



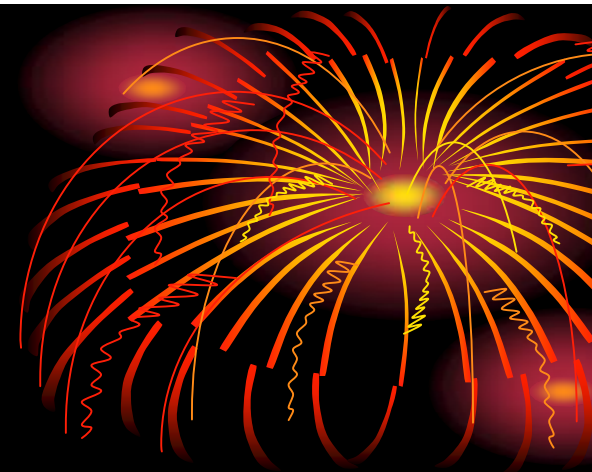
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Лекция 1.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ
ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

Хабаровск, 2016

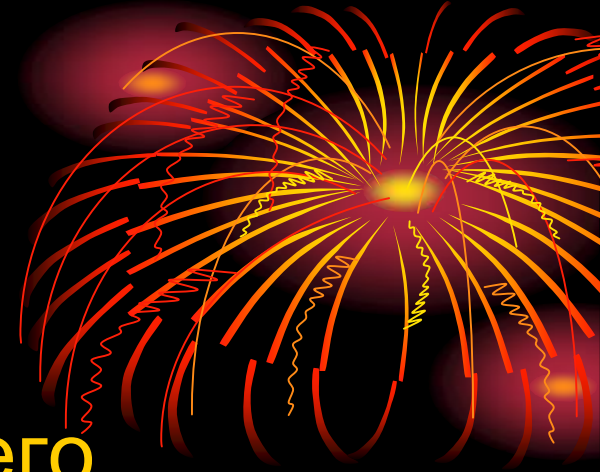
Венная болезнь или пептическая язва
это сложный патологический процесс, в
основе которого лежит воспаление
слизистой оболочки гастродуоденальной
зоны, в подавляющем большинстве случаев
функционального происхождения, с
формированием локального повреждения
слизистой оболочки верхних отделов
пищеварительного канала, как ответ на нарушение
«утреннего баланса местных факторов
«стресса» и «защиты»



Актуальность проблемы

Лечение язвенной болезни 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.

Факторы риска развития ЯБ:

мужской пол;

группа крови 0 (I);

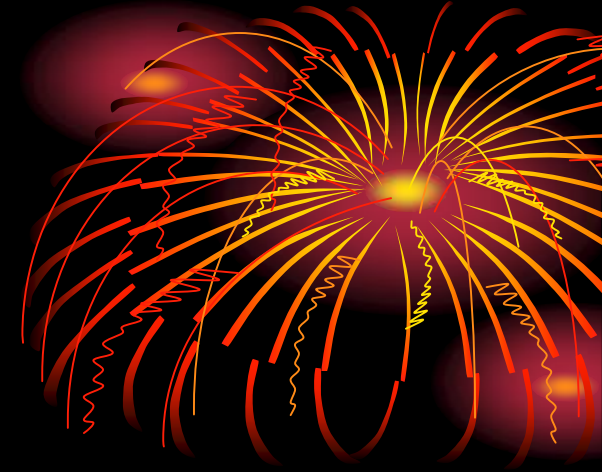
низкая кислотообразующая функция желудка;

стресс;

гипертония.



Факторы агрессии и защиты в формировании язвенного дефекта



Факторы агрессии

Эндогенные	Экзогенные
HCl	Крепкие алкогольные напитки
Желчные кислоты, изолецитин (при рефлюксе)	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП)
Гастрин	<i>Helicobacter pylori</i>



Повышение уровня факторов агрессии



Повреждение локализуется, как правило, в пилородуоденальной зоне



Гастродуоденальная язва

Факторы защиты

- PGI₂ (обеспечение адекватного кровотока).
- PGE₂ (регуляция защиты слизистой оболочки).
- Слой слизи.
- Бикарбонаты.
- Сурфактантоподобные вещества с гидрофобными свойствами.

Факторы, способствующие репарации (миграция эпителиальных клеток; регенерация, пролиферация и дифференцировка клеток из желудочных желез в функционально активные клетки)



Снижение уровня факторов защиты



Повреждение локализуется обычно в теле, реже дне желудка



Гастродуоденальная язва

Этиология

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

При этом происходит не только нарушение соотношения главных компонентов желудочного сока, но и изменение фаз желудочной секреции. Как правило, у больных с ЯБ в наибольшей степени нарушается базальная секреция, максимум ее повышения отмечается с 0 до 4 ч.



Главные компоненты желудочного сока

Компонент	Источник	Функция
Пепсин	Париеальные клетки	Обеспечение кислой среды. Превращение пепсиногена в пепсин
Пепсиноген	Главные клетки	Неактивная форма пепсина
Пепсиноген	Пепсиноген	Расщепление всех видов белков

Фазы желудочной секреции

1. Базальная.

2. Стимулированная.

2.1. Цефалическая

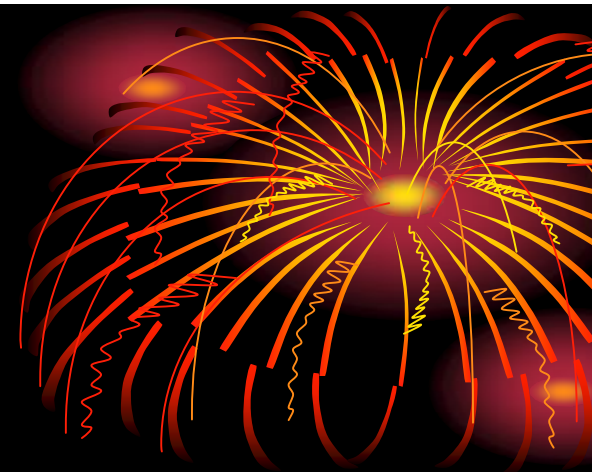
(мозговая, нейрорефлекторная).

2.2. Желудочная

(нейрогуморальная).

2.3. Кишечная.

Терапия ЯБ



ü В комплексе лечебных мероприятий (хирургических, терапевтических, профилактических) одно из ведущих мест принадлежит **фармакотерапии ЯБ**, включающей применение базисных противоязвенных препаратов в сочетании с эрадикационной антихеликобактерной терапией (АХТ), а также вспомогательных препаратов.

Классификация препаратов лечения язвенной болезни

Базисные препараты

преимущественно действующие на факторы агрессии)

Антацидные препараты.

Антисекреторные препараты.

H₂-гистаминоблокаторы (Н₂-ГБ).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Селективные М1-агонисты (М1-АБ).

Препараты разных групп.

II. Вспомогательные препараты (преимущественно действующие на факторы защиты)

1. Гастропротекторы.

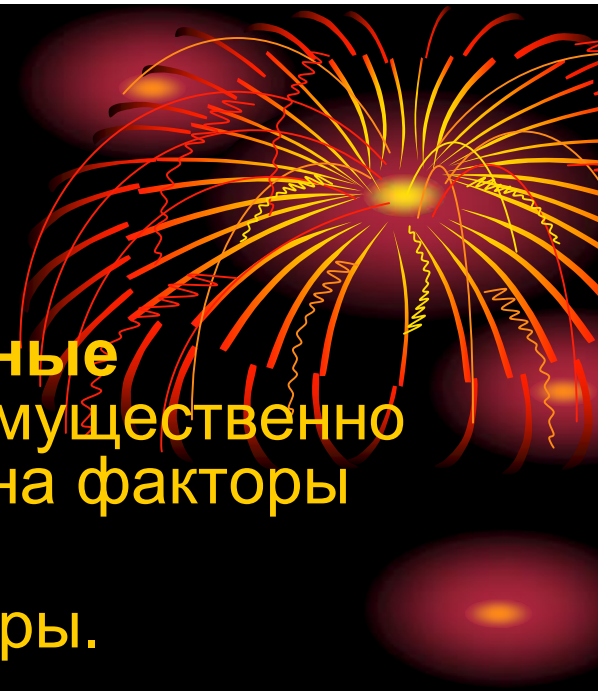
2. Тканенеспецифические стимуляторы регенерации.

