистой оболочки фундального отдела желудка

Фундальный отдел желудка

Шеечные мукоциты вырабатывают простагландин, слизь, нейтральные гликопротеины, сиаломуцины, обеспечивают высокую степень пролиферации.

Главные клетки локализованы в базальной части фундальных желез, осуществляют синтез и секрецию пепсиногена

Париетальные (обкладочные) клетки, локализованы в области перешейка, секретируют соляную кислоту



Фундальные железы

Эндокринные клетки, локализованы в эпителии желез собственного слоя слизистой оболочки желудка, вырабатывают полипептидные гормоны и биогенные амины

A	энтероглюкагон
D	соматостатин
D ₁	вазоактивный интерстициальный пептид
EC	серотонин
EC ₁ (ECL)	серотонин гистамин субстанция P(нейропептид)
EC ₂	серотонин мотилин
G	гастрин
I	холецистокинин
K	желудочно-ингибирующий пептид, секретин двенадцатиперстной кишки
S	секретин

Типы и функции основных эндокринных клеток

Энтерохромоафиноподобные клетки (ECL) – 35% всех эндокринных клеток

Ø Локализация – фундальный отдел

Ø Функция – вырабатывают гистамин (хромогранин), регулируют секрецию соляной кислоты

Гастринпродуцирующие клетки (G)

Ø Локализация – нижняя треть пилорических желез

Энтерохромоафинные клетки (EC) – 25% всех эндокринных клеток.

Ø Функция – вырабатывают серотонин (78% вырабатываются тучными клетками, 22% эндокринными клетками)

D-клетки (26%) - всех эндокринных клеток

Ø Локализация – пилорический отдел

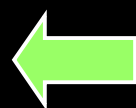
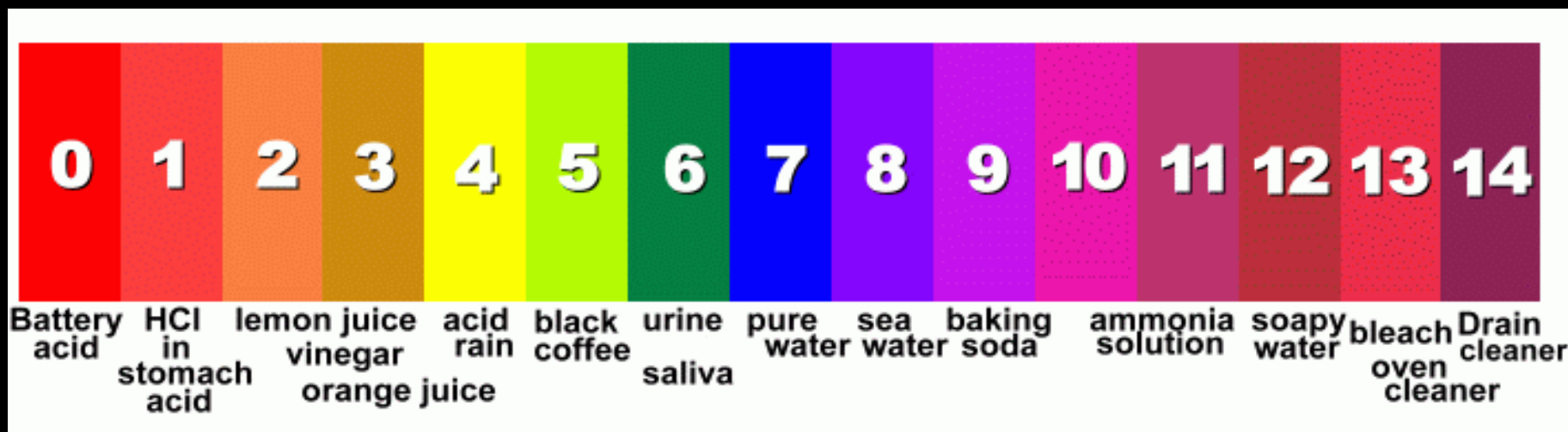
Ø Функция – секретирует соматостатин, который тормозит эффект гастрин и ингибирует секрецию HCl; вырабатывает секретоневрин, являющийся основным модулятором моторики ЖКТ

рН шкала кислых и основных веществ (рН 0 -14)

рН < 7

рН = 7

рН > 7



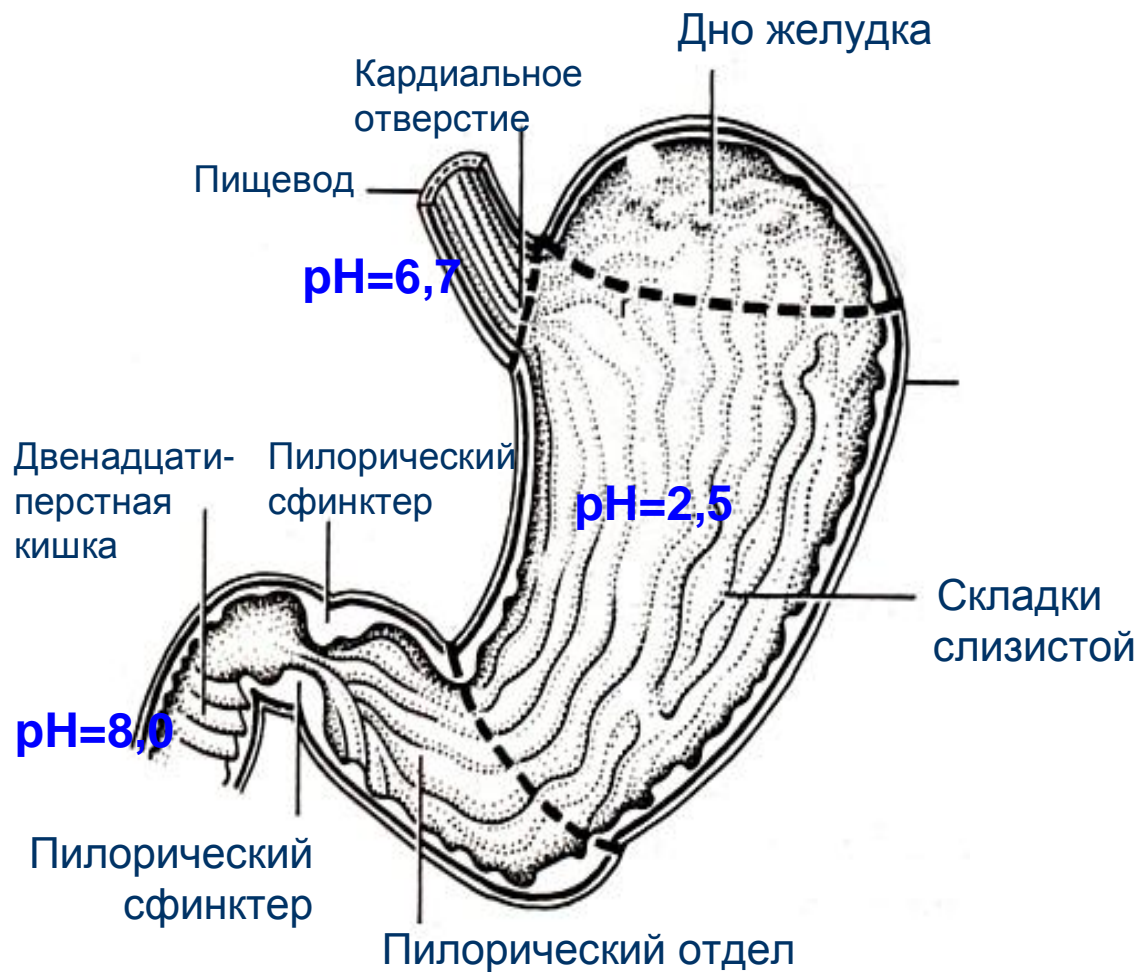
Кислая среда
Преобладание H^+

Нейтральная среда

Щелочная среда
Преобладание OH^-

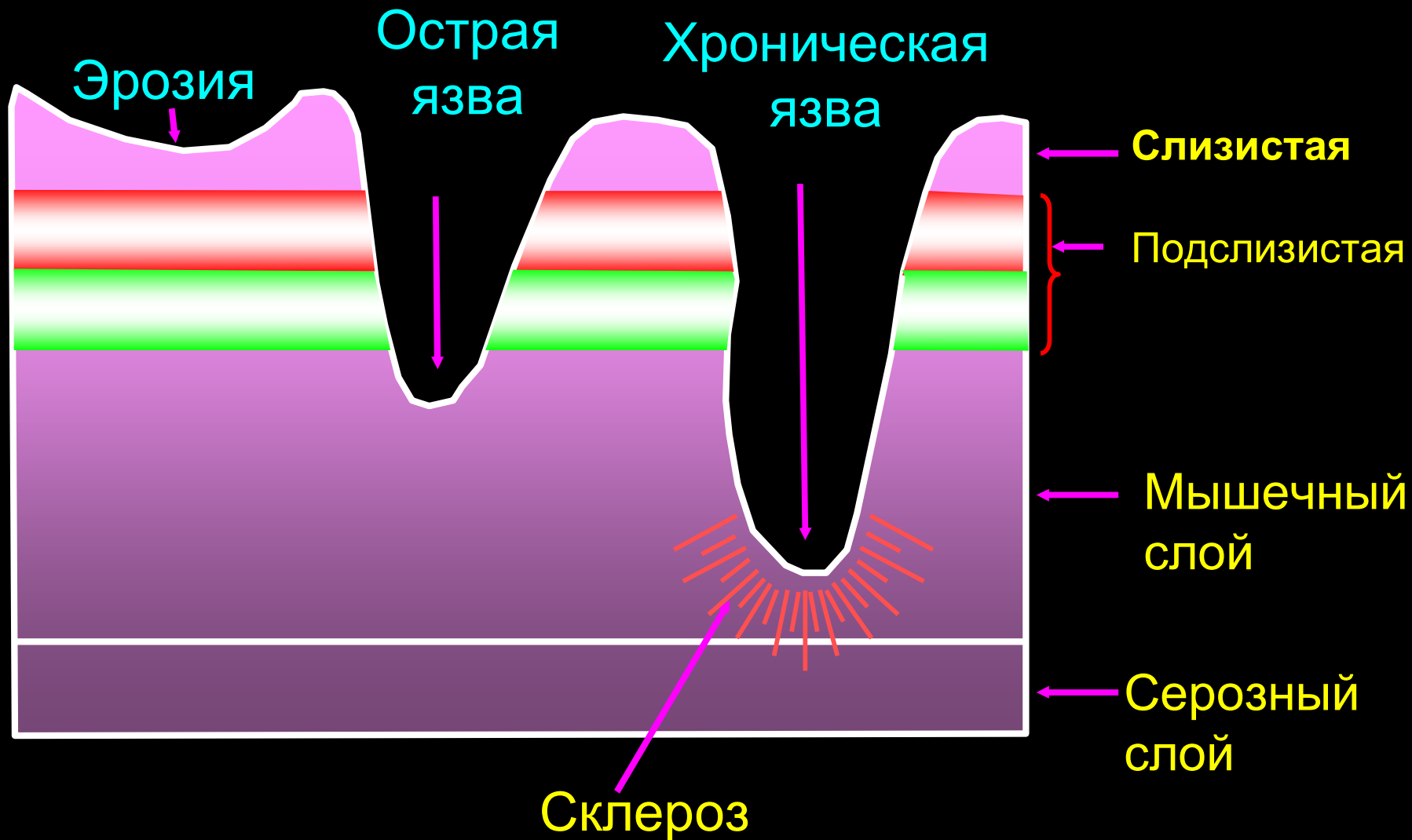


ОТДЕЛЫ ЖЕЛУДКА



Кислотозависимые заболевания

- Ø ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь).
- Ø Острый и хронический гастрит.
- Ø Язвенная болезнь (язва желудка, двенадцатиперстной кишки).



Классификация гастритов

Модифицированная Сиднейская система

1990 – девятый Международный конгресс гастроэнтерологов (патология, топография, гистология)

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Поверхностный, диффузный антральный интерстициальный гиперсекреторный тип В	H. pylori и другие
Атрофический	Тип А, диффузный тела желудка ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунный H. pylori , особенности питания, факторы среды
Особые формы		
Химический	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С	Химические раздражители, желчь, НПВП
Радиационный		Лучевые поражения
Лимфоцитарный	Барилломорфный ассоциированный с целиакией	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные		Бактерии, кроме H. pylori , вирусы, грибы, паразиты

Полуколичественная оценка морфологических изменений при хроническом гастрите

Обсеменение
H. pylori

При обнаружении, хотя бы в одном из биоптатов, в гистологический диагноз хронического гастрита вносится «ассоциированный с H. pylori гастрит». Если этиология была доказана другими методами (серология, дыхательный тест) в морфологическом диагнозе этиология не указывается.

Инфильтрация
лейкоцитами

Основной показатель активности.
Активность хронического гастрита может быть обусловлена также Т-лимфоцитами и другими эффекторными клетками участвующими в повреждении ткани с разрушением желез.

Хроническое
воспаление

В норме слизистая оболочка желудка содержит не более 2-5 лимфоцитов в поле зрения (объектив x40). Наличие даже 1-2 плазмоцитов в поле зрения уже свидетельствует о хроническом воспалении

Атрофия

Считается, что в норме в поле зрения (x40) видно 3-4 поперечно срезанные железы. Если их меньше - можно диагностировать атрофию.

Кишечная
метаплазия

Оценка ее должна быть и качественной и количественной. Необходимо указать тип метаплазии (неполную метаплазию связывают с развитием рака)

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

- ∅ Лечение язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки до настоящего времени остается актуальной проблемой гастроэнтерологии, что обусловлено широкой распространенностью заболевания.
- ∅ Так, среди европейского населения уровень заболеваемости достигает 5% (от 0,1 - 0,3% в Западной Европе до 1,5-5% в России);
- ∅ В течение года при отсутствии лечения до 60% язв рецидивируют.
- ∅ На заболеваемость ЯБ влияют следующие факторы:
 - социально-экономические и демографические (чаще болеют жители городов);
 - чаще болеют жители развитых стран;
 - чаще болеет население северных районов.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

К факторам риска развития ЯБ относят:

• мужской пол;

• группу крови 0 (I);

• низкую кислотообразующую функцию желудка;

• курение;

• стресс.

Теории этиопатогенеза язвенной болезни

Этап	Год	Теория	Автор
I	1852	сосудистая	Virchow R.
	1856	кислотно-пептическая	Bernard C.
	1912	механическая	Aschoff L.
	1926	воспалительная	Palmer E.
	1930	ацидозная	Балинт-Зимницкий
	1954	слизистого барьера	Hollander F.
	II	1913	неврогенная
1934		психосоматическая	Alexander F.
1935		нервно-трофическая	Сперанский А.Д
1937		«вегетативной болезни»	Hetenij P.
1949		кортико-висцеральная	Быков К.М. и Курцин И.Т.
1953		нервно-вегетативная	Katsch G.
1963		нервно-гормональная	Рысс С. М., Радбиль О.С., Боянович К. Д.
	1968	гиперсекреции адренокортикоидов	Katz R., Siegel C.
III	1983	инфекционная (<i>Helicobacter pylori</i>)	Warren J. и Marshall B.

Процесс язвообразования может рассматриваться как нарушение равновесия между агрессивными и защитными факторами

Факторы агрессии		Факторы защиты
Эндогенные	Экзогенные	
<ul style="list-style-type: none"> ∅ HCl ∅ Желчные кислоты, лизолецитин (при дуодено-гастральном рефлюксе) ∅ Пепсин 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Крепкие алкогольные напитки ∅ Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ∅ Helicobacter pylori 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ P_g I₂ (обеспечение адекватного кровотока) ∅ P_gE₂ (регуляция защиты слизистой оболочки)
↓		↓
Повышение уровня факторов агрессии		Снижение уровня факторов защиты
↓		↓
Повреждение локализуется, как правило в пилоро-дуоденальной зоне		Повреждение локализуется обычно в теле, реже дне желудка
↓		↓
Пептическая язва		Медиогастральная язва

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПИИ КИСЛОТО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

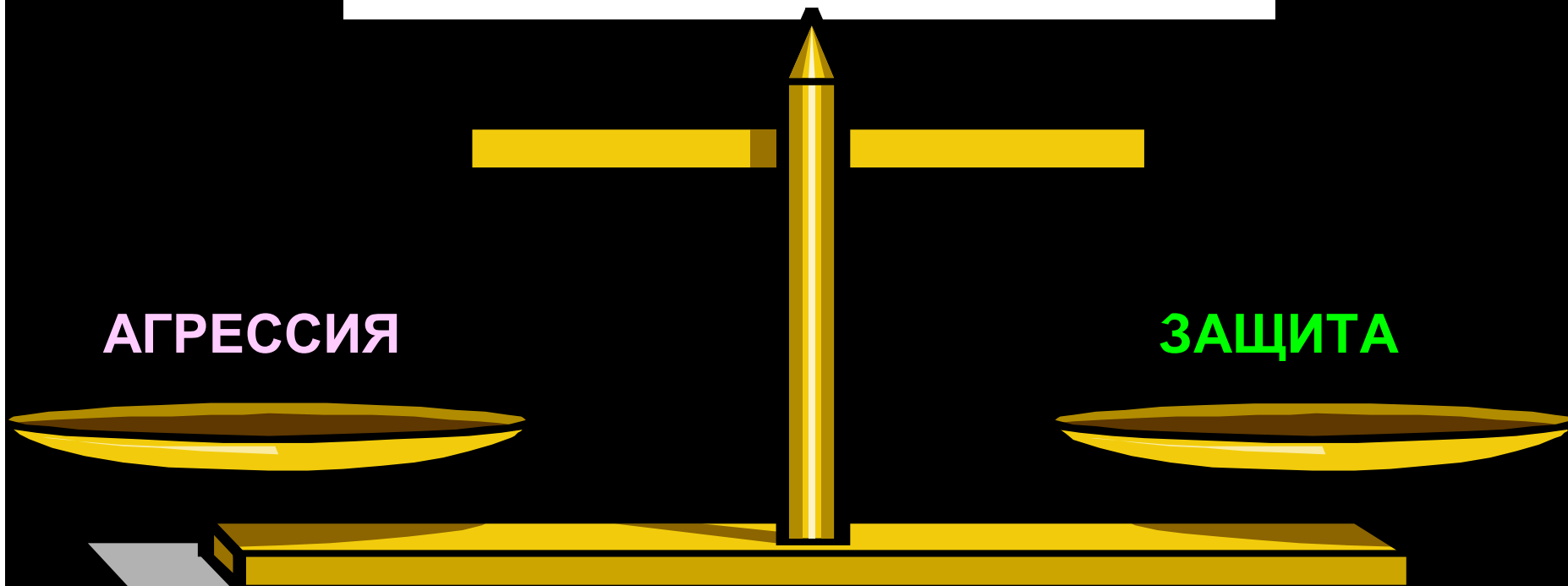
Ø По современным представлениям, ведущим звеном патогенеза язвенной болезни является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка.