III. Антихеликобактерные препараты

1. Антибиотики.

2. Синтетические противомикробные средства.

3. Антисекреторные препараты.



Основные цели фармакотерапии язвенной болезни

Ликвидация симптомов обострения заболевания (оптимально в течение до 3-4 дней).

Достижение быстрого заживления язвенного дефекта (желательно в течение 14-28 дней).

Предотвращение рецидивов заболевания (с помощью АХТ, снижающей частоту рецидивов на протяжении года в 10-15 раз).

Считается, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки заживают в 100% случаев, если интрагастральный pH удается поддерживать на уровне выше 3,0 в течение около 18 ч в сутки.

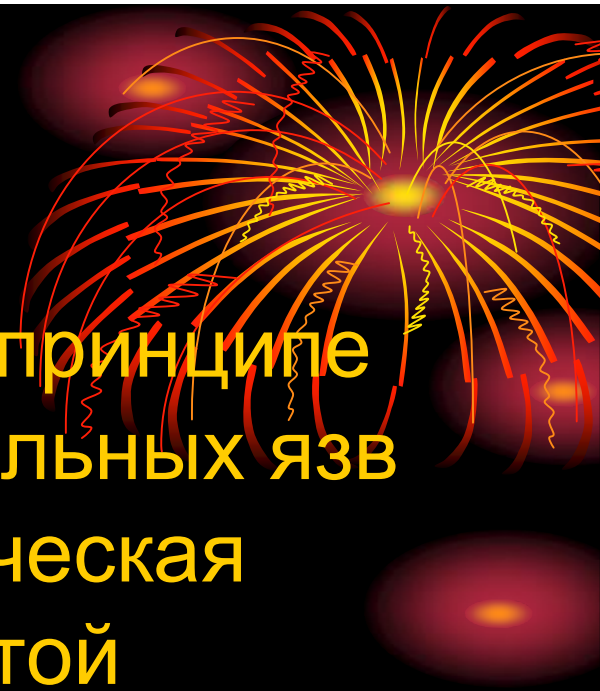
Для заживления язвенного дефекта при рефлюкс-эзофагите оптимальным является значение pH >4,0. Эрадикация НР успешна при значениях интрагастрального pH >5,0 (создаются худшие условия для бактерии и лучшие для реализации эффекта антибиотиков).



Лечение ЯБ

желудка и двенадцатиперстной кишки в принципе однотипно, но в отношении медиагастральных язв должна всегда присутствовать онкологическая осторожность, так как язвы именно этой локализации наиболее часто малигнизируются.

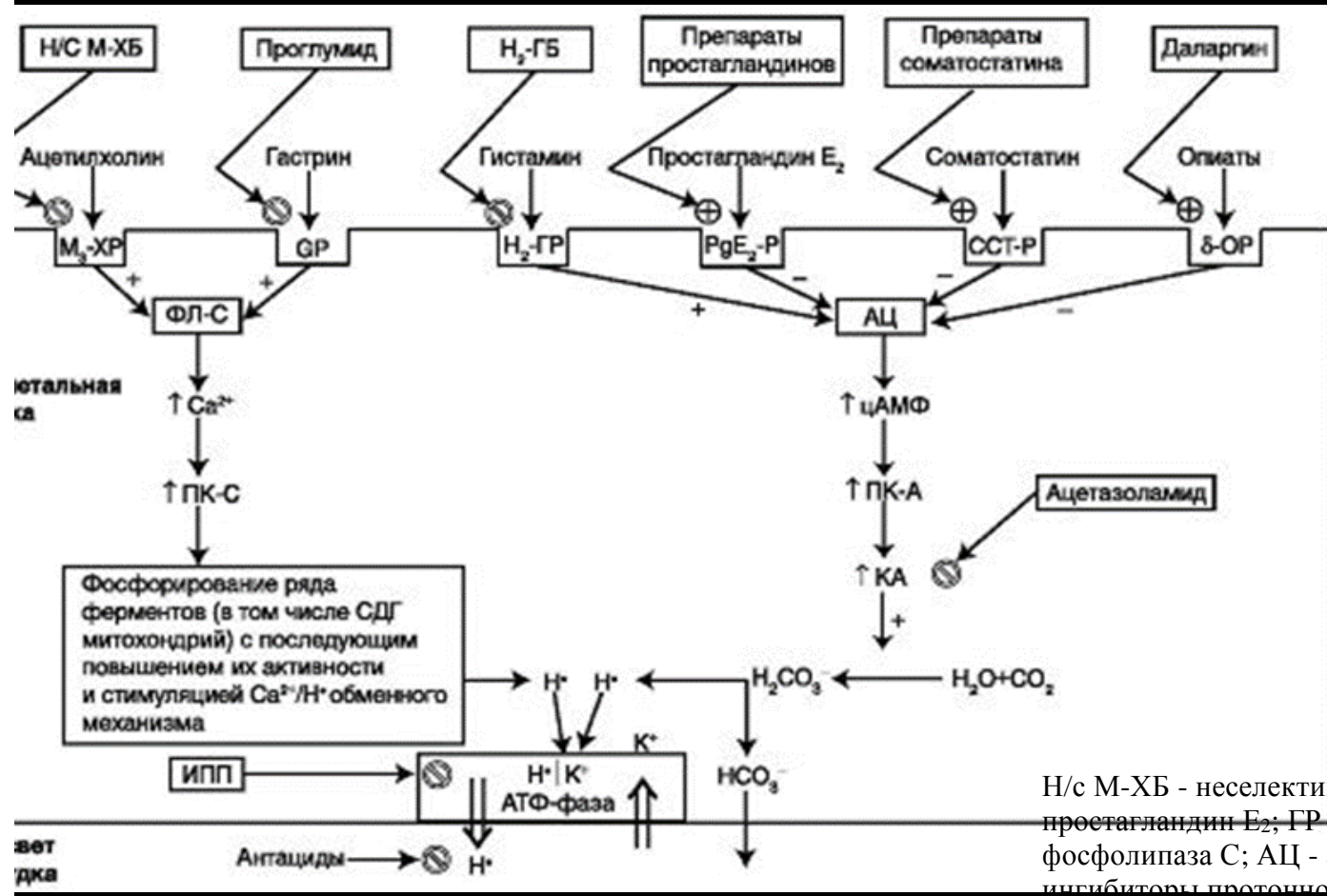
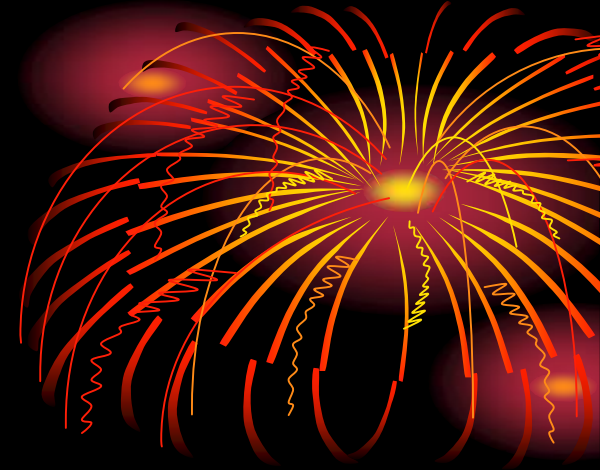
Чем больше тяжесть течения ЯБ, тем более мощные антисекреторные препараты должны быть назначены, так как имеется прямая зависимость между степенью подавления секреции и скоростью рубцевания язв.



Сравнительная активность некоторых групп препаратов, используемых для лечения язвенной болезни

группа препаратов	Снижение кислотности желудочного сока, %
антациды (в терапевтических дозах)	25-50
неселективные М-холиноблокаторы (в терапевтических дозах)	25-50
селективные М-холиноблокаторы	50-60
H ₂ -гистаминоблокаторы	~ 80
гЕ (высокие дозы)	~ 80
ингибиторы протонной помпы	До 100
астропротекторы (пленкообразующие)	Не влияют

Точки приложения антисекреторных и антацидных препаратов



Н/с М-ХБ - неселективный блокатор мускариновых рецепторов; простагландин E₂; ГР - гастрин; ФЛ-С - фосфолипаза С; АЦ - аденилатциклаза; ИПП - ингибиторы протонной помпы; Антациды - ингибиторы H⁺ секреции.

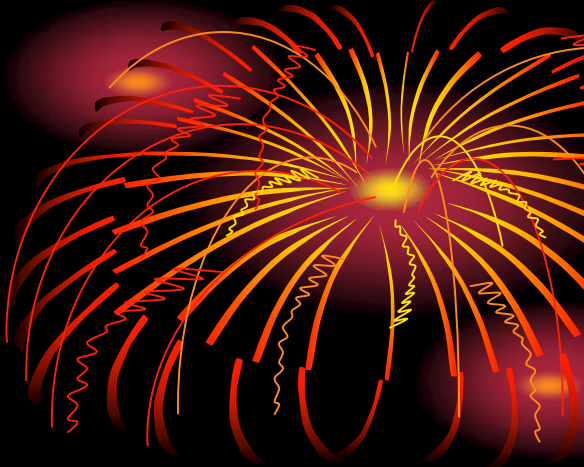
Критерии эффективности проводимой противоязвенной терапии

**Эндоскопические критерии (частота и скорость
заживления).**

Наличие болевого синдрома и его выраженность.

**Потреба в дополнительных противоязвенных
препаратах (например, частота применения
антацидов).**





**Препараты, обладающие
антисекреторной активностью**

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Антацидные препараты



**Резорбирующиеся
всасывающиеся):**

Натрия гидрокарбонат
(NaHCO_3).

Кальция карбонат осажденный
(CaCO_3) - Кальцимакс.

**Нерезорбирующиеся
(невсасывающиеся):**

Монопрепараты:

• Алюминия гидроокись,
 $\text{Al}(\text{OH})_3$

• Алюминия фосфат
($\text{Al}_2(\text{PO}_4)_3$) – Фосфалюгель

• Магния окись (MgO).

• Магния гидроокись
($\text{Mg}(\text{OH})_2$)

• Магния карбонат основной
($\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{MgCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Антацидные препараты

Комбинированные:

Алюминия гидроксид + магния гидроксид:

Алукс (алюминия гидроксид, магния гидроксид).

Магель (алюминия гидроксид, магния гидроксид, D-сорбитол).

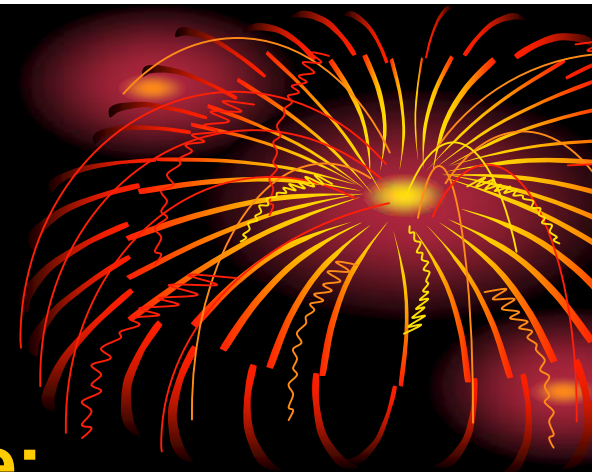
Магель-А (алюминия гидроксид, магния гидроксид, D-сорбитол, бензокаин).

Алюминия гидроксид + магния гидроксид + магния карбонат.

Алустал (алюминия гидроксид, магния гидроксид, магния карбонат).

Магния карбонат + кальция карбонат:

Алунит (магния карбонат основной, кальция карбонат осажженный).



Смешанные:

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

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

Антацидный эффект

Влияющийся основным для препаратов данной группы, может рассматриваться либо как **кислотонейтрализующий** (если 1 молекула антацида нейтрализует 1 молекулу HCl), либо как **кислотопоглощающий** (если 1 молекула антацида нейтрализует более 1 молекулы HCl).

Все препараты данной группы нейтрализуют только уже выделенную HCl, не влияя на ее секрецию.

Кислотонейтрализующая активность (КНА) антацидов выражается в миллиэквивалентах (мэкв), что эквивалентно количеству 1N соляной кислоты, которое титруется до pH 3,5 определенной дозой препарата в установленное время (обычно 10-15 мин).

Оптимальной для антацидов является КНА ~200 мэкв/сут, позволяющая добиться рубцевания до 75% язв через 4 недели применения препарата. При увеличении КНА в диапазоне 200-600 мэкв/сут происходит прирост заживления лишь на 10%, а последующее повышение КНА даже сопровождается снижением частоты рубцевания.

Кислотонейтрализующая активность некоторых коммерческих антацидных препаратов

Антацидный препарат	Кол-во	Кислото-нейтрализующая активность, мэкв	Антацидный препарат	Кол-во	Кислото-нейтрализующая активность, мэкв
Фосфалюгель	10 мл	4,32	Гелюсил	5 мл	24,0
Викалин, Викаир	1 таб.	9,5	Алмагель	15 мл	25,5
Алмагель	5 мл	15,5	Маалокс-70	5 мл	35,0
Ренши	5 мл	16,0	Маалокс	15 мл	40,5
Маалокс	1 таб.	18,5	Маалокс-70	10 мл	70,0
Гелюсил	1 таб.	21,0	Маалокс-70	15 мл	105,0

Антацидные препараты

Под действием антацидов происходит повышение pH в желудке, сопровождающееся снижением образования ряда протеолитических ферментов и уменьшением действия агрессивных факторов.

Щелачивание желудочного содержимого повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, что может быть важно, например, при гастроэзофагеальном рефлюксе.

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата. Бикарбонат натрия и гидроксид магния растворяются в желудке достаточно легко, обеспечивая быстрое развитие буферного эффекта. Гидроксид алюминия и карбонат кальция растворяются медленно, поэтому выраженная нейтрализация желудочной кислоты начинается примерно через 10 мин. Суспензии растворяются быстрее по сравнению с таблетками или порошками.

Антацидные препараты

Продолжительность антацидного действия зависит от того, как долго препарат остается в желудке. При приеме на голодный желудок происходит быстрая эвакуация антацидов и их продолжительность действия не превышает 20-40 мин. Если в желудке содержится пища, эвакуация из него существенно медляется, поэтому антацидный препарат, принятый после еды, дольше остается в желудке. Антацид, принятый через 1 час после еды, сохраняет свое кислотонейтрализующее действие примерно в течение 3 ч.

Карбонат натрия и гидроксид магния обладают наименьшей продолжительностью нейтрализующего действия, а гидроксид алюминия и карбонат кальция - наибольшей.

Для антацидов, содержащих комбинацию алюминия и магния, характерна средняя продолжительность действия.

Адсорбирующее действие.

более выражено у Al- содержащих комбинированных антацидов и практически отсутствует у резорбирующихся препаратов.

сорбция пепсиногена и пепсина, желчных кислот, лизолецитина, ацинов, бактерий приводит к снижению протеолитической активности желудочного сока и уменьшению повреждающего действия гастродуоденальных и других факторов агрессии.

волакивающее и/или вяжущее (для препаратов Вi) действие.

характеризуется уменьшением контакта агрессивных факторов желудочной среды со стенкой органа и сопровождается повышением вязкости слизи слизистой оболочки от действия агрессивных факторов, повышением ее резистентности.

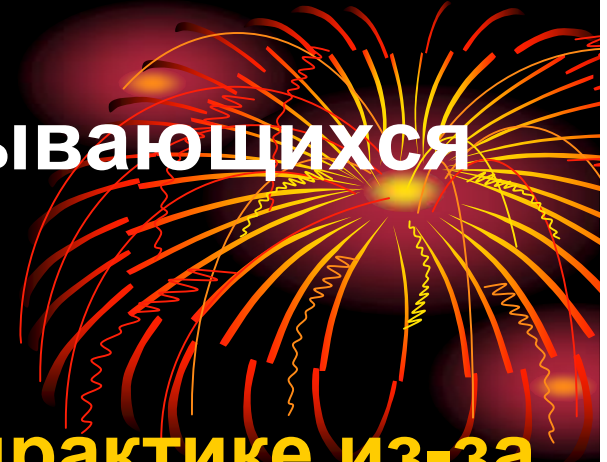
обое противовоспалительное действие. В большей степени присуще Вi- и Mg-содержащим антацидам и позволяет несколько уменьшить выраженность воспалительных процессов в слизистой оболочке.