Гастрит, Эрозия, Язва



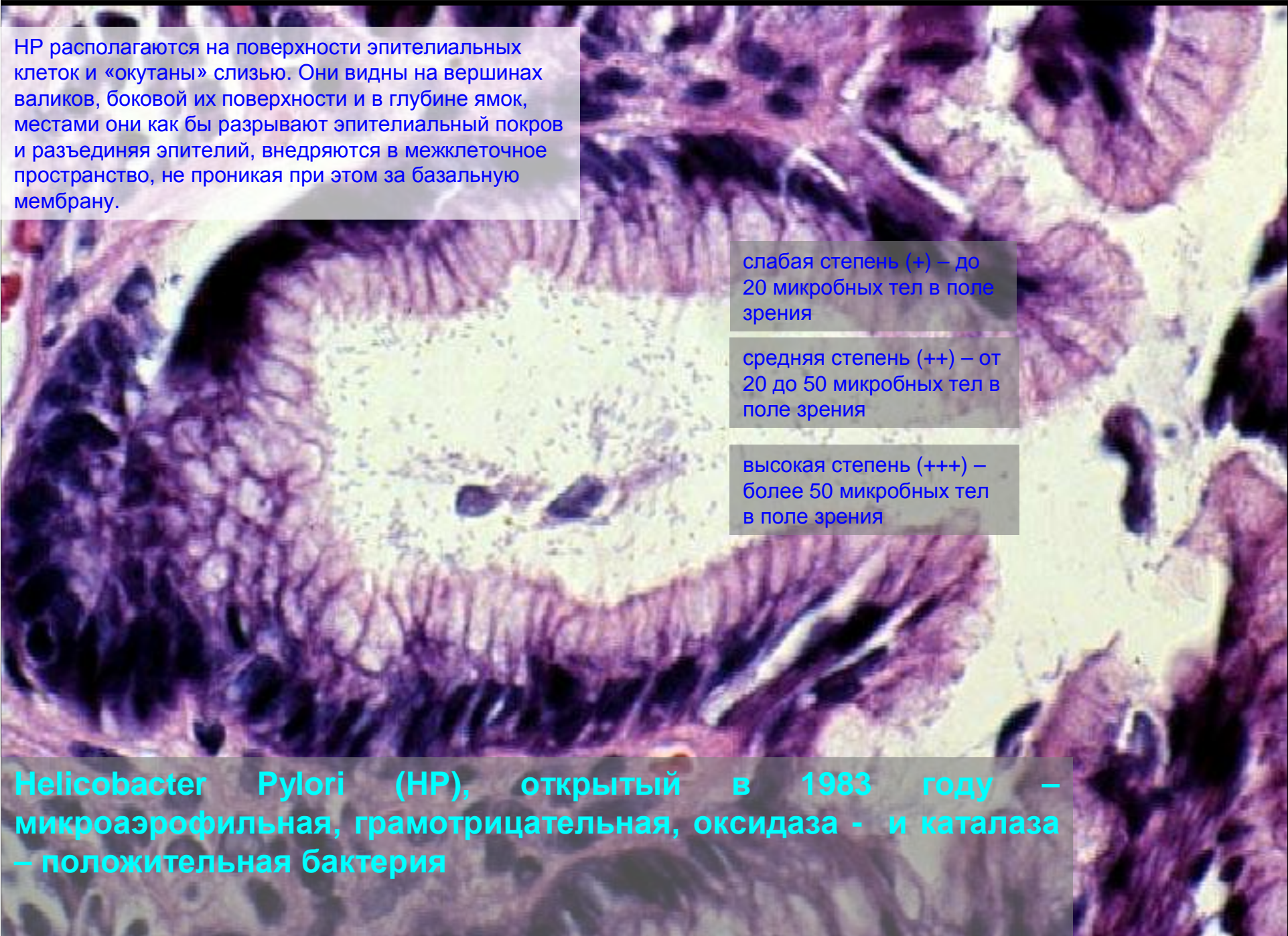
АГРЕССИЯ

ЗАЩИТА



Развитие инфекционной концепции язвообразования

- Ø 1852 Bidder F., Schmidt C. Впервые обнаружили уреазу в желудке животных.
- Ø 1874 Bottcher G., Lettulle M. Предположили, что причиной язвенной болезни может быть бактерия, первыми описали бактерии в желудке собак.
- Ø 1893 Bizzozero G.
- Ø 1896 Salomon H. Описали спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, которых они назвали «желудочными спираллами».
- Ø 1906 Balfour A. Описал спиралевидные бактерии в язвах желудка и тонкой кишки у кошек и собак.
- Ø 1906 Krienitz W. Впервые описал спирохеты на изъязвившейся карциноме желудка человека.
- Ø 1913 Fibiger J. Впервые создал экспериментальную модель рака желудка у мышей при введении в их пищу *Spiroptera carcinoma*, за что в 1927 году получил Нобелевскую премию.
- Ø 1916 Kassi K., Kabayashi R. Описали спирохеты в желудке у млекопитающих.
- Ø 1924 Luck J.M, Seth T.N. Обнаружили активную уреазу в желудке человека.
- Ø 1938 Doenges J. Описал спирохеты в желудке человека.
- Ø 1940 Freedberg S., Barron L. Впервые описали спирохеты в прижизненном материале слизистой резецированного желудка больных.
- Ø 1951 Allende J. Опубликовал монографию по успешному лечению язвы желудка пенициллином.
- Ø 1955 Kornberg H.L., Davis R.E. Выдвинули предположение о бактериальной природе уреазы желудка человека.
- Ø 1975 Steer H.W., Colin-Jones D.G. Описали спиралевидные бактерии на эпителии желудка, открыли их муколитические свойства и предположили их связь с язвообразованием.
- Ø 1983 Warren J.R., Marshall B.J. Описали неидентифицированные изогнутые бактерии на эпителии желудка и доказал их связь с активным хроническим антральным гастритом.
- Ø 1984 Skirrow M. Воспроизвел работу B.J. Marshall и J.R. Warren.
- Ø 1984 Marshall B.J., Goodwin S. Получили культуру спиралевидных бактерий и назвали их *Campilobacter pyloridis*.



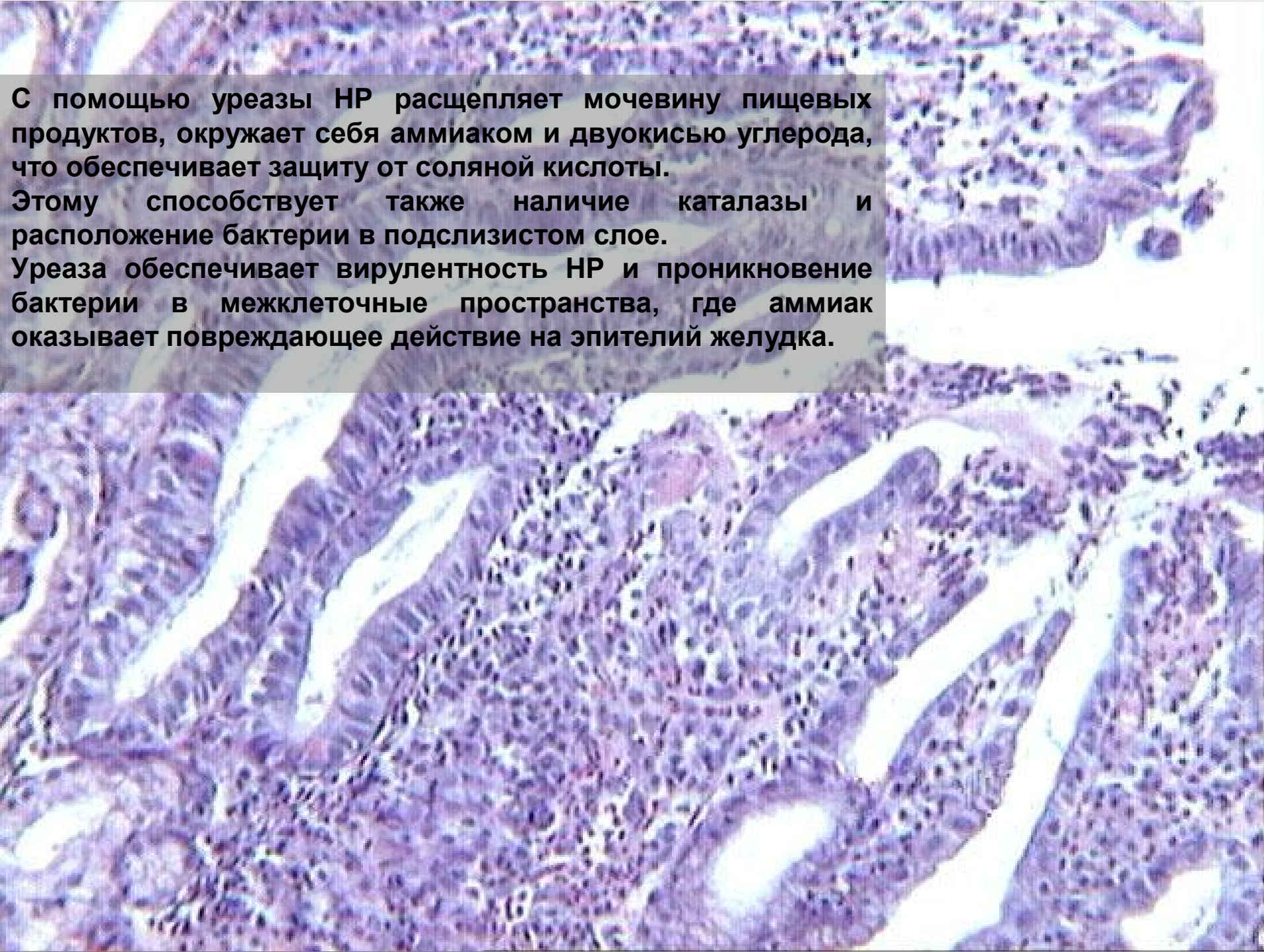
HP располагаются на поверхности эпителиальных клеток и «окутаны» слизью. Они видны на вершинах валиков, боковой их поверхности и в глубине ямок, местами они как бы разрывают эпителиальный покров и разъединяя эпителий, внедряются в межклеточное пространство, не проникая при этом за базальную мембрану.

слабая степень (+) – до 20 микробных тел в поле зрения

средняя степень (++) – от 20 до 50 микробных тел в поле зрения

высокая степень (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения

Helicobacter Pylori (HP), открытый в 1983 году – микроаэрофильная, грамотрицательная, оксидаза - и каталаза – положительная бактерия



С помощью уреазы НР расщепляет мочевины пищевых продуктов, окружает себя аммиаком и двуокисью углерода, что обеспечивает защиту от соляной кислоты.

Этому способствует также наличие каталазы и расположение бактерии в подслизистом слое.

Уреаза обеспечивает вирулентность НР и проникновение бактерии в межклеточные пространства, где аммиак оказывает повреждающее действие на эпителий желудка.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЯБ

I. БАЗИСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (преимущественно воздействующие на факторы агрессии)

1. АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

2. АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

2.1. H₂-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ (H₂-Г/Б)

2.2. ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (ИПП)

2.3. СЕЛЕКТИВНЫЕ M₁-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ (M-X/Б)

2.4. ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП

II. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (преимущественно воздействующие на факторы защиты)

1. ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ

2. ТКАНЕНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ

III. ПРЕПАРАТЫ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

1. АНТИБИОТИКИ

2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

3. АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

- ∅ Принято считать, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются в 100% случаев, если интрагастральный pH удастся поддерживать на уровне выше 3,0 в течение около 18 ч в сутки.
- ∅ Для заживления язвенного дефекта при рефлюкс-эзофагите критическим является значение $\text{pH} > 4$.
- ∅ Эрадикация *Helicobacter pylori* успешна при значениях интрагастрального $\text{pH} > 5$ (создаются худшие условия для бактерии и лучшие для реализации эффекта антибиотиков).

Клиническая классификация противоязвенных препаратов

<p><i>Препараты базисной терапии</i></p>	<p>∅ Препараты 1-й ступени</p> <p>∅ Препараты 2-й ступени</p>	<p>∅ Антациды;</p> <p>∅ Селективные М-холинолитики.</p> <p>∅ Н₂-блокаторы;</p> <p>∅ Ингибиторы протонного насоса.</p>
<p><i>Препараты, применяемые по специальным показаниям</i></p>	<p>∅ Цитопротекторы;</p> <p>∅ Препараты, нормализующие двигательную функцию желудка и 12-перстной кишки;</p> <p>∅ Антигеликобактерные препараты.</p>	<p>∅ Сукральфат;</p> <p>∅ Синтетические аналоги простагландинов;</p> <p>∅ Спазмолитики;</p> <p>∅ Прокинетики;</p> <p>∅ Препараты висмута;</p> <p>∅ Антибиотики.</p>

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

- ∅ Препараты базисной терапии 1-й степени способны поддерживать уровень внутрижелудочного рН на уровне >3 в течение лишь сравнительно короткое время – до 8-10 часов. Поэтому их целесообразно назначать при благоприятном течении язвенной болезни.
- ∅ Препараты базисной терапии 2-й степени поддерживают уровень интрагастрального рН 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.

Основными целями фармакотерапии ЯБ являются:

- 1. Купирование симптомов обострения заболевания (оптимально в течение до 3-4 дней);**
- 2. Достижение быстрого заживления язвенного дефекта (желательно в течение 14-28 дней);**
- 3. Предотвращение рецидивов заболевания (с помощью АХТ, снижающей частоту рецидивов на протяжении года в 10-15 раз).**

Критерии оценки эффективности и безопасности применения противоязвенных средств.

Лабораторные:

- ∅ **Определение кислотности желудочного сока;**
- ∅ **Бактериологическое обнаружение геликобактера;**
- ∅ **Клинические анализы крови и мочи;**
- ∅ **Анализ кала на скрытую кровь;**
- ∅ **Определение кислотно-основного состояния крови;**
- ∅ **Определение уровня калия и натрия в крови;**
- ∅ **Определение уровня щелочной фосфатазы и уровня остеокальцина в крови.**

Критерии оценки эффективности и безопасности применения противоязвенных средств.

Параклинические

- ∅ ФГДС;
- ∅ УЗИ;
- ∅ Выявление остеопороза с помощью рентгенографии.

Клинические

- ∅ Купирование симптомов ацидоза (боли, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты).
- Потребность в лекарственных препаратах
- ∅ Потребность в дополнительных противоязвенных препаратах (например частота применения антацидов).

Антацидные лекарственные препараты

Фармакодинамика антацидных препаратов

∅ В основе лечебного действия антацидных средств лежит нейтрализация соляной кислоты, при повышении рН до 3,5 связываются свободные ионы водорода на 99%, что ведет к прекращению их ретродиффузии и исключается прямое повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку желудка.

Классификации антацидных препаратов

1. Препараты системного и местного действия.

- ∅ **Препараты системного действия** увеличивают щелочные резервы плазмы.
- ∅ **Препараты местного действия** не изменяют системного кислотно-основного состояния.

2. Препараты всасывающиеся и невсасывающиеся.

- ∅ **Всасывающиеся;**
- ∅ **Невсасывающиеся.**

3. Анионные и катионные. По типам участка молекулы, важного для взаимодействия с кислотой.

- ∅ **Анионные:** Натрия гидрокарбонат, Кальция карбонат;
- ∅ **Катионные:** Алюминия гидроокись, Магния гидроокись.

4. Классификация по составу:

- ∅ **Монокомпонентные** (препараты алюминия, магния, кальция);
- ∅ **Комбинированные**, содержащие алюминий и магний (альмагель, маалокс, гастал), магний и кальций (ренни), комбинации с местными анестетиками (альмагель А, мегалак).

Классификация антацидных препаратов

Название (формула)	Свойства группы
Системного действия	
Ø Натрия гидрокарбонат (NaHCO₃)	Изменение кислотно-щелочного равновесия за счет увеличения щелочных резервов плазмы
Местного действия	
Ø Кальция карбонат (CaCO₃) Ø Алюминия фосфат (AlPO₄) Ø Алюминия гидроксид (Al(OH)₃) Ø Магния гидроксид (Mg(OH)₂) Ø Магния оксид (MgO) Ø Магния карбонат (MgCO₃)	Отсутствие влияния на кислотно-щелочное равновесие

Классификация антацидных препаратов

Название (формула)	Свойства группы
Анионные	
Ø Кальция карбонат (CaCO_3) Ø Магния карбонат (MgCO_3) Ø Натрия гидрокарбонат (NaHCO_3)	Полная нейтрализация желудочного сока с возможным развитием "кислотного рикошета"
Катионные	
Ø Алюминия фосфат (AlPO_4) Ø Алюминия гидроксид ($\text{Al}(\text{OH})_3$) Ø Магния гидроксид ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) Ø Магния оксид (MgO)	pH желудочного содержимого не повышается выше нейтрального значения, отсутствует реакция "кислотного рикошета"

Химизм нейтрализующего действия антацидов

Действующее вещество	Реакция в желудке	Реакция в кишечнике
Натрия гидрокарбонат	$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	$\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3 =$ нет реакции
Кальция карбонат	$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} = \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	$\text{CaCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{CaCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния окись	$\text{MgO} + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния гидроксид	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния трисиликат	$2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n + 4\text{HCl} = 2\text{MgCl}_2 + 3\text{SiO}_2 + (\text{H}_2\text{O})_{n+2}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Алюминия гидроксид	$\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} = \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$	$2\text{AlCl}_3 + 3\text{NaHCO}_3 = \text{Al}_2(\text{CO}_3)_3 + 3\text{NaCl} + 3\text{HCl}$

Антацидные препараты, выпускаемые в виде суспензии или геля

Монокомпонентные (антациды I поколения)

Препараты алюминия	Алюминия фосфат ($AlPO_4$)	Фосфалюгель
Двухкомпонентные		
Препараты алюминия и магния	Трис[Метасиликат]диоксодиалюминат магний гидрат ($2MgOAl_2O_3 \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O$)	Гелусил
	Алюминия гидроксид ($Al(OH)_3$)+Магния гидроксид ($Mg(OH)_2$)	Маалокс Альмагель

Антацидные препараты, выпускаемые в виде суспензии или геля

Трехкомпонентные

Препараты алюминия и магния с ветрогонным средством

Алюминия гидроксид ($\text{Al}(\text{OH})_3$)+Магния гидроксид ($\text{Mg}(\text{OH})_2$)+симетикон (смесь поли (диметил-силоксана) и кремния диоксида; $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-[\text{OSi}(\text{CH}_3)_2]_n-\text{CH}_3+\text{SiO}_2$)

Альмагель Нео

Комбинированные антацидные препараты

- ∅ **Маалокс** – комбинация гидроокиси алюминия и гидроокиси магния.
- ∅ **Фосфалюгель** (альфогель)– содержит коллоидный фосфат алюминия, гель пектина и агар-агара.
- ∅ **Альмагель** – содержит гидроокись алюминия и гидроокись магния, D-сорбитол.
- ∅ **Гастал** - гидроокись алюминия, магния карбонат, магния гидроокись.
- ∅ **Ренни** – кальция карбонат и магния карбонат.



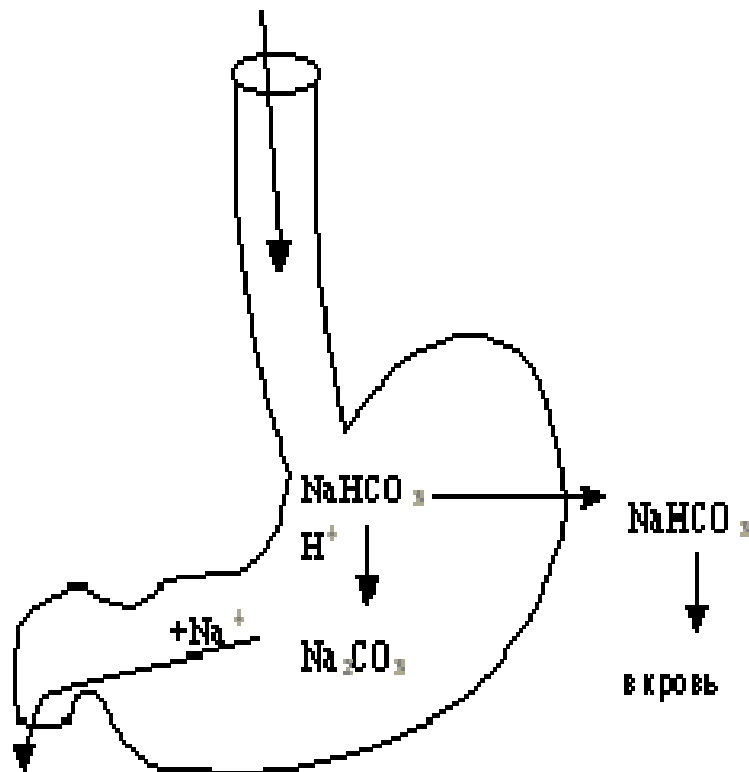
Всасывающиеся антациды

Механизм действия

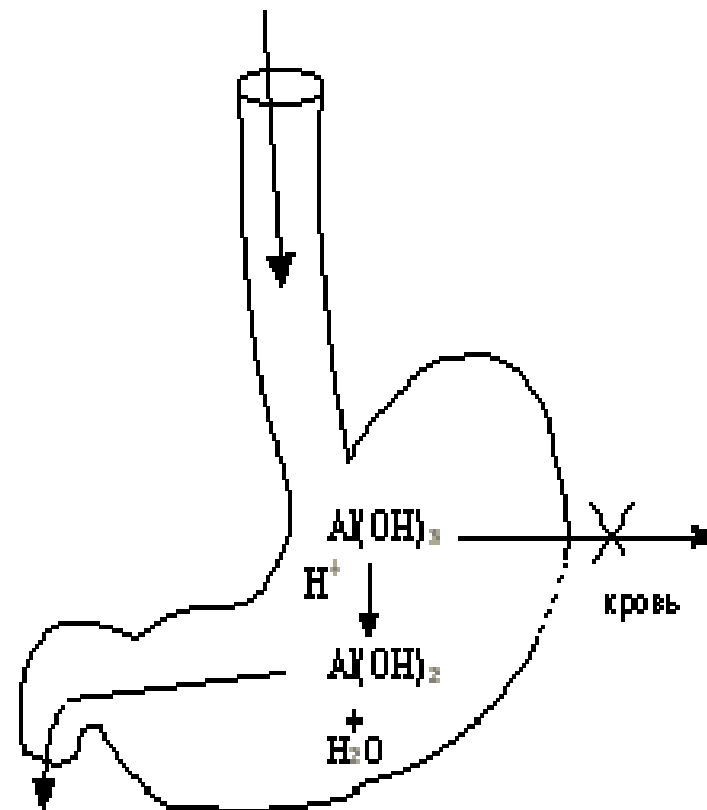
- ∅ Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного рН вновь снижаются.
- ∅ Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота, описан случай разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия.

Сравнение всасывающихся и невсасывающихся антацидов

Всасывающиеся антациды

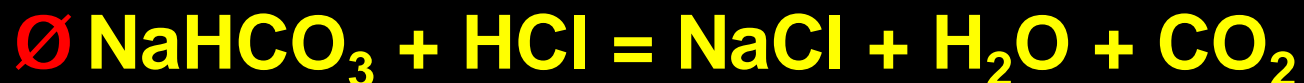


Невсасывающиеся антациды



Всасывающиеся антациды

В желудке:



∅ Достоинство препарата - в мгновенной нейтрализации кислоты.

∅ Однако, препарат может вызвать вторичную секрецию в связи с раздражающим действием углекислоты и резким изменением pH среды до 7 и выше.

Всасывающиеся антациды

Общие свойства

ü Почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма за счет *увеличения щелочного резерва* плазмы крови, приводя к развитию системного алкалоза (боли в животе, тошнота, рвота, спазмы мышц, судорогами).

Всасывающиеся антациды

Нежелательные реакции

- Ø 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.
- Ø Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Задержка натрия приводит к появлению отеков, повышению артериального давления, нарастанию признаков сердечной недостаточности.

Всасывающиеся и анионные (CO_3^-)

антациды

Нежелательные реакции

∅ Феномен "рикошета", то есть вторичное – после первоначального ощелачивающего эффекта – повышение секреции соляной кислоты.

∅ Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка.

Антацидные лекарственные препараты

- ∅ 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 моно- и комбинированные препараты: маалокс, фосфалюгель, альмагель, гастрал и др.

Невсасывающиеся антациды

Общие свойства

- ∅ Препараты местного действия – не всасываются через слизистую оболочку ЖКТ, не вызывают изменений кислотно-щелочного равновесия плазмы крови.
- ∅ Медленно нейтрализуют соляную кислоту.

Невсасывающиеся антациды

Механизм действия

Ø Они реализуют свой эффект сначала адсорбируя соляную кислоту, а затем нейтрализуя ее.

Ø И потому не сопровождается возникновением феномена "рикошета", развитием алкалоза и молочно-щелочного синдрома.

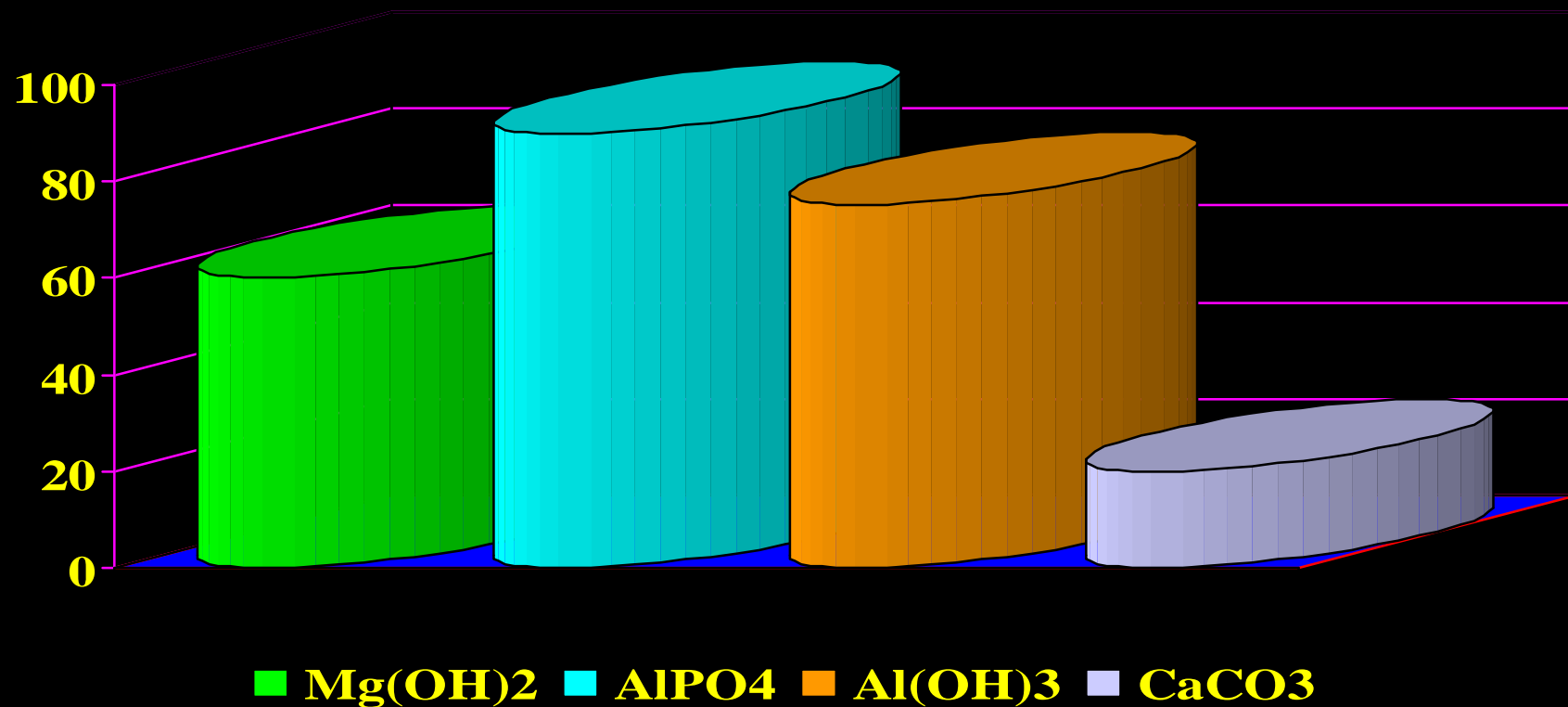
Гидроокись магния

- ∅ Растворимость гидроокиси магния очень низкая, поэтому содержание ионов OH^- 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.

Сравнительная характеристика продолжительности действия антацидов (мин)



Фармакологические эффекты антацидных препаратов

1. Антацидный эффект.
2. Антациды снижают интрагастральное и интрадуоденальное давление, устраняют мышечный спазм и рефлюкс дуоденального содержимого в желудок, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют эвакуацию содержимого желудка в кишечник.

Алюминий (Al)-содержащие	Магний (Mg)-содержащие
Антипептическая способность	Антипептическая способность
Ослабление моторики	Усиление моторики

Антацидные лекарственные препараты

- ∅ Применение по отдельности алюминийсодержащих и магнийсодержащих антацидных препаратов менее эффективно, чем их одновременный прием.
- ∅ Слабительный эффект препаратов магния компенсирует закрепляющий эффект препаратов алюминия.
- ∅ Быстрое начало антацидного эффекта, вызванное гидроксидом магния, пролонгируется длительным действием гидроксида алюминия.
- ∅ Гидроксид алюминия адсорбирует желчные кислоты и пепсин, а гидроксид магния предупреждает высвобождение последнего.

Антацидный эффект

- ∅ Кислотонейтрализующая активность антацидов выражается в миллиэквивалентах (мэкв), что эквивалентно количеству 1N соляной кислоты, которое титруется до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время (обычно 15”).
- ∅ Кислотонейтрализующая активность антацидов считается:
 - ∅ Низкой, если она составляет менее 200 мэкв/сут;
 - ∅ Средней, если ее показатель лежит в диапазоне 200-400 мэкв/сут;
 - ∅ Высокой при КНА более 400 мэкв/сут.
 - ∅ Следует отметить, что прирост кислотонейтрализующего действия свыше 600 мэкв/сут не дает увеличения антацидного эффекта.

Антацидный эффект

- ∅ Многочисленными многоцентровыми исследованиями показано, что уже суточная КНС 100-120 мэкв обеспечивает более высокую частоту рубцевания язв в сравнении с плацебо.
- ∅ Увеличение же суточной кислотонейтрализующей активности (КНС) до 200-600 мэкв *не приводит к значительному ускорению регенераторных процессов и не увеличивает достоверно процент рубцевания язвенных дефектов*, а последующее повышение КНА даже сопровождается снижением частоты рубцевания

Кислотонейтрализующая активность различных коммерческих препаратов антацидов

Антацидный препарат	Кол-во	Кислотонейтрализующая активность (мЭКв)
Маалокс-70	15 мл	105
Маалокс-70	10 мл	70
Маалокс	15 мл	40,5
Маалокс-70	5 мл	35
Гелусил	5 мл	24
Гелусил	1 таб	21
Маалокс	1 таб	18,5
Ренни	5 мл	16
Альмагель	5 мл	15,5
Викалин, викаир	1 таб	9,5
Фосфалюгель	10 мл	4,32

Антацидный эффект.

- ∅ Таким образом, под действием антацидов происходит повышение рН в желудке, сопровождающееся снижением образования ряда протеолитических ферментов и уменьшением действия агрессивных факторов.
- ∅ Более того, защелачивание желудочного содержимого **повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера**, что может быть важно, например, при гастро-эзофагальном рефлюксе (ГЭР).