Повышение защитных свойств слизистой оболочки (гастропротекторное действие).

е зависит от кислотонейтрализующей способности антацидов и наиболее характерно для Vi - и Mg -содержащих препаратов. Под влиянием происходит некоторое увеличение синтеза гастропротекторных и вазоактивных простагландинов, а также связывание эпителиального фактора роста с фиксацией его в области язвенного дефекта.

итоге это стимулирует пролиферацию и нормальную дифференцировку клеток, развитие сосудистых коллатералей и регенерацию тканей, что, безусловно, сказывается на качестве формирующегося рубца на месте язвенного дефекта. Al -, Vi - и Mg -содержащие препараты способны повышать образование слизи и фукогликопротеидов, что дополнительно повышает резистентность слизистой желудка к действию факторов агрессии.

Особенности применения всасывающихся антацидов

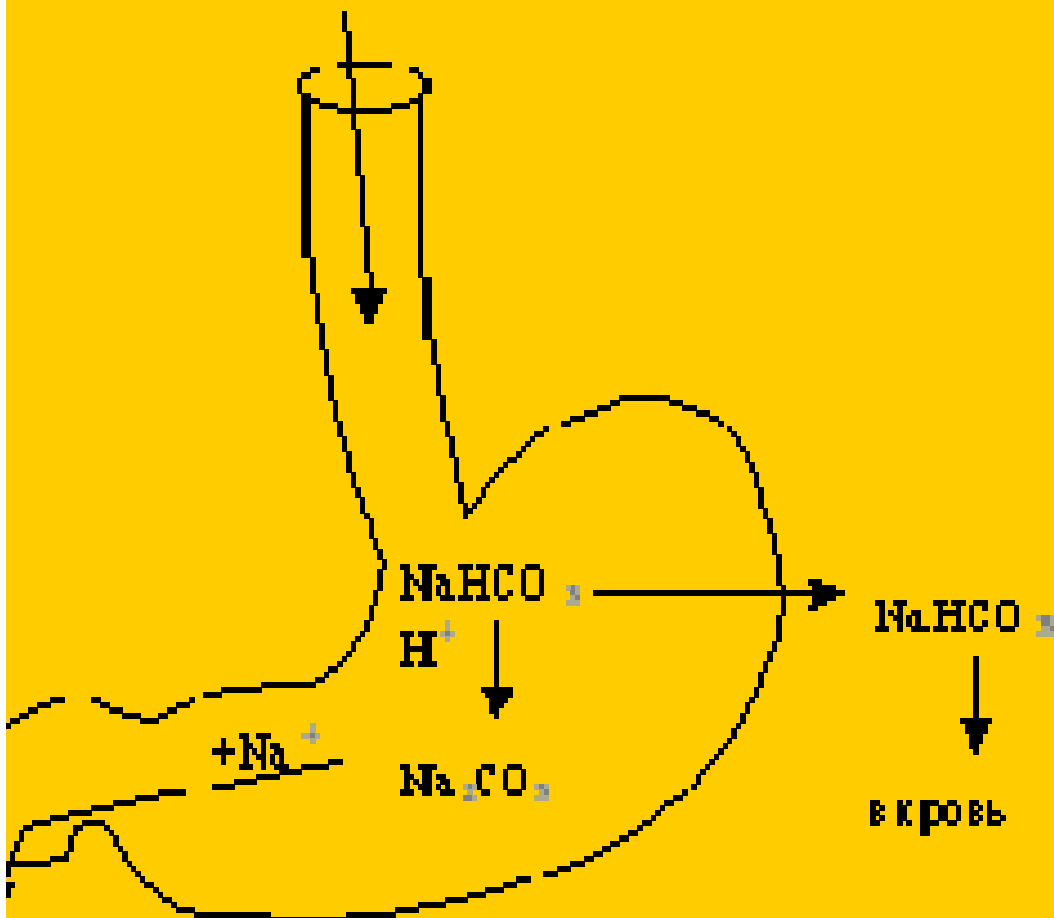


Редко применяются в клинической практике из-за нежелательных реакций:

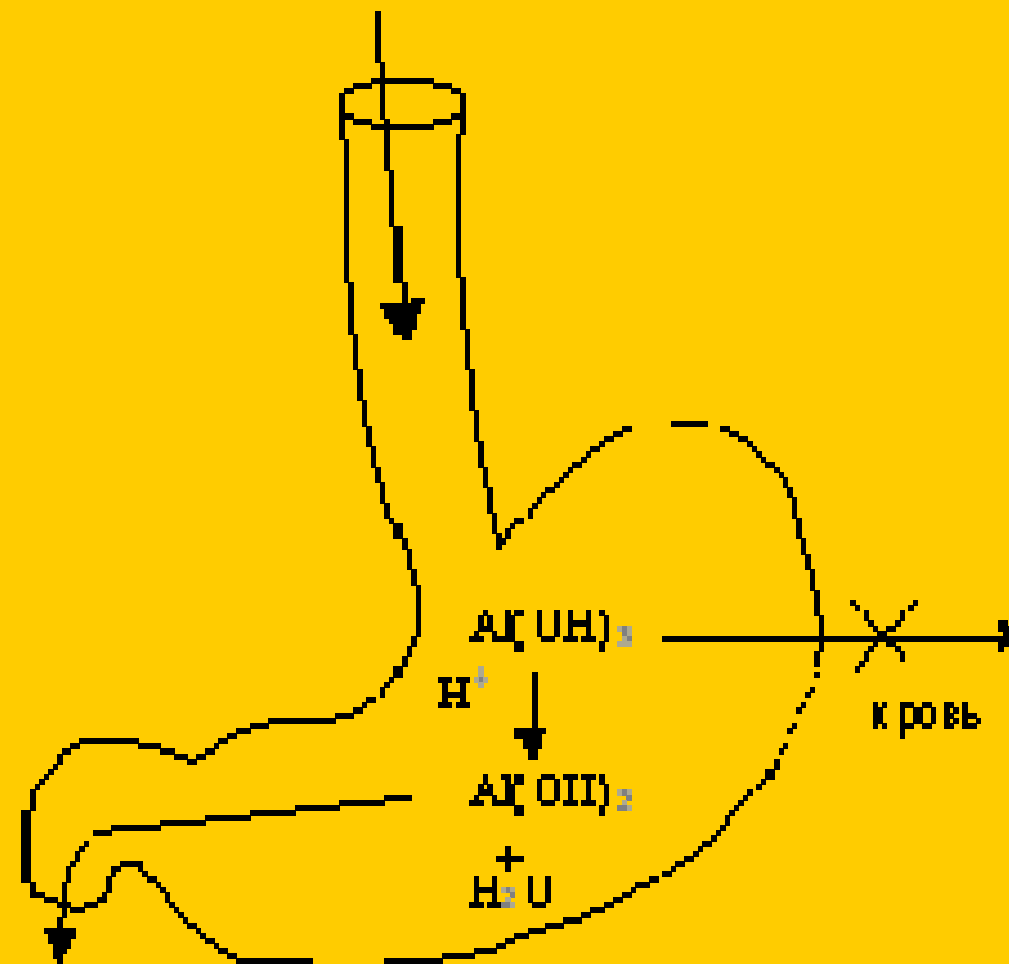
- ü Быстрый, но очень непродолжительный эффект
- ü Выделяющаяся углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота- описан случай разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия.
- ü Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в ЖКТ и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза.

Механизм действия антацидов

Всасываемые антациды



Невсасываемые антациды



Всасывающиеся антациды



- Натрия гидрокарбонат (сода) назначается в дозе 0,5-1 г через 1-3 ч после еды.
- Магния окись (жженая магнезия) назначается в дозе 0,5-1 г через 1-3 ч после еды.
- Кальция карбонат осажденный (мел) назначается в дозе 0,25-1,0 г через 1-3 ч после еды.

Невсасывающиеся антациды

обладают медленными нейтрализующими свойствами, адсорбируют соляную кислоту и образуют с ней буферные соединения

маалокс

альмагель

фосфалюгель

Способ применения и дозы

Алокс (комбинация гидроокиси магния и гидроокиси алюминия)

принимают через 1 час после еды или при возникновении боли по 1—2 штуки

Суспензии принимают по 15 мл (1 ст. л. или 1 пакет).

Альмагель, Альмагель А, Альмагель- НЕО (алюминия гидроксид, магния гидроксид, анестезин, симетикон);

принимать внутрь, за 0,5 ч до еды и на ночь, по 1-3 чайных ложки 3-4 раза в сутки.

Альмагель-Ф (фосфат алюминия)

принимать внутрь по 1-2 пакетика 2-3 раза/сут.

Общие показания к применению антацидов:

пептическая язва, гастрит (с повышенной секрецией НСГ), связанные с приемом ulcerогенных препаратов (НПВП). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Функциональная неязвенная диспепсия. Дискомфорт и боль в эпигастральной области, обусловленные нарушением диеты, приемом лекарственных препаратов (НПВП, глюкокортикоидов), употреблением кофе или алкоголя, курением.

Современная тактика применения препаратов данной группы отдает предпочтение комбинированным антацидам, особенно препаратам со средней КНА и достаточной длительностью действия, выделяя комбинацию алюминия гидроокись / магния гидроокись.

При лечении ЯБ антациды хорошо сочетаются с другими антисекреторными препаратами, что позволяет значительно ускорить купирование боли и диспепсических расстройств. При рациональной терапии препаратами этой группы уже через 2-3 дня отмечается существенное уменьшение болевого синдрома, изжоги, нормализуется моторика ЖКТ.

При применении антацидов следует учитывать

Прием препаратов должен производиться в период прекращения буферного действия пищи на высоте максимальной желудочной секреции (примерно через 1 ч после еды);

необходимо проводить восполнение антацидного эквивалента после эвакуации желудочного содержимого (через 3 ч после еды). При этом следует учитывать, что нейтрализующее действие антацидов, принятых после еды, более продолжительное, чем при их приеме до еды;

обязательный прием препарата перед сном: для подавления ночной секреции в период обострения ЯБ необходимо принимать антацид каждые 1-2 ч (от 2 до 4 недель) с последующим приемом в межпищеварительный период;

частота приема препарата более важна, чем доза;

необходимо дополнительно учитывать индивидуальный «профиль» боли, приурочивая прием препаратов к моменту их возникновения; жидкие антациды, как правило, превосходят таблетированные формы препаратов по КНА и длительности действия.



Особенности назначения антацидов в зависимости от локализации язвенного дефекта

зависимости от локализации язвы стандартные схемы лечения могут претерпевать некоторые изменения.

При ярко выраженных признаках гиперацидности (мучительная изжога, отрыжка кислым, высокий уровень базальной секреции) рекомендуется дополнительно принимать по 5 мл антацида за 30-60 мин до еды.

Показатель	Дуоденальная язва	Пептическая язва
Количество антацида	~10 мл	~30 мл
Кратность приема	Через 1 ч после каждого приема пищи и перед сном	Через 1 и 3 ч после еды и 10-15 мл перед сном

Особенности назначения антацидов в зависимости от типа секреции

Показатель	Повышенная базальная секреция	Повышенная стимулированная секреция
Особенности применения	За 45 мин – 1 ч до еды	Через 45 мин – 1,5 ч после приема пищи

Взаимодействие: Понижает эффективность тетрациклинов, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, сердечных гликозидов, солей железа, ципрофлоксацина, фенотиазинов, нитрофуранов, нифедипина, нитроглицерина, нитрозила, нитрофуранов, нифедипина, нитроглицерина, нитрозила, бета-адреноблокаторов, индометацина, клонидина, оконазола и др. (при совместном назначении рекомендуется интервал между приемами не менее 1-2 ч). Совместим с сульфаниламидами.

Побочные эффекты антацидов

Все чаще всего они протекают в виде диспепсических расстройств. В этом случае для коррекции можно попытаться использовать избирательно направленные препараты (вызывают диарею) или Al-содержащих (вызывают запоры) антацидов.

Другим недостатком этих препаратов является необходимость частого использования (более 4 раз в сутки), что снижает приверженность больных лечению.

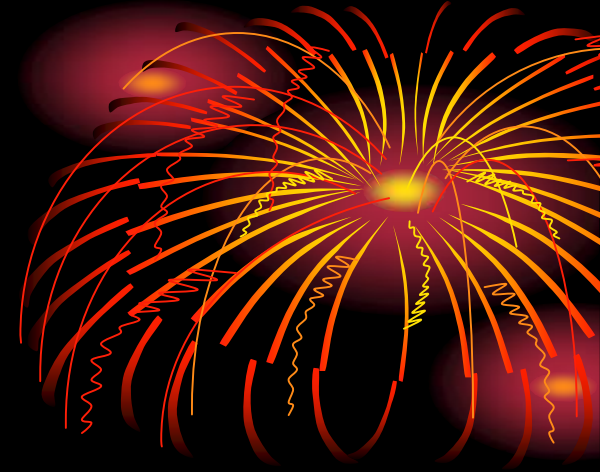
Не следует также назначать препараты, содержащие гидроокись алюминия и магния, длительными курсами, так как в этом случае значительно увеличивается риск развития нарушений эвакуаторной функции ЖКТ и энцефалопатии.

Побочные эффекты антацидов



Группа антацидов		Побочные эффекты
Резорбирующиеся	Натрия гидрокарбонат	<ul style="list-style-type: none">• Гипернатриемия• Отеки• Нарушение КОС (алкалоз)• Гипокалиемия (вследствие алкалоза)• Нарушения ритма• Вторичная гиперсекреция (вследствие гипергастринемии)• Отрыжка, метеоризм, боль (вследствие образования CO₂)• Мышечная слабость
	Кальция карбонат	<ul style="list-style-type: none">• Гиперкальциемия• Вторичная гиперсекреция (вследствие очень выраженной гипергастринемии и стимуляции секреции ионами Ca²⁺)• Отрыжка, метеоризм, боль (вследствие образования CO₂)• Запоры• Нарушение КОС (алкалоз, «молочно-щелочной синдром»)
Нерезорбирующиеся	Магнийсодержащие	<ul style="list-style-type: none">• Мышечная слабость• Седативное действие• Дефицит фосфатов (вследствие нарушения всасывания)• Риск нефролитиаза• Поносы (за счет повышения осмотического давления в кишечнике и стимуляции продукции холецистокинина)

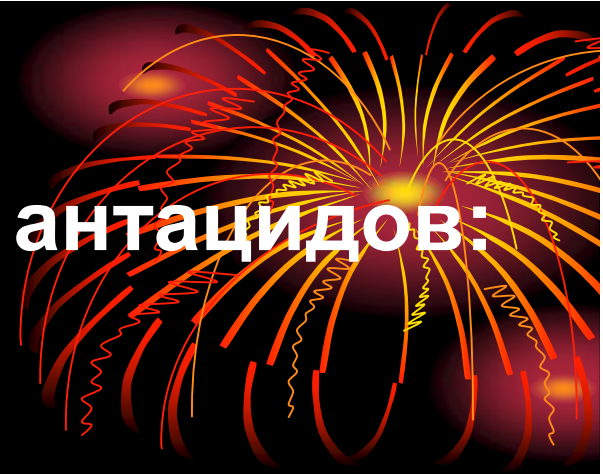
Побочные эффекты антацидов



Группа антацидов		Побочные эффекты
Нерезорбирующиеся	Алюминийсодержащие	<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
	Висмутсодержащие	<ul style="list-style-type: none">• Депонирование в костях.• Парестезии, нарушение памяти, деменция

Противопоказания к применению антацидов:

- Гиперчувствительность,
- выраженные нарушения функции почек,
- болезнь Альцгеймера,
- период новорожденности,
- кормление грудью.