Химизм нейтрализующего действия антацидов

Действующее вещество	Реакция в желудке	Реакция в кишечнике
Натрия гидрокарбонат	$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	$\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3 =$ нет реакции
Кальция карбонат	$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} = \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	$\text{CaCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{CaCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния окись	$\text{MgO} + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния гидроксид	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния трисиликат	$2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n + 4\text{HCl} = 2\text{MgCl}_2 + 3\text{SiO}_2 + (\text{H}_2\text{O})_{n+2}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 = \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Алюминия гидроксид	$\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} = \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$	$2\text{AlCl}_3 + 3\text{NaHCO}_3 = \text{Al}_2(\text{CO}_3)_3 + 3\text{NaCl} + 3\text{HCl}$

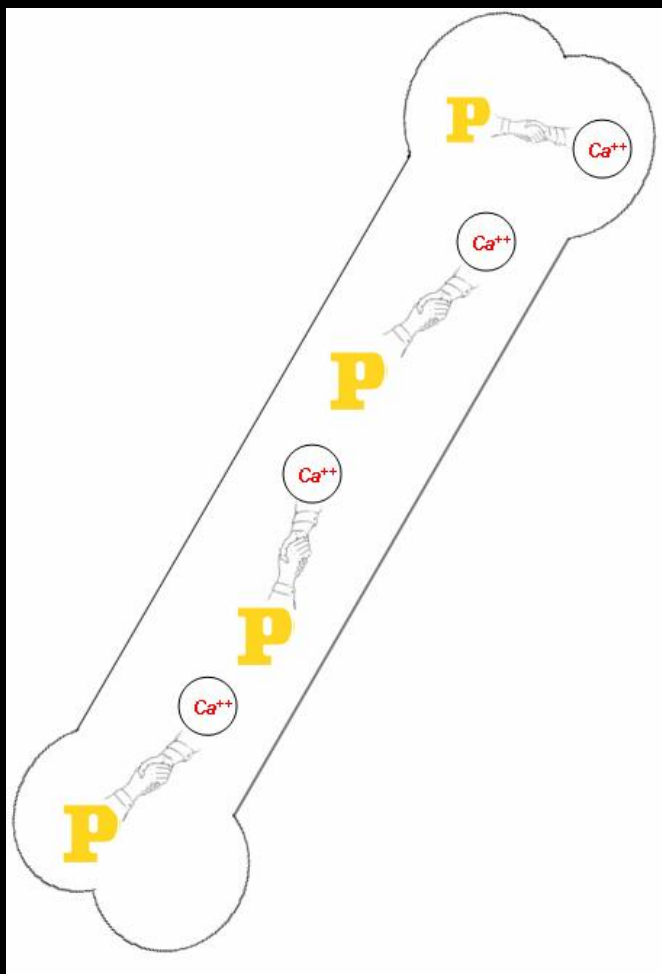
Нежелательные реакции

1. Термин "невсасывающиеся антациды" является в какой-то мере условным. Входящие в их состав алюминий и магний могут в минимальных количествах всасываться в кишечнике. У больных с выраженной почечной недостаточностью возможна кумуляция алюминия может привести к энцефалопатии и остеомаляции.

Алюминиевая интоксикация

- ∅ Алюминиевая интоксикация возможна при использовании диализных растворов, некоторых детских питательных смесей, парентерального питания, сывороток, для приготовления которых использовался алюминий или алюминийсодержащие фильтры.
- ∅ Алюминийсодержащие антациды не рекомендуется применять дольше 2 недель.
- ∅ Алюминиевая интоксикация может проявляться поражением костной ткани и мозга, нефропатии.
- ∅ Тяжелые побочные явления от применения алюминийсодержащих препаратов часто необратимы - слабоумие, особенно у новорожденных, детей и пожилых людей.

Как гидроксид алюминия влияет на кости?



гидроксид алюминия
связывает пищевые фосфаты

уменьшается количество фосфора в костях

из костей вымывается кальций

Фосфалюгель сохраняет кальций в КОСТЯХ



... абсорбция фосфора из пищеварительного тракта уменьшалась при введении гидроокиси алюминия ($\text{Al}(\text{OH})_3$).

В противоположность этому применение фосфата алюминия (AlPO_4) не приводило к изменению уровня абсорбции фосфора.

Renault H, 1984

ФОСФАЛЮГЕЛЬ

Состав:

Ø фосфат алюминия

Ø агар-агар

Ø ПЕКТИН



Нежелательные реакции

2. Наиболее частой нежелательной реакцией при применении:

Ø препаратов алюминия - *запор*,

Ø препаратов магния – *диарея*.

Нежелательные реакции

МЕХАНИЗМ ЗАКРЕПЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ АЛЮМИНИЙСОДЕРЖАЩИХ АНТАЦИДОВ

- ⊘ Катионы алюминия образуют в кишечнике нерастворимые соединения с фосфатами, которые вызывают сгущение кишечного содержимого, снижают перистальтику толстой кишки и замедляют пассаж содержимого по кишечнику с последующим развитием запоров.

МЕХАНИЗМ ПОСЛАБЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ МАГНИЯ

- ⊘ Катионы магния, попав в кишечник, действуют как типичные солевые слабительные. В соответствии с осмотическим действием они удерживают вокруг себя молекулы воды, за счет чего увеличивается объем кишечного содержимого и оно становится более жидким. При этом рецепторы толстой кишки в результате раздражения большим объемом содержимого стимулируют перистальтику, ускоряется пассаж содержимого по кишечнику и возникает послабляющий эффект.

Нежелательные реакции

Ø3. Длительный прием препаратов магния приводит к гипермагниемии с развитием брадикардии и почечной недостаточности

Побочные эффекты антацидов

Группа антацидов	Побочные эффекты
Всасы- ваю- щиеся	Натрия гидрокарбонат <ul style="list-style-type: none">- гипернатриемия;- отеки;- нарушение КЩР (алкалоз);- гипокалиемия (вследствие алкалоза);- нарушения ритма;- вторичная гиперсекреция (вследствие гипергастринемии);- отрыжка, метеоризм, боль (образования CO₂);- мышечная слабость.
	Кальция карбонат <ul style="list-style-type: none">- Гиперкальциемия;- вторичная гиперсекреция;- отрыжка, метеоризм, боль (образования CO₂);- запоры;- нарушение КЩР (алкалоз, "молочно-щелочной синдром").

Побочные эффекты антацидов

Группа антацидов		Побочные эффекты
Невсасывающиеся	Магний-содержащие	<ul style="list-style-type: none">- Мышечная слабость;- седативное действие;- дефицит фосфатов (вследствие нарушения всасывания);- риск нефролитиаза;- поносы.
	Алюминий-содержащие	<ul style="list-style-type: none">- Запоры;- дефицит фосфатов (вследствие нарушения всасывания);- гиперкальциемия, повышение экскреции Ca^{2+} с мочой;- резорбция костной ткани;- риск нефролитиаза;- анорексия, слабость, парестезии;- энцефалопатии.
	Висмут-содержащие	<ul style="list-style-type: none">- Депонирование в костях;- парестезии, нарушение памяти, деменция

Лекарственные препараты, всасывание которых снижается при сочетании с антацидами

Противомикробные	<ul style="list-style-type: none">∅ Тетрациклины∅ Изониазид∅ Ципрофлоксацин∅ Метронидазол∅ Нитрофурантоин
Кардиотропные	<ul style="list-style-type: none">∅ Дигоксин∅ Хинидин
Препараты разных групп	<ul style="list-style-type: none">∅ НПВС∅ Теофиллин∅ Варфарин∅ Фенитоин∅ Бензодиазепины∅ Железа сульфат

✓ Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 часа до или через 2 часа после приема других препаратов.

Антацидные лекарственные препараты

Общим показанием для применения антацидов является:

- Ø ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки;
- Ø Рефлюкс-эзофагиты;
- Ø Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Формы выпуска и способ применения

- ∅ Антацидные препараты применяются в виде суспензии, геля и таблеток.
- ∅ Многие врачи и пациенты отдают предпочтение жидким формам антацидов, которые более приятны на вкус и более удобны для применения.
- ∅ Антациды назначаются обычно 4 раза в день, по 10-15 мл суспензии или геля, либо по 1-2 таблетки.

Особенности назначения антацидов в зависимости от типа секреции

Показатель	Повышенная базальная секреция	Повышенная стимулированная секреция
Особенности применения	За 45 минут - 1 час до еды	Через 45 минут - 1,5 часа после приема пищи

Целесообразность назначения антацидов при пониженной и нормальной кислотности сомнительна, хотя иногда рекомендуется их применение за 10-15 минут до еды или во время ее.

Современные многокомпонентные антацидные препараты

ØМаалокс (алюминия гидроокись, магния гидроокись)

ØАльмагель (алюминия гидроокись, магния гидроокись, D-сорбитол)

ØАльмагель-А (алюминия гидроокись, магния гидроокись, D-сорбитол, анестезин)

ØКальмагин (магния карбонат основной, кальция карбонат осажденный, натрия гидрокарбонат)

ØМагальдрат (Магалфил) (алюминат гидроокиси магния)

ØГестид (алюминия гидроокись, магния гидроокись, магния трисиликат)

ØДайджин (алюминия гидроокись, магния гидроокись, диметикон, натрия карбоксиметилцеллюлоза)

ØГастал (алюминия гидроокись, магния карбонат, магния гидроокись)

ØСимальдрат (Гелюсил) (алюминий-магниевый трисмета-силикат (в форме гидрата))

ØРенни (кальция карбонат и магния карбонат).

ØАлюмаг (алюминия гидроокись, магния гидрохлорид)

ØФосфалюгель (альфогель) (алюминия фосфат, гель пектина и агар-агара)

ØДи Гель (алюминия гидроокись, магния гидроокись, кальция карбонат)

Требования к антацидным препаратам:

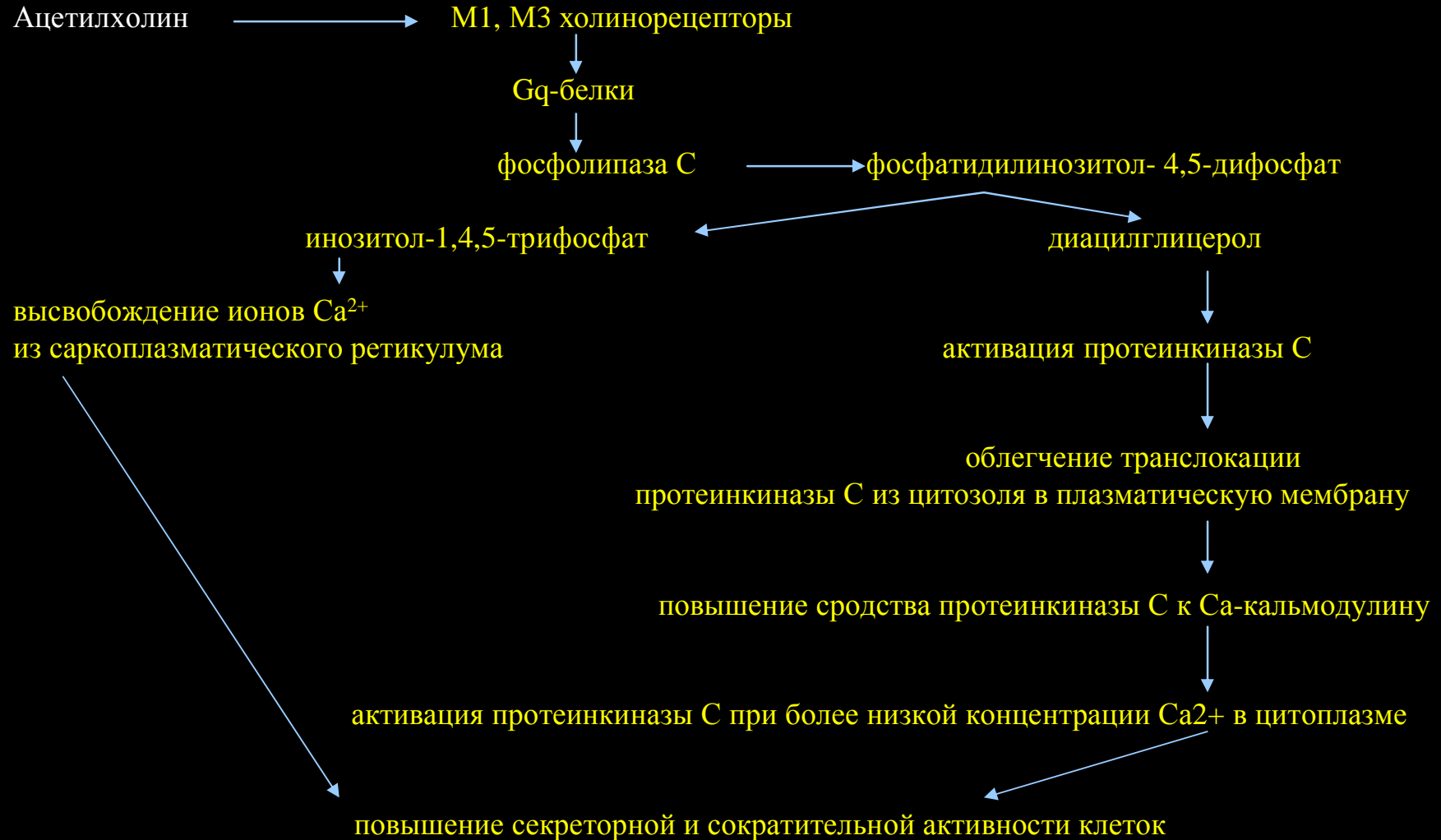
1. Быстрое начало действия.
2. Продолжительное действие.
3. Способность адсорбировать компоненты желчи, изолецитин, соляную кислоту, пепсин.
4. Буферность действия (рН 3,0-5,0).
5. Оптимальное соотношение Al и Mg (0,9).
6. Отсутствие феномена "отмены".
7. Отсутствие газообразования.
8. Минимальная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния.
9. Наличие нескольких лекарственных форм.
10. Хорошие органолептические свойства.

Сравнительная активность некоторых групп препаратов, используемых для лечения ЯБ

Группа препаратов	Снижения кислотности желудочного сока
Антациды (в терапевтических дозах)	25-50
Неселективные М-холиноблокаторы (в терапевтических дозах)	25-50
Селективные М ₁ -холиноблокаторы	50-60
H ₂ -гистаминоблокаторы	~ 80
Pg E (высокие дозы)	~ 80
Ингибиторы протонной помпы	До 100
Гастропротекторы (пленкообразующие)	Не влияют

СЕЛЕКТИВНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Ацетилхолин



Эффекты атропина зависят от дозы. В первую очередь нарушаются функции, в наибольшей степени зависимые от парасимпатической регуляции

В малых дозах:

✗ тормозит отделение секретов потовых, слезных, слюнных, бронхиальных желез (блокада МЗХР).

В средних дозах:

✗ вызывает мидриаз, паралич аккомодации (МЗХР) и тахикардию (М2ХР).

В больших дозах:

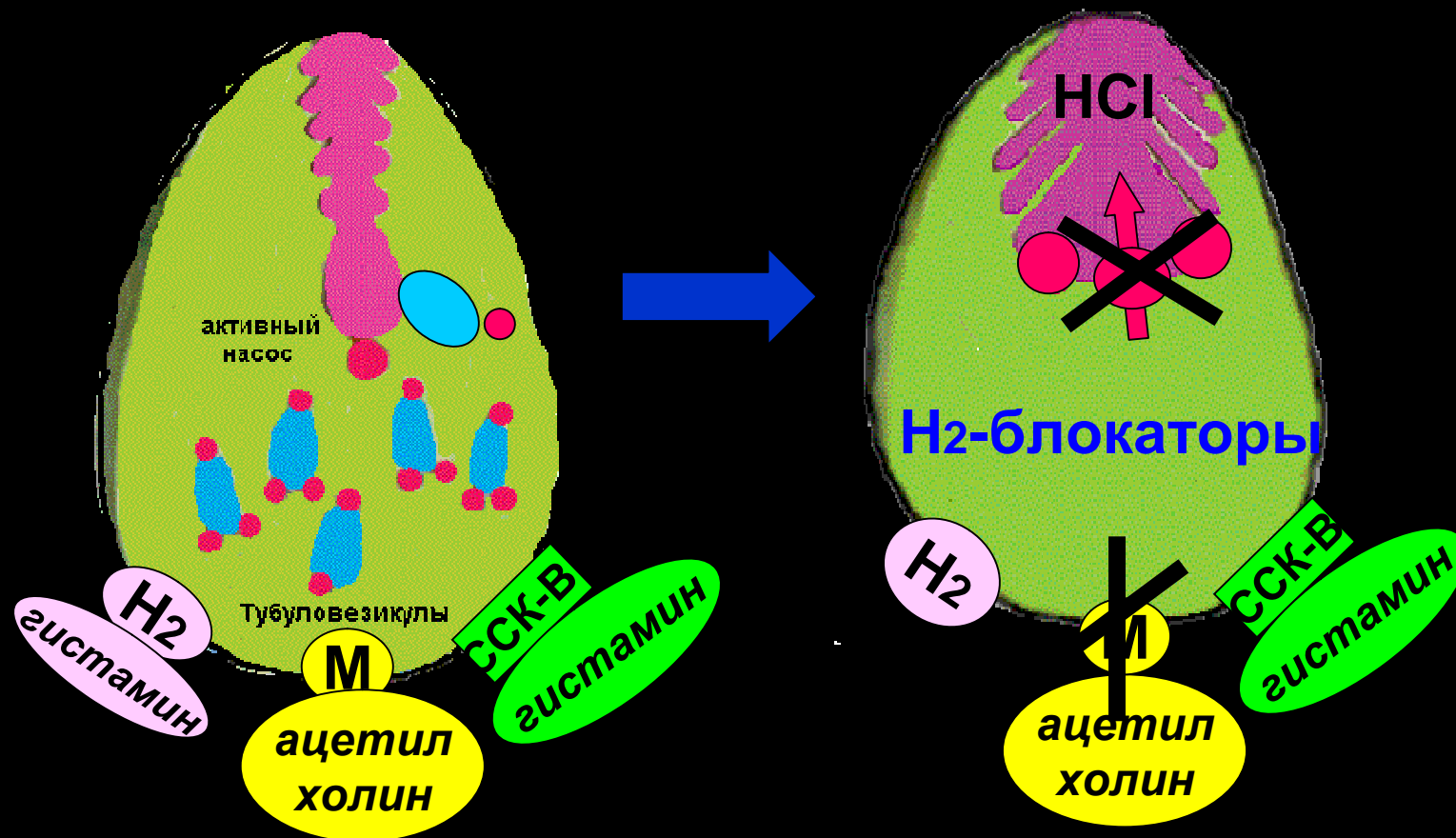
✗ расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, мочевого пузыря (МЗХР).

В очень больших дозах:

✗ уменьшает секрецию муцина, пепсина и соляной кислоты в составе желудочного сока (МЗХР).

Дозы	Эффекты
0,5 мг	Сухость кожи, незначительная сухость во рту и снижение частоты сердечных сокращений
1 мг	Сухость во рту, жажда, тахикардия, умеренное расширение зрачков
2 мг	Сильная сухость во рту, тахикардия, максимальное расширение зрачков, паралич аккомодации
5 мг	Выражены вышеперечисленные нарушения, затруднение речи и глотания, беспокойство, расстройство мочеиспускания, угнетение перистальтики желудка и кишечника
10мг и более	Выражены вышеперечисленные нарушения, пульс частый и слабый, кожа сухая, покрыта сыпью; бред, галлюцинации, делирий; кома

Активация секреции HCl под действием гистамина, гастрина и ацетилхолина



НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

∅ Бекарбон

Таблетки: Экстракт красавки + Натрия гидрокарбонат.

∅ Белластезин

Таблетки: Экстракт красавки + Анестезин.

∅ Беллалгин

Таблетки: Экстракт красавки + Натрия гидрокарбонат + Анальгин + Анестезин.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

∅ Пирензепин

∅ Телензепин

∅ Пирфиниум бромид (Рибал детский)



СЕЛЕКТИВНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Применение холиноблокаторов в качестве противоязвенных препаратов объясняется их влиянием на основные звенья патогенеза данного заболевания.

Холиноблокаторы

- ∅ 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.

Пирензепин (гастроцепин)

∅ *Пирензепин* является селективным холиноблокирующим препаратом, который избирательно блокирует преимущественно M_1 -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.

Пирензепин (гастроцепин)

Фармакодинамика

- ∅ 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.
- ∅ 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.

Пирензепин (гастроцепин)

Фармакокинетика

- Ø **Биодоступность** при приеме внутрь натощак составляет в среднем 25%. Пища снижает ее до 10-20%.
- Ø **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.
- Ø **Выведение** осуществляется преимущественно через кишечник и в меньшей степени – через почки. Период полувыведения – 11 часов.

Пирензепин (гастроцепин)

Применение

- ∅ 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.

Пирензепин (гастроцепин)

Нежелательные реакции

Пирензепин, как правило, хорошо переносится.

- ∅ сухость во рту,
- ∅ расстройства аккомодации
- ∅ запоры,
- ∅ тахикардия,
- ∅ головные боли.

Пирензепин (гастроцепин)

Лекарственные взаимодействия

- ∅ Пирензепин уменьшает стимулирующее влияние алкоголя и кофеина на желудочную секрецию.
- ∅ Одновременное назначение пирензепина и H_2 -блокаторов приводит к потенцированию антисекреторного действия, что может использоваться у больных с синдромом Золлингера-Эллисона.

Пирензепин (гастроцепин)

Дозировка и способы применения

∅ При обострении язвенной болезни – по 50 мг 2 раза в день (утром и вечером) за полчаса до еды. При поддерживающей терапии – 50 мг в день.

∅ Продолжительность курса составляет, как правило, 4-6 недель.

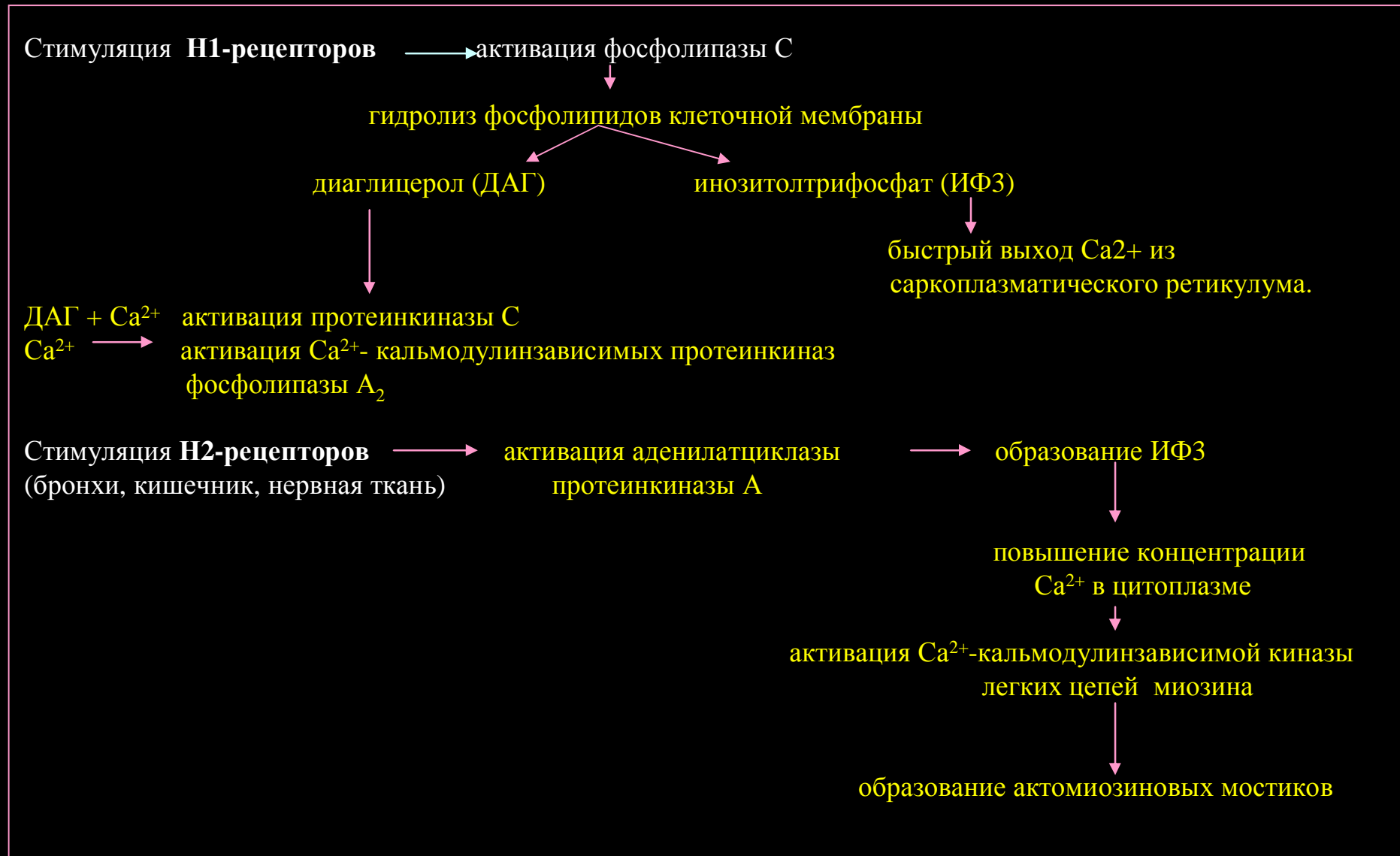
Пирензепин (гастроцепин)

Формы выпуска

∅ Таблетки по 25 и 50 мг; ампулы по 10 мг/2 мл.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

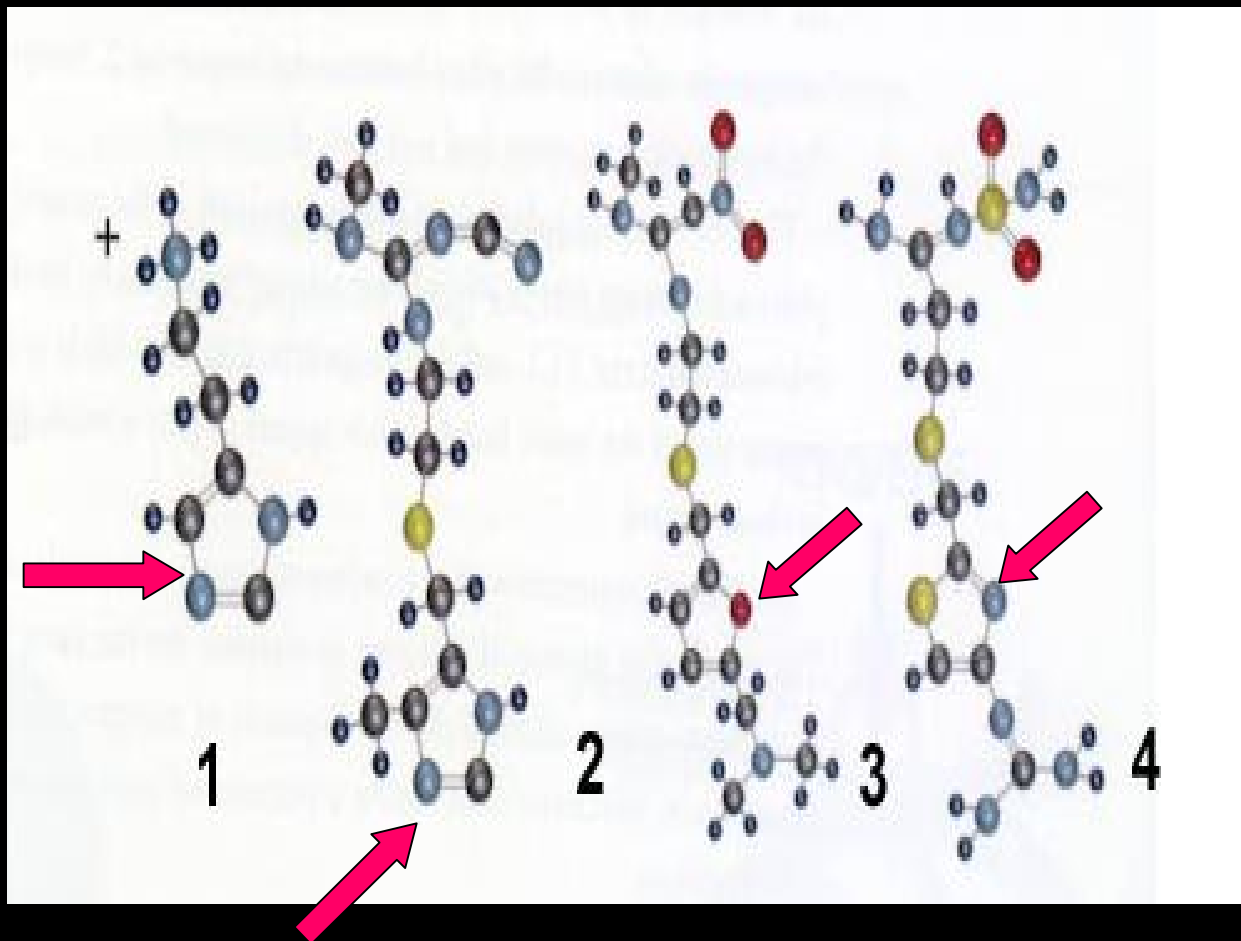
Гистамин



БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

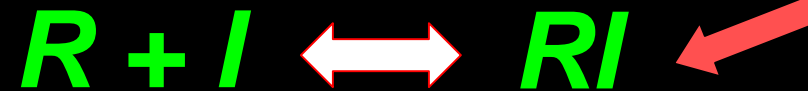
- Ø I поколение – циметидин (*гистодил, тагамет, беломет*)
- Ø II поколение – ранитидин (*зантак, гертокалм, ранисан*)
- Ø III поколение – фамотидин (*гастер, ульфамид, гастросидин*)
- Ø IV поколение – низатидин (*аксид*)
- Ø V поколение - роксатидин

Блокаторы H2-рецепторов



1. Гистамин
2. Циметидин
3. Ранитидин
4. Фамотидин

Блокаторы H₂-рецепторов связываются с рецепторами обратимо



Связь между рецептором и ингибитором ионная

$$[RI] = K [R] [I]$$

Эффект H₂-блокатора определяется его концентрацией в крови

Блокаторы H2 подтипа рецепторов гистамина:

Øа) средства 1-го поколения

- циметидин

Øб) средства 2 и 3 поколений

- ранитидин (зантак)

- фамотидин (квamatел)

- низатидин

Механизм действия:

Ø конкурентная блокада рецепторов гистамина H2 подтипа на мембранах обкладочных клеток.

Эффект:

Ø возникающее в результате снижение активности

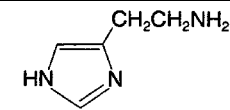
аденилатциклазы приводит к снижению уровня внутриклеточного 3,5 цАМФ и подавлению функции

H⁺ K⁺ - АТФ-азы.

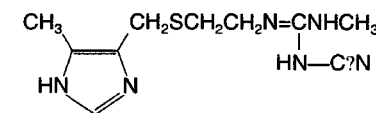
Ø Снижается секреция иона H⁺ в просвет желудка и

снижается количество HCL в желудочном соке.

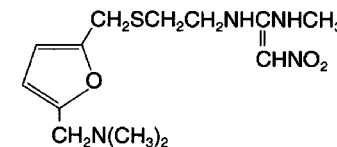
Ø Конкурентная блокада рецепторов гистамина H2 подтипа на мембранах главных клеток приводит к уменьшению секреции пепсиногена по тому же механизму.



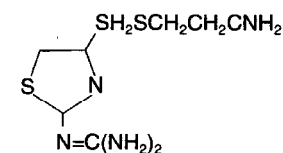
Гистамин



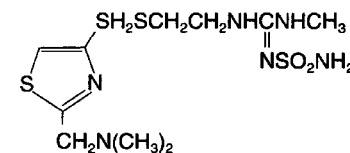
Циметидин



Ранитидин



Фамотидин



Низатидин

Сравнительная фармакодинамика H2-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

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фармакодинамика

- ∅ Гистаминовые H₂ рецепторы кроме обкладочных и главных клеток слизистой оболочки желудка, находятся на кардиомиоцитах и пейсмекерных клетках сердца, а также мастоцитах, тучных клетках.
- ∅ Поэтому на данную группу препаратов возможен гипотензивный и отрицательный хронотропный эффекты.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фармакокинетика

Ø При приеме внутрь H₂-блокаторы хорошо всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки, достигая пиковых концентраций в крови через 30-60 минут.

Биодоступность:

- циметидина 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 неизменном виде.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Фармакокинетика

Период полувыведения

- циметидина, ранитидина и низатидина составляет 2 часа,
- фамотидина – 3,5 часа,
- роксатидина – 6 часов.

Поэтому назначают

- циметидин - 4 раза в день (3 раза в день, и на ночь)
- ранитидин - 2 раза в день (1 раз утром за 30 мин до еды, и на ночь)
- фамотидин - 1 раз перед сном.

Показания к применению:

- ∅ язвенные поражения слизистой пищевода;
- ∅ желудочно-пищеводный рефлюкс с эзофагитом и без него;
- ∅ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ∅ симптоматические и лекарственные, острые и хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ∅ хроническая диспепсия с эпигастральными и загрудинными болями;
- ∅ синдром Золлингера-Эллисона;
- ∅ системный мастоцитоз;
- ∅ синдром Мендельсона;
- ∅ профилактика стрессовых язв;
- ∅ профилактика аспирационных пневмоний;
- ∅ кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта;
- ∅ панкреатиты.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Клиническая эффективность и показания к применению.

- ∅ Для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у больных с синдромом Золлингера-Эллисона H₂-блокаторы назначаются в очень высоких дозах (в 4-10 раз превышающих средние терапевтические), при язвенных кровотечениях – парентерально.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Противопоказания.