Ингибиторы протонной помпы



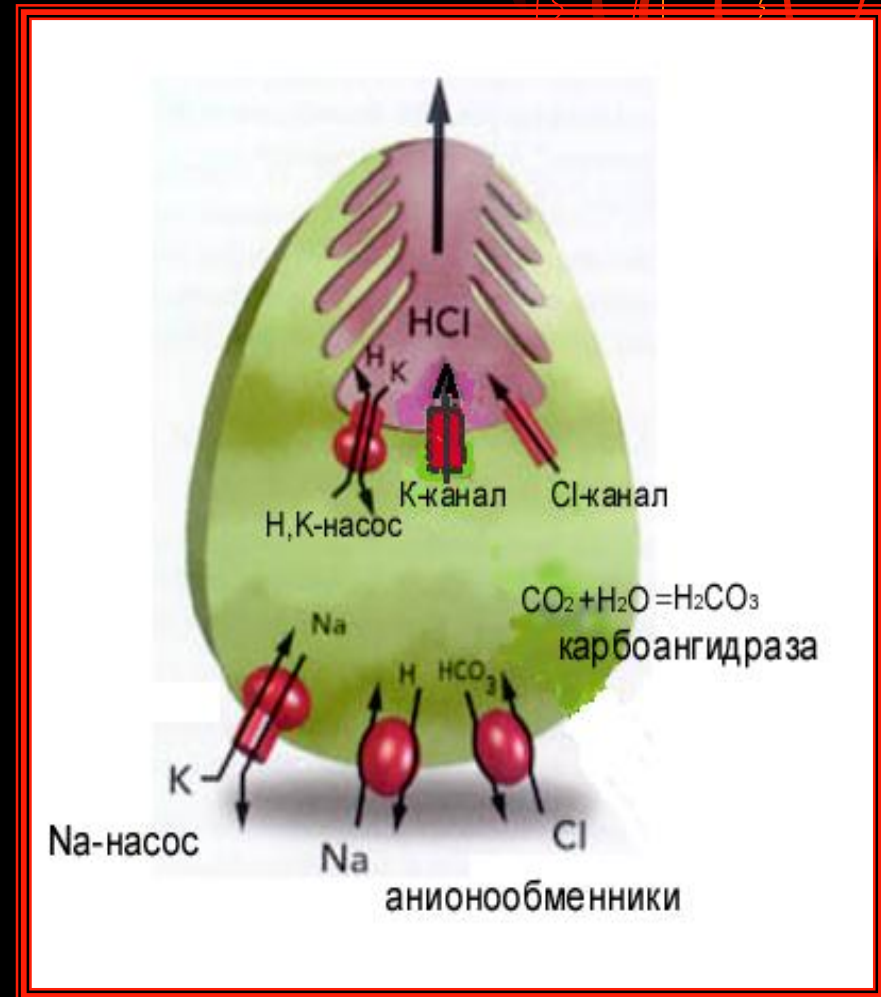
**Первое поколение : омепразол 20 мг,
лансопразол 30 мг**

**Второе поколение: пантопразол 40 мг (контролок),
рабепразол 20 мг (париет)
эзомепразол 20 мг (нексиум) -
продукт стереоселективного синтеза и представляет
собой S-изомер омепразола**

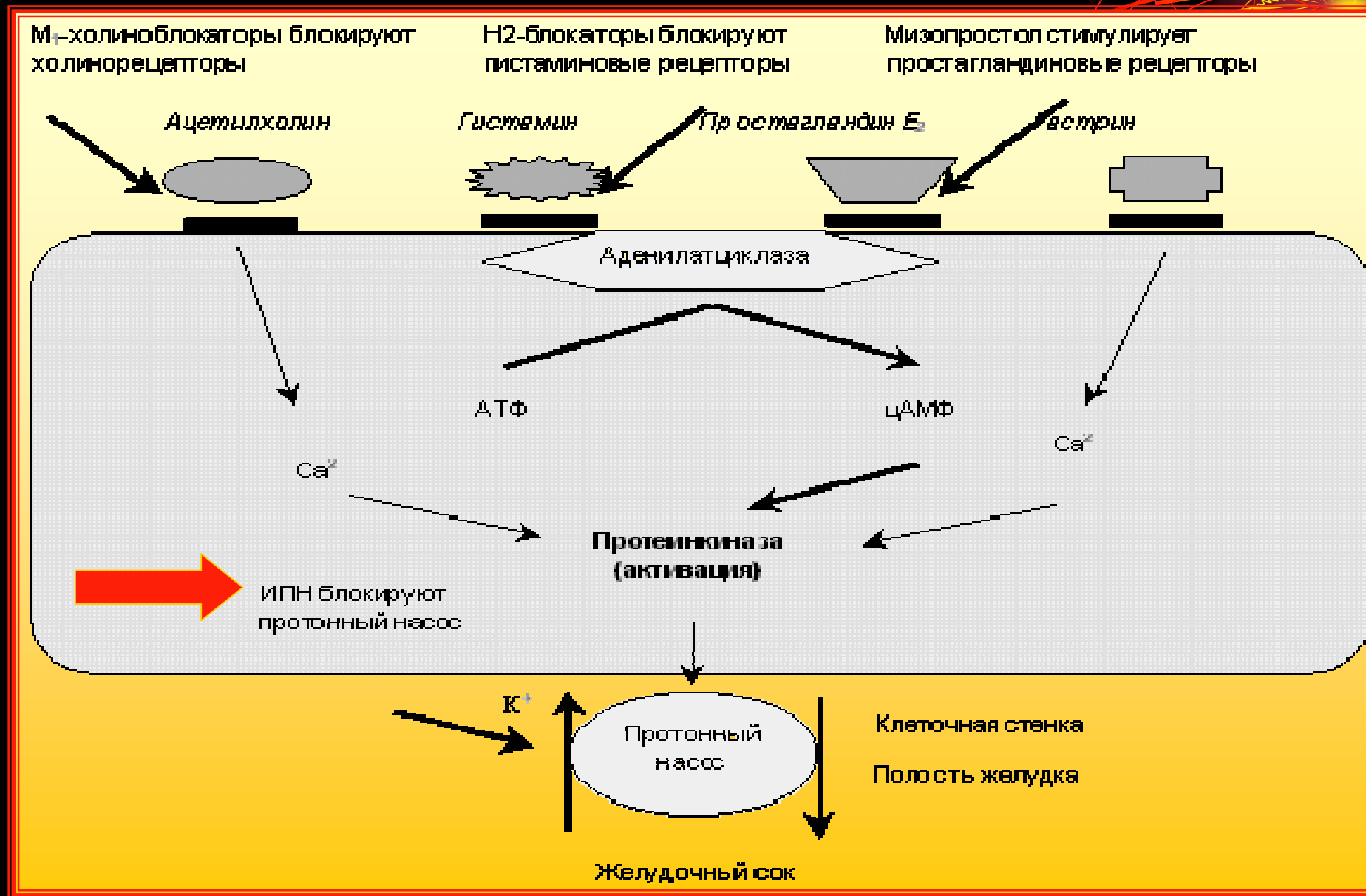
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Механизм действия:

Ингибирование протонного (кислотного) насоса достигается за счет угнетения H^+K^+ -АТФазы париетальных клеток.