- ∅ Печеночная и/или почечная недостаточность, нейтропения, беременность, кормление грудью, детский и подростковый возраст (до 14 лет) – **циметидин.**
- ∅ Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский и подростковый возраст (до 14 лет) – **ранитидин.**
- ∅ Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, детский возраст – **фамотидин, низатидин.**

- Ø Сопоставляя между собой отдельные поколения H₂-блокаторов, следует отметить, что, хотя ранитидин и фамотидин превосходят циметидин по антисекреторной активности, убедительных доказательств их более высокой клинической эффективности не получено.
- Ø Главным преимуществом последних является лучшая переносимость пациентами.
- Ø Низатидин и роксатидин не имеют никаких особых преимуществ перед ранитидином и фамотидином и поэтому большого распространения не получили.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ Проникая через гематоэнцефалический барьер, препарат вызывает церебральные расстройства (особенно у пожилых): головные боли, беспокойство, усталость, лихорадку (обусловленную действием препарата на гипоталамические центры терморегуляции), депрессию, галлюцинации, спутанность сознания, иногда кому;
- ∅ Степень проникновения в центральную нервную систему циметидина равна 0,24, ранитидина - 0,17, фамотидина - 0,12% от содержания препарата в крови.
- ∅ Нейротропные неблагоприятные реакции более часто возникают у пожилых людей и при нарушениях функции печени и почек, а так же при нарушении целостности гематоэнцефалического барьера.
- ∅ Частота их составляет 0,05-0,1%.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ H₂-блокаторы могут вызывать гематологические побочные эффекты, связанные с идиосинক্রазией.
- ∅ Возникают они обычно в первые 30 дней лечения, носят обратимый характер и чаще всего проявляются тромбоцитопенией и гранулоцитопенией.
- ∅ Нарушение всасывания витамина B₁₂ и развитие мегалобластической анемии;
- ∅ При использовании фамотидина их наблюдают у 0,06-0,32% больных.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ H₂-блокаторы могут нарушать функцию сердечно-сосудистой системы, блокируя H₂-рецепторы миокарда, сосудистой стенки.
- ∅ У страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и пожилых больных они способны вызывать аритмии, усиливать сердечную недостаточность, провоцировать коронароспазм.
- ∅ Гипотензия иногда наблюдается при внутривенном введении циметидина.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ **Нефротоксичность:** повышение уровня креатинина в сыворотке крови.
- ∅ **Диарея** - результат антисекреторного действия. Уменьшение продукции соляной кислоты повышает pH в желудке, что препятствует превращению пепсиногена в пепсин, участвующий в расщеплении белков пищи. Кроме того, уменьшение продукции желудочного сока, а также блокада H₂-рецепторов поджелудочной железы становятся причиной снижения выделения пищеварительных ферментов поджелудочной железой и желчи. Все это приводит к нарушению процесса пищеварения и развитию диареи.
- ∅ Однако частота этих осложнений невелика (для фамотидина - 0,03-0,4%) и обычно не требует прекращения лечения. Подобные эффекты свойственны всем H₂-блокаторам.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ **Нарушения деятельности эндокринной системы обусловлены способностью H₂-блокаторов вытеснять из связи с рецепторами эндогенный тестостерон, а также лекарственные препараты, содержащие этот гормон, приводя к расстройствам половой сферы.**
- ∅ **Гинекомастия**
- ∅ **импотенция;**
- ∅ **снижение либидо;**
- ∅ **алопеция.**

- ∅ **Эти побочные эффекты тоже дозозависимы и характерны в основном для циметидина.**
- ∅ **Фамотидин вызывает их гораздо реже, чем циметидин и ранитидин;**

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Нежелательные реакции

- ∅ Гепатотоксичность H₂-блокаторов, проявляющаяся гипертрансаминаземией, гепатитом, нарушением активности цитохрома P-450, связана с метаболизмом H₂-блокаторов в печени.
- ∅ Это наиболее характерно для циметидина.
- ∅ При применении фамотидина в связи с его незначительным метаболизмом частота подобных осложнений минимальна.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- ∅ При резкой отмене H₂-блокаторов, особенно циметидина, возможно развитие *"синдрома рикошета"*, сопровождающегося вторичными гиперсекреторными реакциями.
- ∅ Отменять все препараты необходимо постепенно.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

H₂-блокаторы последующих поколений – ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин – переносятся значительно лучше.

- ∅ Они практически не оказывают антиандрогенного действия (ранитидин – редко), не проникают через гематоэнцефалический барьер и не вызывают нервно-психических нарушений.
- ∅ При их применении могут отмечаться обратимые нарушения функции печени (повышение в крови уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы), анемия, тромбоцитопения, нарушения сердечного ритма (тахи- или брадикардия), диспепсические расстройства (запоры, диарея, метеоризм) и аллергические реакции (преимущественно в виде крапивницы), которые встречаются сравнительно редко (1-2%).

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Лекарственные взаимодействия

- ∅ Циметидин является одним из наиболее мощных ингибиторов микросомальной системы цитохрома P-450 в печени. Поэтому он замедляет метаболизм и повышает концентрацию в крови целого ряда лекарственных препаратов: теофиллина, диазепама, пропранолола, фенобарбитала, непрямых антикоагулянтов и других. Слабое ингибирование цитохрома P-450 ранитидином не имеет клинического значения. Другие H₂-блокаторы подобным действием вообще не обладают.
- ∅ H₂-блокаторы могут уменьшать всасывание кетоконазола, которое зависит от наличия соляной кислоты в желудке.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Лекарственные взаимодействия

- ⊘ Нельзя совместно с циметидином в меньшей степени с ранитидином назначать: β -адреноблокаторы, теofilлин, непрямые антикоагулянты, седативные препараты.
- ⊘ Нерационально сочетать гистаминоблокаторы с антацидами и сукральфатом (существенно снижается биоусвоение первых, перерыв должен составлять не менее 2 часов).

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Дозировка и формы выпуска препаратов

- Ø **Циметидин** (альтрамет, гистодил, нейтронорм, примамет, тагамет) при обострении язвы назначается обычно по 200 мг 3 раза в день перед едой и 400 мг на ночь (1000 мг в день).
Поддерживающая доза составляет 400 мг на ночь.
- Ø Выпускается в таблетках по 200 и 400 мг, ампулах по 200 мг/2 мл.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- Ø **Ранитидин** (зантак, раниберл, ранисан, гистак, улькодин)
применяется в лечебной дозе 150 мг 2 раза в день (утром и вечером) или 300 мг на ночь. Поддерживающая доза – 150 мг на ночь.
- Ø Выпускается в таблетках по 150 и 300 мг, ампулах по 50 мг/2 мл.

БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- ∅ **Фамотидин** (гастросидин, квамател, лецедил, ульфамид) назначается по 20 мг 2 раза в день или по 40 мг перед сном. Поддерживающая доза – 20 мг на ночь.
- ∅ Выпускается в таблетках по 20 и 40 мг, ампулах по 20 мг.

Rp: Famotidini 0,04

D. t.d.N. 20 in tab.

**S. По 1 таблетке 1 раз в день на
НОЧЬ.**

#

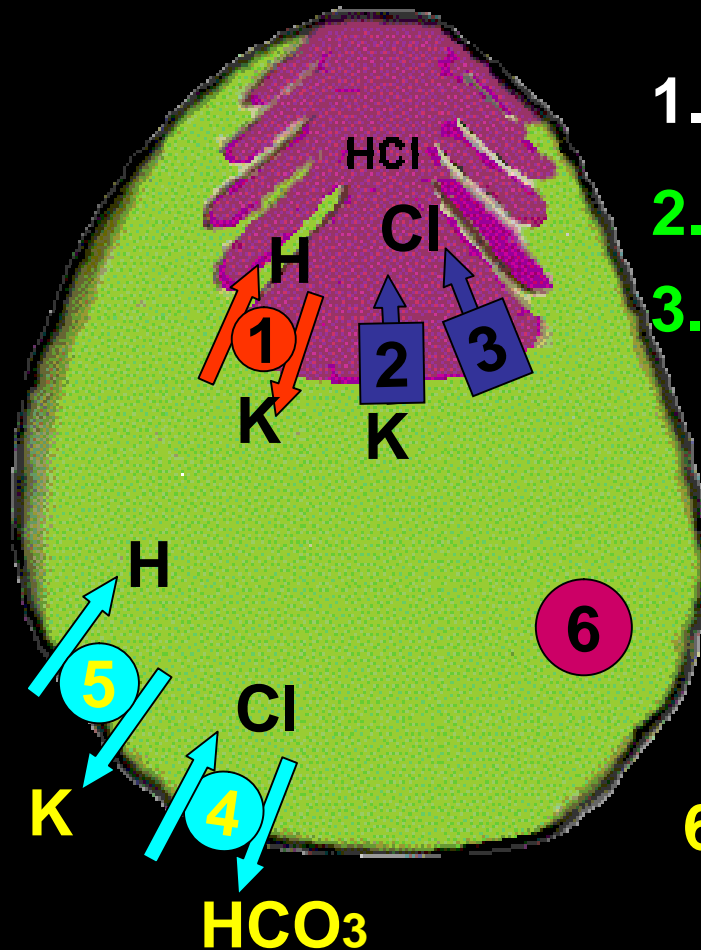
Rp: Ranitidini 0,15

D. t.d.N. 30 in tab.

S. По 1 таблетке 2 раз в день.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Транспортные системы, обеспечивающие секрецию HCl париетальными клетками



Апикальная мембрана

1. H,K-насос – обмен $K_{нар}$ на $H_{вн}$
2. K-канал – выход K из клетки
3. Cl-канал – выход Cl из клетки

Базолатеральная мембрана

4. HCO_3^-/Cl^- - обменник
5. K/H - обменник

Цитоплазма

6. Карбоангидраза:
 $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) занимают центральное место среди противоязвенных лекарственных средств.

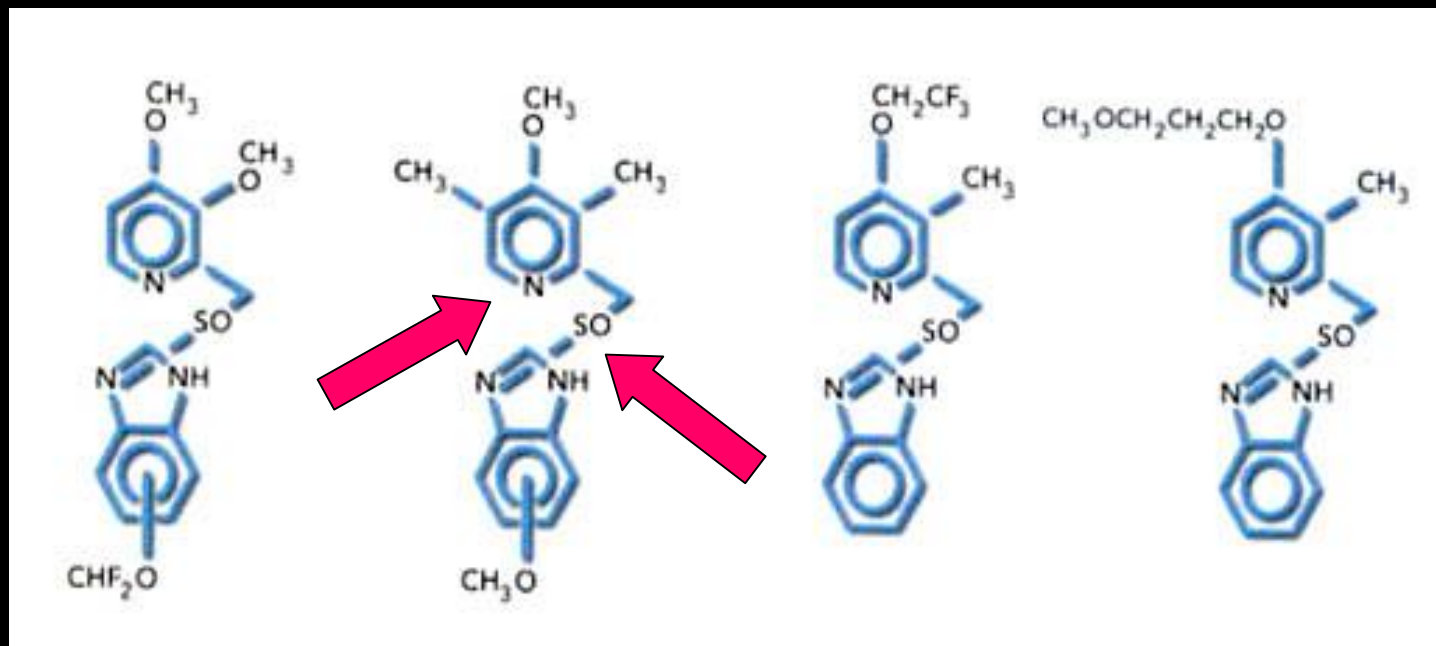
- ∅ Это связано, во-первых, с тем, что по антисекреторной активности, а, следовательно – и по клинической эффективности, они значительно превосходят другие препараты.
- ∅ Во-вторых, ИПН создают благоприятную среду для антигеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем, они включаются в качестве неотъемлемого компонента в большинство схем эрадикации пилорического геликобактера.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

∅ Из препаратов этой группы в клинике в настоящее время используются **омепразол**, а также **пантопразол**, **рабепразол (париет)**, **лансопразол**, **эзомепразол (нексиум)**.



Семейство необратимых ингибиторов Н,К-АТФазы



Пантопразол

Омепразол

Лансопразол

Рабепразол

Эзомепразол

pK

3,0

4,0

4,0

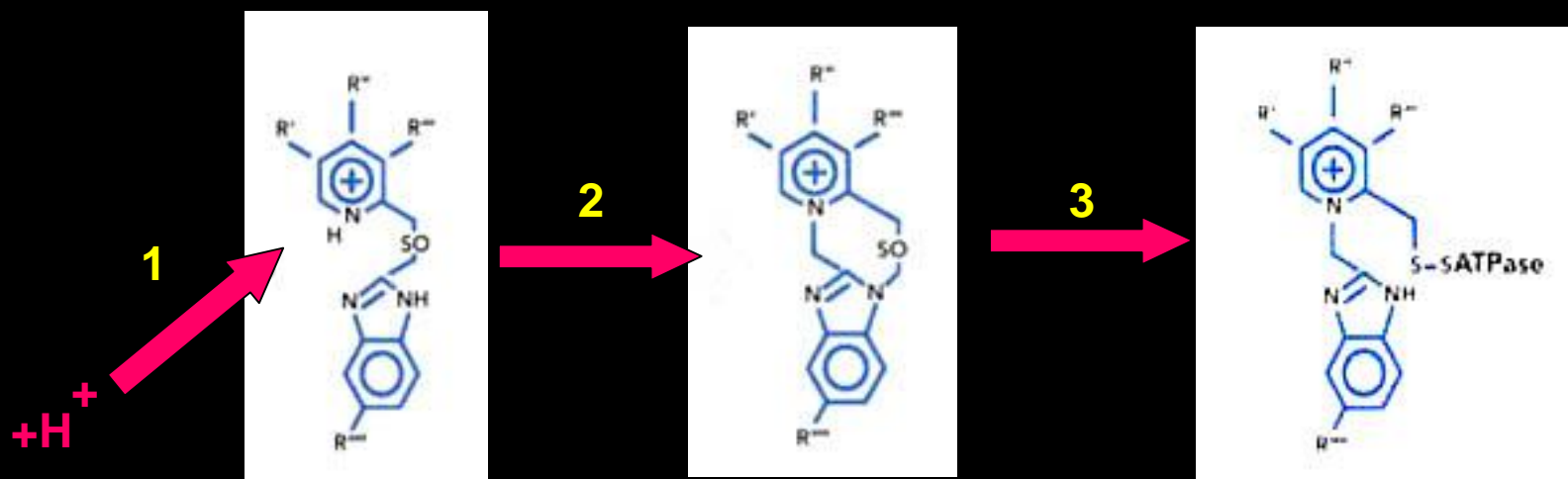
4,9

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Фармакодинамика

- Ø ИПН исходно не обладают биологической активностью, но, являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, трансформируются в активную форму - циклический сульфенамид, который селективно взаимодействует (образует ковалентную связь) с цистеином H^+ - K^+ - АТФазы .
- Ø Ингибируя H^+ - K^+ - АТФазу париетальных клеток, нарушают перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка и блокируют конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты.

Механизм действия необратимых ингибиторов (активация в кислой среде)



1. Протонирование

2. Циклизация

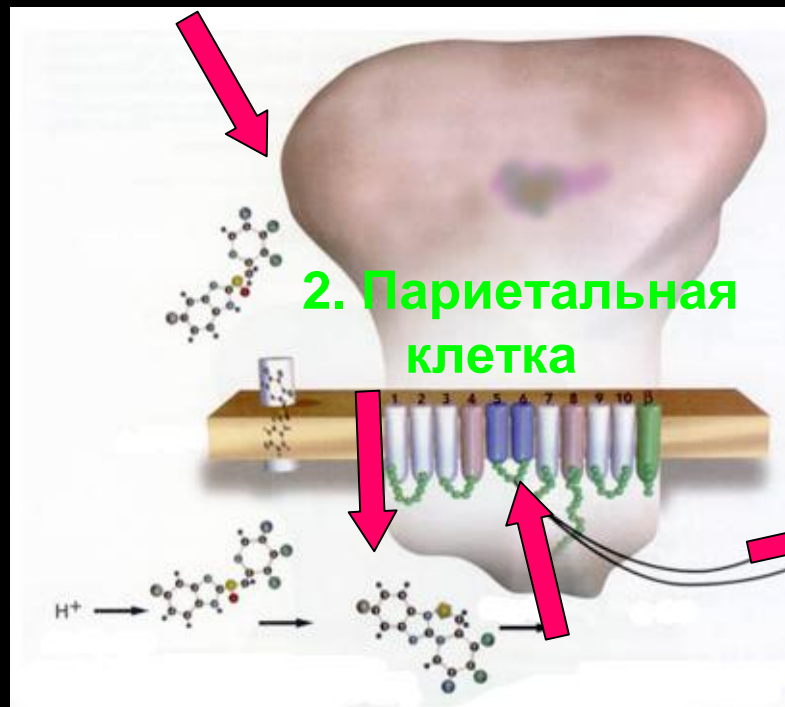
3. Ковалентное
связывание
с насосом
(необратимо)

Действие ИПП длится до тех пор, пока молекула протонной помпы не элиминируется.

Время полужизни H,K-АТФазы человека около 40 ч

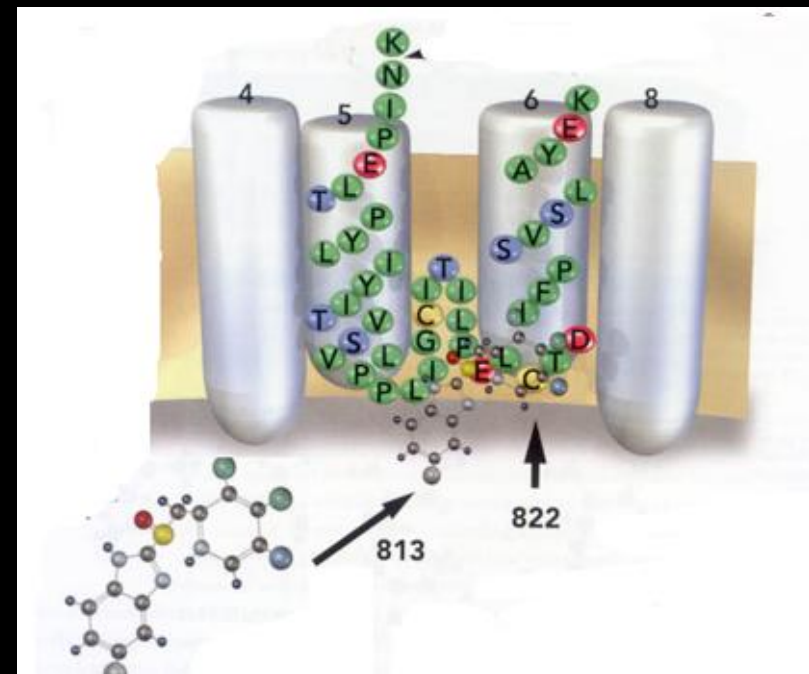
Действие необратимых ингибиторов на Н,К-насос (взаимодействие с остатками цистеина Н,К-АТФазы)

1. кровь



2. Parietal cell

3. секреторные каналцы (кислотная активация)



4. Взаимодействие с остатками цистеина

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Фармакодинамика

- Ø Обладают антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori* (нарушают работу H^+ - K^+ - АТФазы у геликобактера, чем обуславливает их бактериостатический эффект) и способствует проявлению антигеликобактерного эффекта других препаратов.
- Ø Обладают цитопротекторным действием.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Фармакокинетика

- ∅ 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 или в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые следует проглатывать не разжевывая.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Фармакокинетика

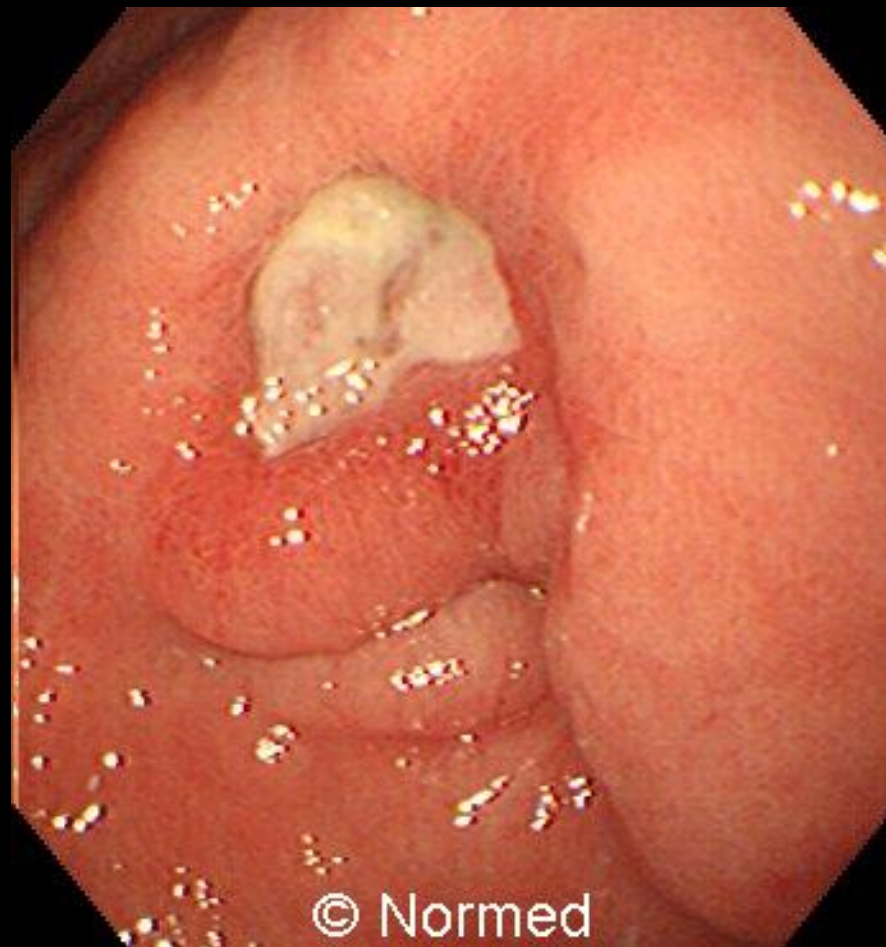
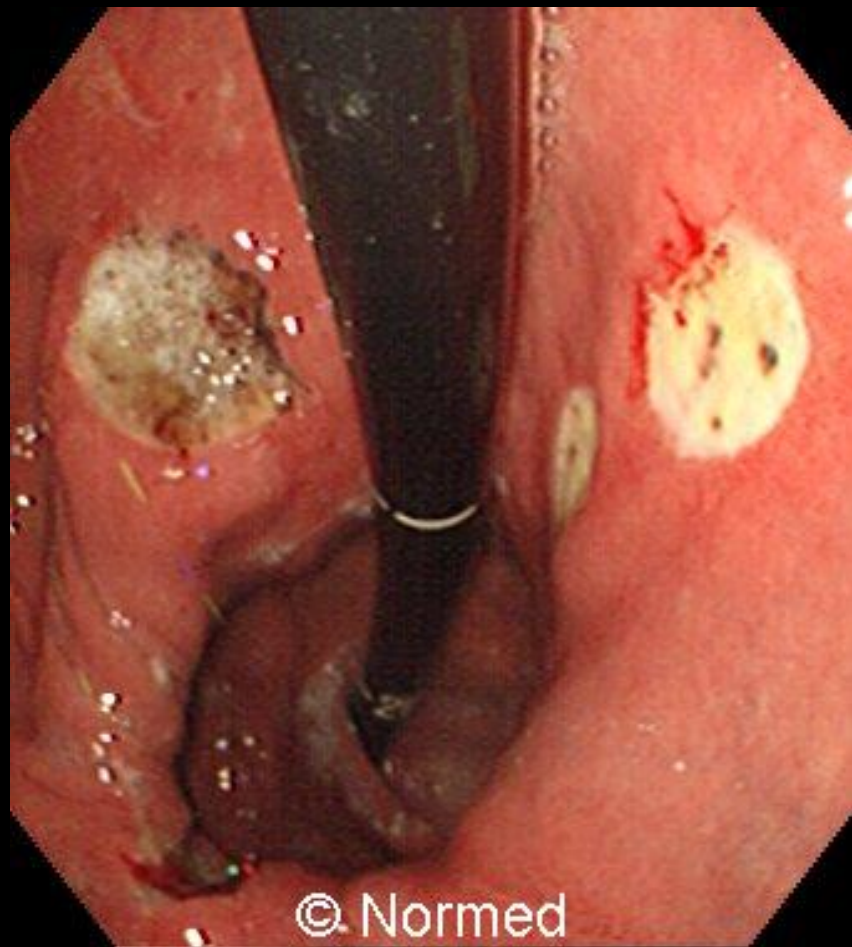
- ∅ **Биодоступность** омепразола в такой лекарственной форме составляет около 65%.
- ∅ Препараты довольно быстро **метаболизируются** в печени, экскретируются через почки (омепразол, пантопразол, рабепразол – 90%).
- ∅ **Период полувыведения** омепразола и рабепразола – 60 минут, пантопразола – 80-90 минут, лансопразола – 90-120 минут. При заболеваниях печени и почек эти величины существенно не изменяются.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Клиническая эффективность и показания к применению:

- ∅ гастродуоденальные язвы, резистентные к терапии H₂-блокаторами;
- ∅ труднозаживающиеся язвы, которые чаще локализируются в желудке;
- ∅ противорецидивная терапия язвенной болезни, для лечения язвенных поражений, вызванных приемом НПВП;
- ∅ гастроэзофагеальный рефлюкс;
- ∅ схемы антигеликобактерной терапии в комбинации с антибиотиками.
Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 7 дней.

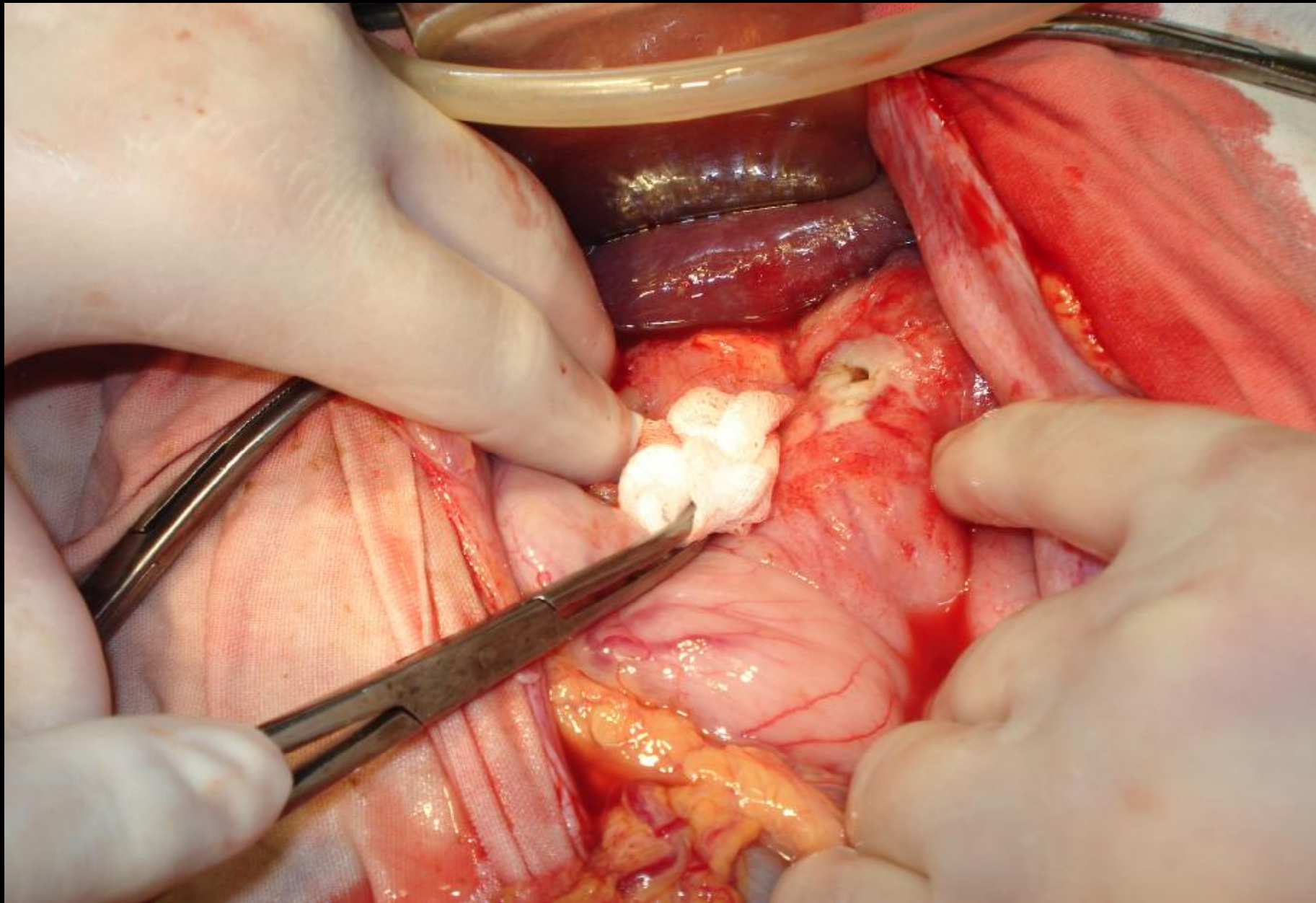
Гастродуоденальные язвы



Синдром Меллори-Вейса



Перфоративная язва 12-перстной кишки



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

РАБЕПРАЗОЛ (RABEPRAZOLUM)

- ∅ Рабепразол 10 мг 2 раза в день, 20 мг 1 раз в день и омепразол 20 мг 1 раз в день равноэффективны при ГЭРБ^В.
- ∅ Рабепразол 20 мг и омепразол 20 мг 1 раз в день равноэффективны по частоте заживления язв желудка через 3 и 6 нед и дуоденальных язв через 2 и 4 нед лечения ^В.
- ∅ Рабепразол 20 мг 1 раз в сутки и омепразол 20 мг 1 раз в сутки равноэффективны в комбинации с амоксициллином в 2-недельной антигеликобактерной терапии у больных с генетическим полиморфизмом CYP 2C19. Курение значительно снижает эффективность двойной антигеликобактерной терапии ^В.

42 КИ с 1997 г.

*Лекарственные средства, под ред.
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2005*

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

побочные эффекты

- ∅ *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* парестезия, сонливость, бессонница, головокружение, обратимая спутанность сознания, тревожность, возбуждение, депрессия, галлюцинации (преимущественно у тяжело больных пациентов).
- ∅ *Со стороны эндокринной системы:* гинекомастия.
- ∅ *Со стороны пищеварительной системы:* стоматит, желудочно-кишечный кандидоз; повышение активности ферментов печени, энцефалопатия у пациентов с длительными тяжелыми заболеваниями печени, гепатит с (или без) желтухой, печеночная недостаточность.
- ∅ *Со стороны системы кроветворения:* лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

побочные эффекты

- ∅ *Со стороны костно-мышечной системы:* боли в суставах, мышечная слабость и миалгия.
- ∅ *Дерматологические реакции:* сыпь, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некроз, алопеция.
- ∅ *Аллергические реакции:* ангионевротический отек, лихорадка, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.
- ∅ *Прочие:* общая слабость, повышение потоотделения, периферические отеки, расплывчатость зрения, изменения вкуса и гипонатриемия.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Лекарственные взаимодействия

- Ø Омепразол умеренно ингибирует цитохром Р-450 в печени и, вследствие этого, замедляет элиминацию некоторых лекарственных препаратов – диазепам, варфарина, фенитоина. В то же время, метаболизм кофеина, теофиллина, пропранолола, хинидина при этом не нарушается.
- Ø Ингибиторы протонной помпы целесообразно комбинировать с антацидами, что приводит к уменьшению распада ИПП.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Противопоказания.

- ∅ **Беременность, лактация,**
- ∅ **Повышенная чувствительность к препарату (омепразол, рабепразол).**
- ∅ **В связи с отсутствием достаточного опыта омепразол и рабепразол не следует назначать детям.**

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Дозировка и формы выпуска препаратов

- ∅ **Омепразол** (омепрол, омез, ромесек, улзол) назначается обычно внутрь в дозе 20 мг 1 раз в день натощак.
- ∅ Выпускается в капсулах по 10 и 20 мг, во флаконах по 42,6 мг омепразола натрия.



Цитопротекторы

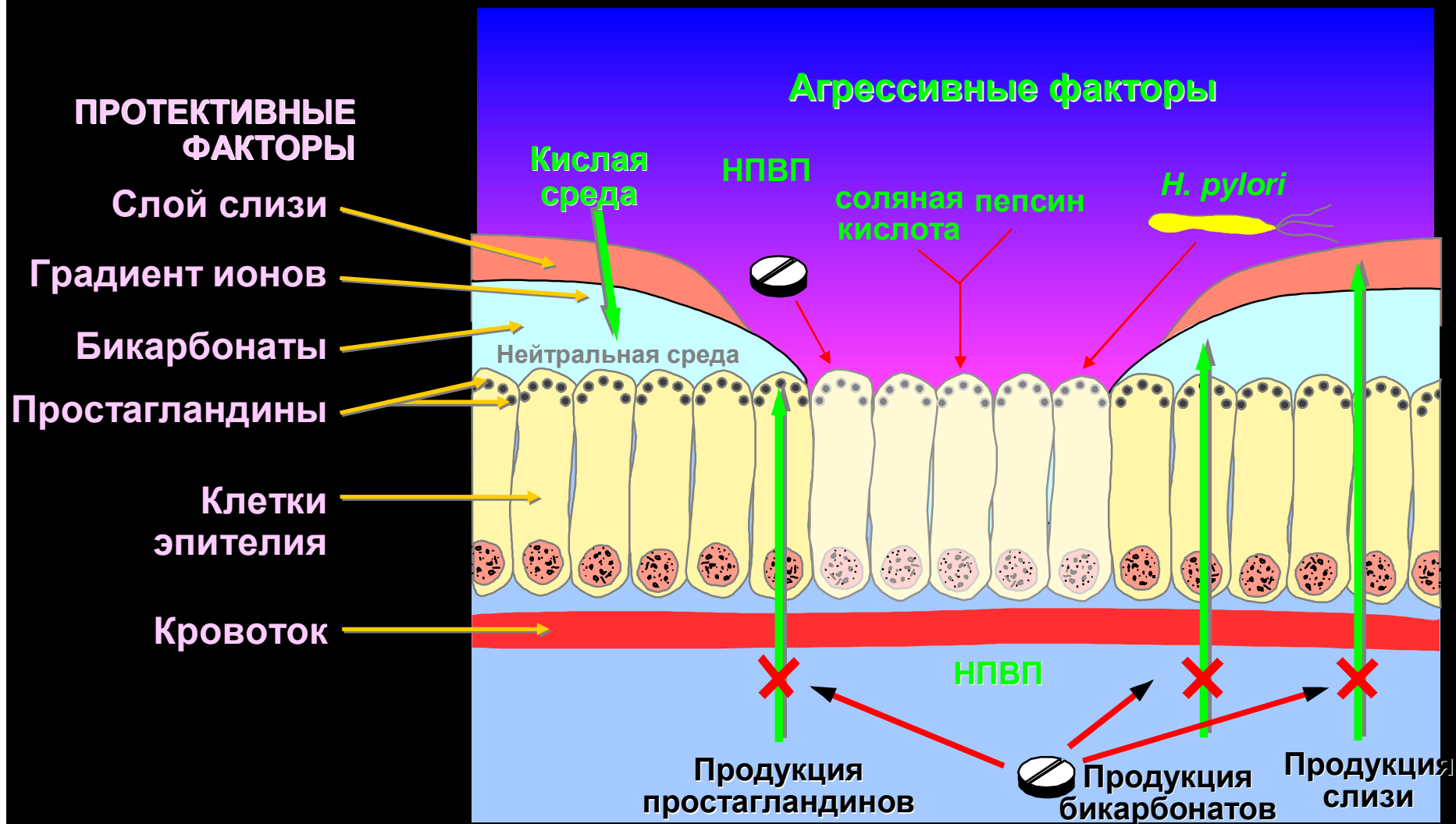
Цитопротекторы

- ✓ Стабилизируют защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ за счет снижения факторов агрессии и/или повышения факторов защиты
- ✓ Способствуют заживлению эрозий и язв с формированием качественного рубца

ОСНОВНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

- ∅ Препараты висмута;
- ∅ *Висмута трикалия дицитрат;*
- ∅ Сукральфат;
- ∅ Мизопростол.

Кислотный фактор в желудке играет важную роль в развитии НПВП-ассоциированных поражений слизистой оболочки



Препараты висмута

Гастропротективное действие

Местное защитное действие

- Снижает активность пепсина
- Связывает соли желчных кислот
- Образует защитную пленку, закрывающую язву и эрозию от воздействия агрессивных факторов

Местное цитопротективное действие

Стимулирует образование простагландинов

Усиливает секрецию слизи и бикарбонатов

Улучшает микроциркуляцию

Аккумулирует эпидермальный фактор роста

Стимулирует регенерацию

Антимикробное действие

- Ингибирует адгезию *H. pylori* на эпителиальных клетках
- Нарушает целостность клеточной оболочки *H. pylori*

Препараты висмута побочные эффекты

При длительном приеме высоких доз препарата возможно появление диареи, энцефалопатии.

Препараты висмута

Ø Алцид (висмута субнитрат, натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, алюминия гидроксид)

Ø Алцид-Б (висмута нитрат основной, натрия карбонат основной, алюминия гидроксид, экстракты солодки, ромашки, кора крушины, плоды кориандра и фенхеля)

Ø Викалин (висмута нитрат основной, магния карбонат основной, натрия гидрокарбонат, корневище аира, кора крушины, рутин, келлин).

Ø Викаир (Ротер) (висмута нитрат основной, магния карбонат основной, натрия гидрокарбонат, корневище аира, кора крушины)

СУКРАЛЬФАТ

- ∅ Растворяется в кислой среде, трансформируется в полианион с множеством свободных отрицательных зарядов, которые образуют прочные связи с положительными радикалами белковоподобным эксудатом (альбумин, фибриноген) слизистой оболочки образует клейкую полимерную пастообразную массу - формирует защитную пленку.
- ∅ Повышает синтез P_g,
- ∅ Снижает активность пепсина и связывает соли желчных кислот.

СУКРАЛЬФАТ

Побочные эффекты.

∅ Запоры, диарея, тошнота, сухость во рту,

∅ гастралгия,

∅ боль в области поясницы,

∅ сонливость,

∅ головокружение,

∅ головная боль,

∅ кожный зуд, сыпь, крапивница.

СУКРАЛЬФАТ

Показания.

- ∅ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение),
- ∅ Симптоматические язвы,
- ∅ Стрессовые язвы ЖКТ,
- ∅ НПВП-гастропатия;
- ∅ Гиперацидный гастрит,
- ∅ Рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, гастродуоденит,
- ∅ Изжога.



Что лучше и почему?

Свойство	Препараты		
	Де-нол	Сукральфат	Мизопростол
Секреция слизи и бикарбонатов	+	-	-
Синтез простагландинов	+	+	+
Инактивация пепсина	+	+	-
Повышение содержания эпидермального фактора роста (EGF)	+	-	-
Антигеликобактерное действие	+	-	-
Увеличение кровотока в слизистой	+	-	+

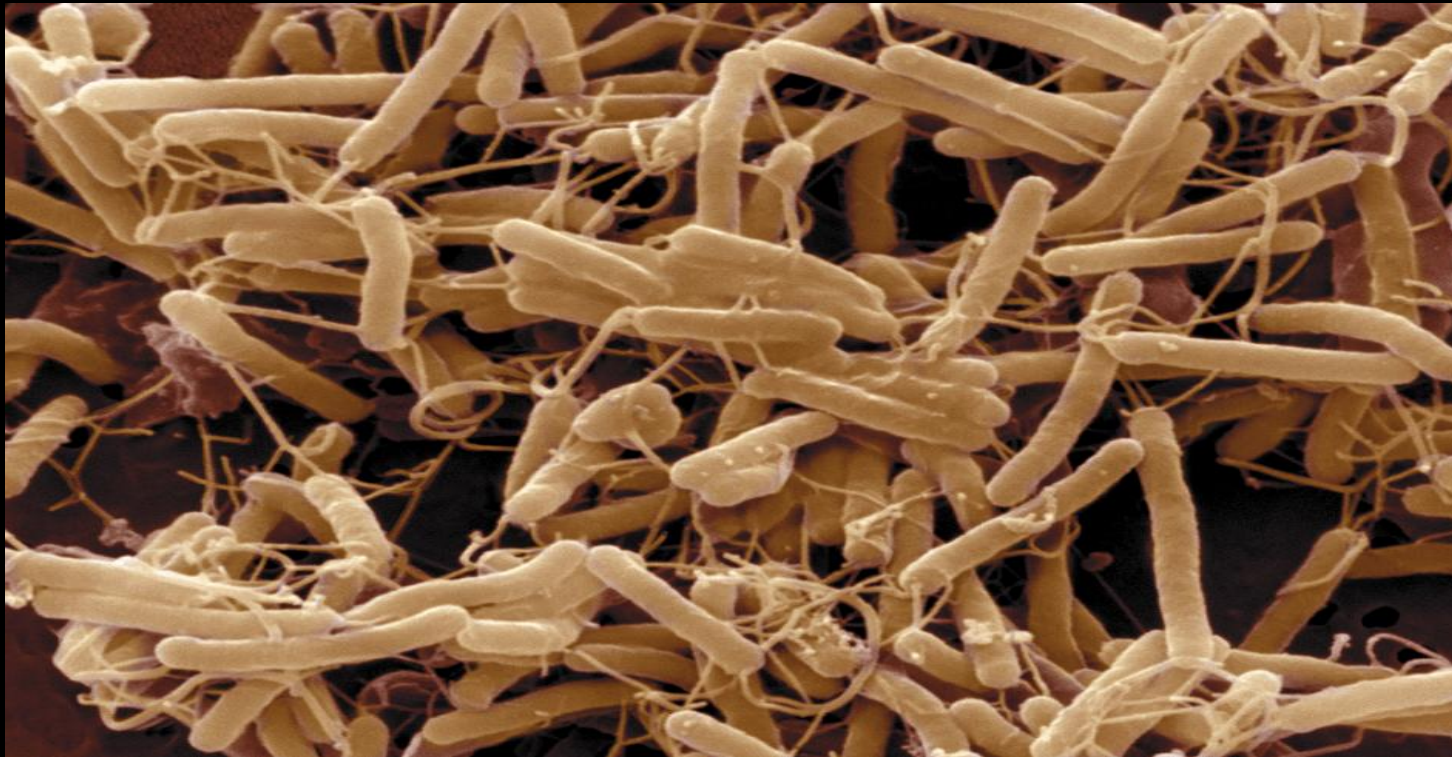
Яковенко А.П., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. «Цитопротекция в терапии заболеваний желудка». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №2, 2006

Оптимальный подход к выбору цитопротекторов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Заболевания ЖКТ	Препараты		
	Де-нол	Сукральфат	Мизопростол
Язвенная болезнь желудка и ДПК (Hr+)	+	-	-
Хронический гастрит (Hr+)	+	-	-
Стрессовые язвы	+	+	-
Инфекционные диареи	+	-	-
Гастропатии, обусловленные приемом:			
- НПВП	+	-	+
- Алкоголя	+	+	-

Helicobacter pylori

грамотрицательные неспорообразующие аэрофильные бактерии спиралевидной формы



толщина
0,5-1,0 мкм

длина
2,5-3,5 мкм

2-6
мономерных
жгутиков

благоприятные условия
для жизни бактерий:

температура 37° С

влажность 98%

уровень рН-среды 4,0-6,0

ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ

больной человек

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ

фекально-оральный, орально-оральный
ятрогенный



АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*)

Helicobacter pylori

- Ø **Спиралевидная грамотрицательная бактерия,**
- Ø **обнаруживаемая на поверхности антральной слизистой оболочки в области межклеточных соединений и шеек желез под слоем покровной слизи.**
- Ø **Микроб может выделять муциназу, при этом слизь становится менее вязкой, теряет свои защитные свойства.**
- Ø **Вырабатывает также фермент уреазу, расщепляющий мочевины, в результате чего образующееся облачко аммиака защищает микроб от бактерицидного действия соляной кислоты.**

Исторические этапы лечения инфекции *H.pylori*

Эрадикационная терапия



1983 г. - идентификация *H.pylori*, доказана роль в развитии хр. гастрита

1994 г. – Национальным институтом здоровья США впервые приняты рекомендации по лечению *H.pylori*-ассоциированной ЯБ

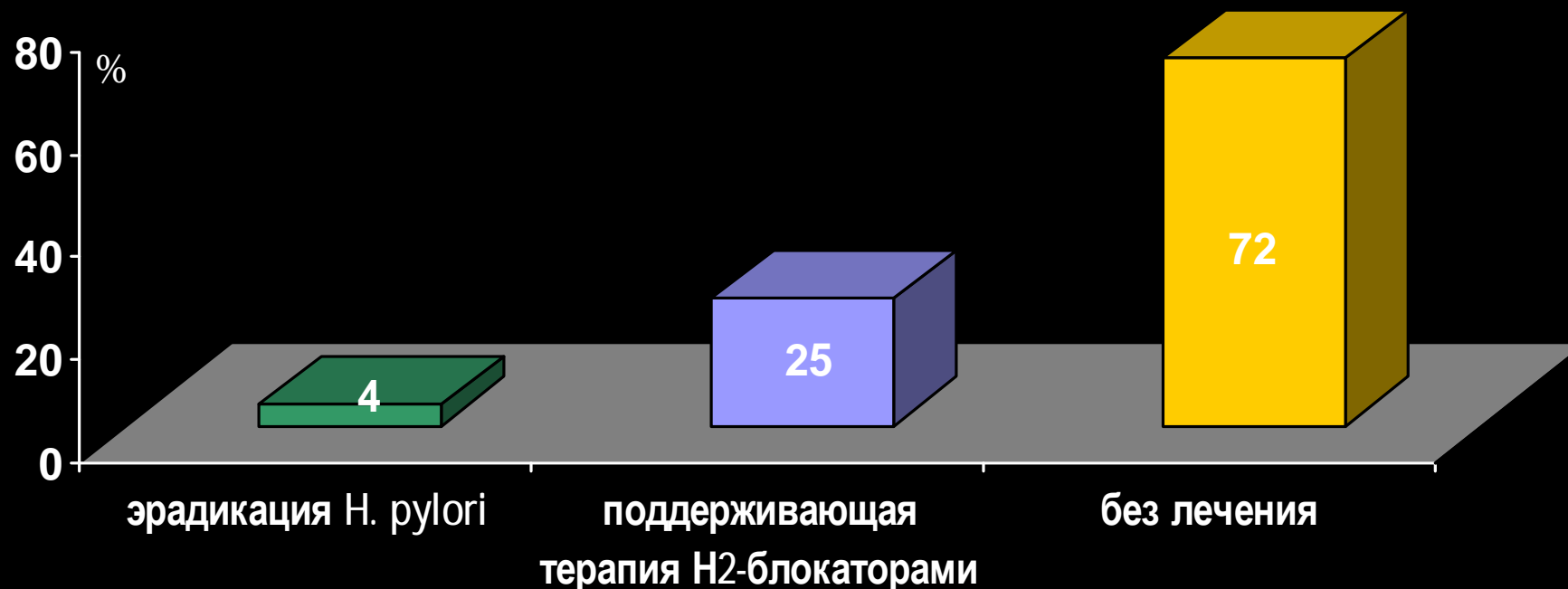
1996 г. - I Маастрихтское соглашение - принятие рекомендаций по диагностике и лечению *H.pylori*

2000 г. - II Маастрихтское соглашение

2005 г. - III Маастрихтское соглашение

Рецидив язвенной болезни и Helicobacter pylori

Без проведения соответствующей терапии у большинства пациентов рецидив заболевания наблюдается уже в течение первого года.



Эрадикационная терапия первой линии

1 вариант (7 дней):

ИПН + Кларитромицин + Амоксициллин (или Метронидазол)

2 вариант (10 дней):

Де-Нол + Амоксициллин + Кларитромицин

3 вариант (10 дней):

ИПН + Де-Нол + Амоксициллин

4 вариант (10 дней):

ИПН + Де-Нол + Тетрациклин + Метронидазол



Применение схем с кларитромицином при наличии указаний на прием препарата в анамнезе не рекомендуется.

Chey W.D., Wong B.C. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808–1825

АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*)

Метронидазол

- ❌ Препарат является «пролекарством».
- ❌ Противомикробное действие оказывает его метаболит, образующийся в микроорганизме за счет восстановления нитрогруппы препарата под влиянием железисто-серного комплекса ферредоксина (аналог флавопротеинов в бактериальных и протозойных клетках).
- ❌ Восстановленный метаболит взаимодействует с различными макромолекулами клетки микроба, включая ДНК, белки, фосфолипиды мембран, что вызывает бактерицидный эффект.
- ❌ Сочетание с амоксициллином уменьшает риск развития резистентности к метронидазолу.
- ❌ Метронидазол обладает сенсibiliзирующим эффектом в отношении этанола, вызывая нечто вроде алкогольной антабусной реакции (тошнота, рвота, головная боль), поэтому следует воздерживаться от приема алкогольных напитков при приеме метронидазола.

АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*)

Амоксициллин

- ∅ Относится к полусинтетическим пенициллинам семейства аминопенициллинов.
- ∅ Обладает кислотоустойчивостью, бактерицидным эффектом, чувствительностью к пенициллиназе.
- ∅ Нарушает синтез клеточной стенки бактерий.
- ∅ Препарат связывается со специфическим рецептором (пенициллинсвязывающим протеином), вследствие чего происходит нарушение процесса транспептидирования (фермент транспептидаза) и синтеза протеогликана.
- ∅ В результате активируются аутолитические ферменты (гидролазы) клеточной стенки, что ведет к ее повреждению и гибели бактерий.
- ∅ То есть оказывает бактерицидный эффект.

АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*)

Кларитромицин

- ∅ Полусинтетический антибиотик - макролид.
- ∅ Оказывает бактериостатический и бактерицидный эффект.
- ∅ Нарушает синтез белков бактерий за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом.

АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*)

Тетрациклин, доксициклин

- Ø Оказывают бактериостатический эффект за счет нарушения синтеза белков.
- Ø Препараты связывается с рецептором на 30S-субъединице рибосом.