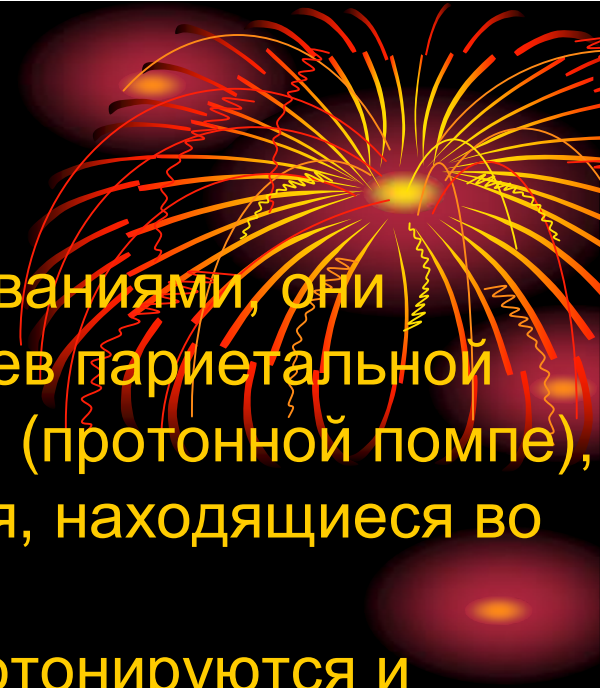
Механизм действия ингибиторов протонной помпы



Механизм действия ингибиторов протонной помпы

После попадания в организм, являясь слабыми основаниями, они накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости к K^+/H^+ -АТФ-азе (протонной помпе), которая обеспечивает обмен протонов на ионы калия, находящиеся во внеклеточном пространстве. Там ИПП, являющиеся бензимидазольными производными, при $pH < 3,0$ протонируются и превращаются в тетрациклический сульфенамид, переходя из пролекарства в активную форму. При более высоких значениях pH (около 3,5-7,4) этот процесс замедляется.

Сульфенамид является заряженной молекулой и в силу этого не проникает через клеточные мембраны, оставаясь внутри секреторных канальцев париетальной клетки. Здесь он необратимо (за исключением рансопризола) ковалентно связывается с сульфгидрильными группами K^+/H^+ -АТФ-азы, что полностью блокирует ее работу

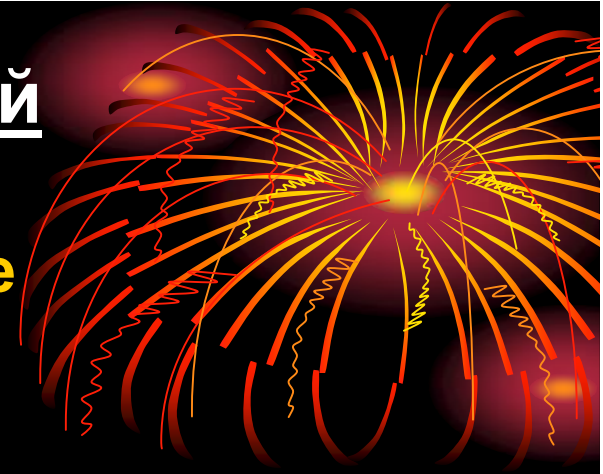


Конечный фармакологический эффект :

Блокада протонной помпы и резкое снижение вследствие этого выработки хлористоводородной кислоты

Свойства ингибиторов протонной помпы

- ü Антихеликобактерная активность, которая увеличивается от омепразола к ланзопразолу, пантопразолу и рабепразолу**
- ü Являются обязательным компонентом различных схем антихеликобактерной терапии**



Фармакокинетика ИПП

После приема внутрь антисекреторный эффект развивается в течение 1 ч и достигает максимума через 2 ч.

Абсорбирование препаратов (в подавляющем большинстве являющихся оптически активными) происходит в тонкой кишке, после чего они попадают в печень, где подвергаются метаболизму изоферментами системы цитохрома P-450 (CYP2C19 и CYP3A4) с образованием неактивных метаболитов («эффект первого прохождения»).

Выводятся ИПП преимущественно с мочой (до 80%) в виде неактивных метаболитов, в силу чего не требуется существенной коррекции дозы при нарушении функции почек.

Длительность эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Примерно половина из них обновляется за 30-48 ч.



Фармакокинетика ИПП

При первом приеме ИПП антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы К⁺/Н⁺-АТФ-азы находятся в активном состоянии.

При курсовом назначении эффект возрастает в течение 4 дней, стабилизируясь к 5-му дню (продукция НС1 при этом снижается более чем на 95%), т. е. развивается феномен функциональной кумуляции (накопление эффекта препарата, а самого действующего вещества).

Восстановление работы фермента после отмены препарата также происходит через 4-5 дней, что позволяет избежать развития феномена «отдачи».



Особенности новой генерации ингибиторов протонной помпы (второе поколение)



**вызывают более выраженный антисекреторный эффект
более стойко и длительно удерживают Рн на уровне выше**

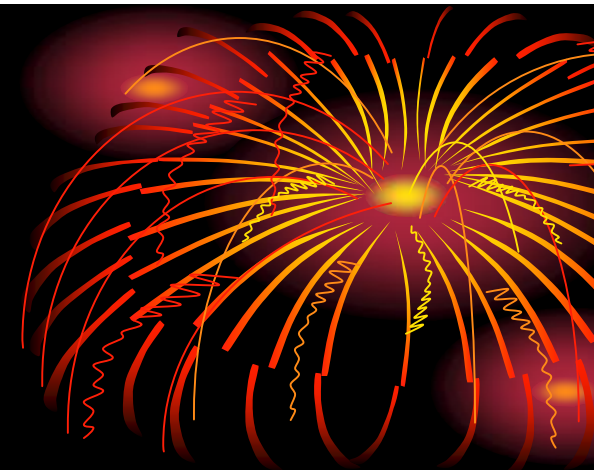
быстрее купируют основные клинические проявления

приводят к заживлению пептических язв

безопасны и лучше переносятся

эзомепразол имеет почти в 3 раза более низкий (по сравнению с омепразолом и эзомепразолом) клиренс, что определяет его более высокую биодоступность, так как он в меньшей степени подвергается эффекту «первого прохождения». По сравнению с омепразолом, эзомепразол более выражено снижает кислотную продукцию.

Особенности назначения ИПП при патологии ЖКТ



Препарат	Доза и кратность применения ИПП				
	Пептическая язва	Медиагастральная язва	Рефлюкс-эзофагит	Синдром Золлингера—Эллисона	Язвенное кровотечение
Омепразол	20 мг (до 40 мг) 1 раз в сутки			60–80 мг (до 120 мг)*	Внутривенно 80–120 мг*
Лансопразол	15–30 мг 1 раз в сутки	30–60 мг 1 раз в сутки	30–60 мг 1 раз в сутки	Индивидуально**	—
Пантопразол	40–80 мг 1 раз в сутки		—	—	—
Рабепразол	20 мг 1 раз в сутки			—	—
Эзомепразол	40 мг 1 раз в сутки			—	—

Примечание: * - доза свыше 80 мг/сут делится на 2, более 120 мг - на 3 приема; таким расчетом, чтобы базальная кислотопродукция была ниже 10 ммоль/ч.

Для длительной поддерживающей (противорецидивной) терапии



на настоящее время разрешены омепразол (20 мг 3 раза в неделю и ежедневно) и лансопразол (по 30 мг) в течение 4 (до 6-8) недель. При этом доказана существенно более высокая эффективность ежедневного приема препаратов по сравнению с более удобным для пациентов приемом только 2 дня в неделю.

Ингибиторы протонной помпы используются при проведении тикхеликобактерной терапии.

При этом они обеспечивают не только умеренное подавление роста $H. pylori$ (за счет снижения активности уреазы микроорганизма), но и значительно потенцируют эффективность антибактериальных препаратов.

Побочные эффекты ИПП

Система организма	Характер побочного эффекта
стороны ЖКТ (до 16% от всех побочных эффек- тов)	Диарея, метеоризм (3%), гастралгии (3,5%), диспепсии (5,5%), изменение гистологической чистоты слизистой (2,2%), снижение моторно-эвакуаторной функции желудка
стороны ЦНС	Головная боль, головокружение, слабость, нарушения сна, депрессия, беспокойство, возбуждение
стороны опорно-двигательной системы	Мышечная слабость, миалгии, артралгии
стороны системы крови	Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения
стороны выделительной системы	Интерстициальный нефрит
стороны других органов и систем	Аллергические реакции (бронхоспазм, фарингит, ринит, кожные сыпи, зуд, фотосенсибилизация)

Встречаемость и выраженность побочных эффектов, вызываемых ИПП, в целом невелика (до 3-5%), особенно при коротких курсах лечения (до 3 месяцев).



Лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы



Препарат	Результат взаимодействия
Непрямые антикоагулянты	Снижение клиренса на 50%, повышение действия антикоагулянтов
Теofilлин	Снижение клиренса на 10%, повышение действия теофиллина (наиболее характерно для рабепразола)
Дифенин	Снижение периода полувыведения на 50%, увеличение действия дифенина
Диазепам	Снижение периода полувыведения на 50%, увеличение действия диазепама
Кларитромицин	Повышение концентрации кларитромицина в крови (характерно для омепразола)
Кетоконазол	Снижение концентрации кетоконазола в крови на 33% (наиболее характерно для рабепразола)
Дигоксин	Снижение концентрации дигоксина в крови на 22% (наиболее характерно для рабепразола)

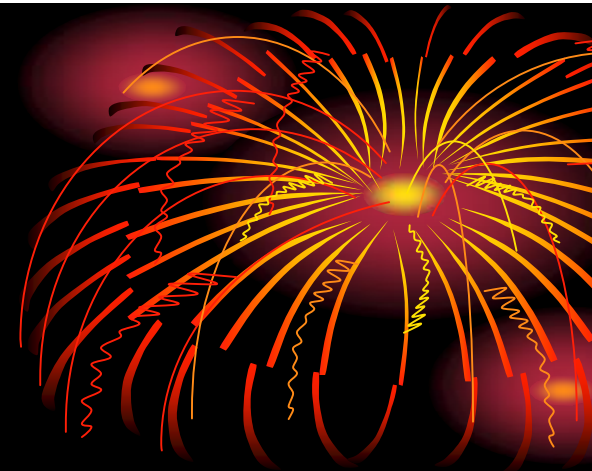
Противопоказаны ИПП

- при злокачественных новообразованиях в ЖКТ,
- беременности (особенно в I триместре),
- грудном вскармливании.



Антагонисты H₂-рецепторов гистамина

Классификация:



I поколение – циметидин (в настоящее время не применяется в связи с побочными действиями связанными с воздействием на ЦНС (сомнамбулизм, дезориентация, депрессия), развитием половой слабости и гинекомастии, проходящих после отмены препарата)

II поколение – ранитидин (зантак, ранисан, раниберл)

III поколение – фамотидин (квamatел, ульфамид)

Антагонисты H₂-рецепторов гистамина

Фармакологические эффекты:

- Угнетение секреторной реакции париетальных клеток
- Подавление базальной кислотной продукции HCL
- Подавление ночной секреции HCL
- Подавление выделения HCL, стимулированной пентагастрином, пищей, гистамином, кофеином, инсулином и др.



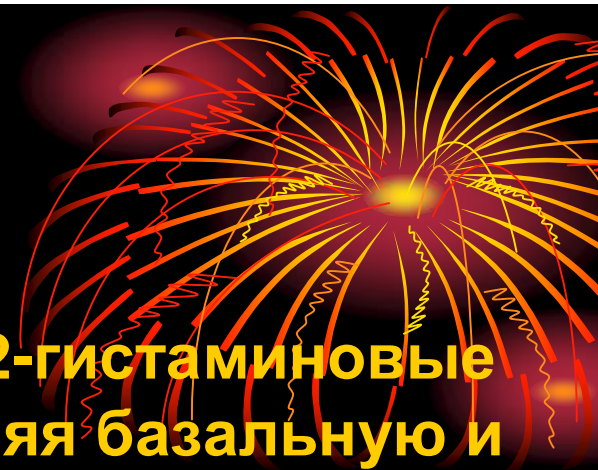
H₂-гистаминоблокаторы (H₂-ГБ)

конкурентно ингибируют действие гистамина на H₂-гистаминовые рецепторы обкладочных и главных клеток, подавляя базальную и стимулированную секрецию.

происходит снижение продукции HCl и пепсиногена без сопутствующего уменьшения образования слизи и бикарбонатов.

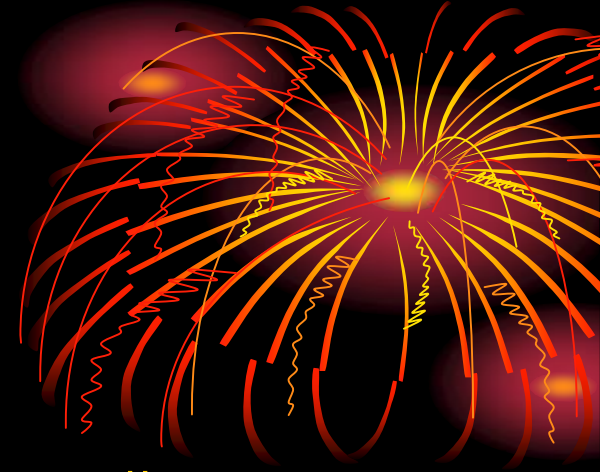
продукция гастрина подавляется незначительно, выраженное действие возможно только при высоких дозах и длительном применении.

под влиянием некоторых H₂-ГБ (ранитидина, фамотидина) увеличивается образование простагландина (P_g) E₂ в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, что опосредует их гастропротекторный и непрямо́й репаративный эффект.



Антагонисты H₂-рецепторов гистамина

Фармакокинетика:



При пероральном приеме препараты обладают достаточно высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи.

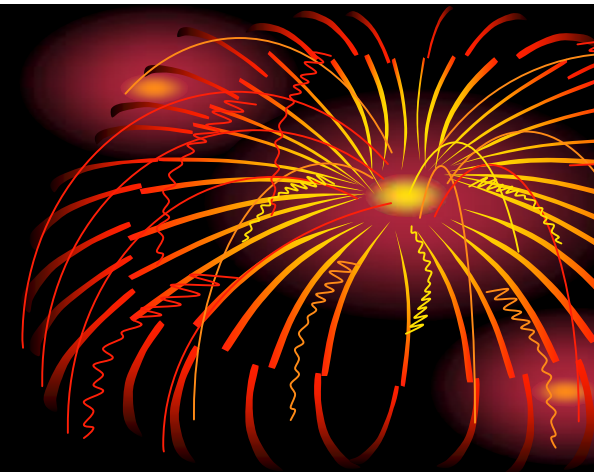
Максимальная концентрация – 1-2 ч. после приема

Биотрансформация в печени и частичное (до 50-60%)

выведение почками в неизмененном виде (особенно после внутривенного введения) как путем фильтрации, так и по механизму активной канальцевой секреции, что требует коррекции доз препаратов при нарушении функции почек.

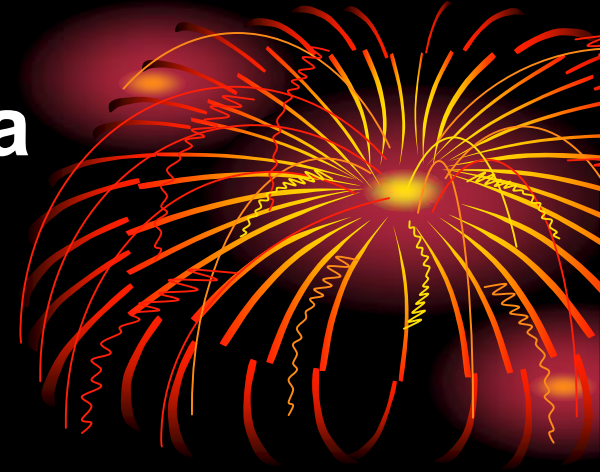
Не оказывает влияние на моторику гастродуоденальной области и на панкреатическую секрецию

Показания к применению H₂-гистаминоблокаторов



Парентерально	Перорально
<ul style="list-style-type: none">• Профилактика эрозивного стресс-синдрома (дыхательная недостаточность, шок, сепсис, перитонит, тяжелые оперативные вмешательства)• Предупреждение кислотной аспирации при наркозе• Лечение язвенных кровотечений• Лечение язвы при синдроме Золлингера–Элиссона	<ul style="list-style-type: none">• Лечение и профилактика пептических язв• Лечение и профилактика медиастрагальных язв• Лечение медикаментозных язв• Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита• Лечение симптоматических язв• Комплексное лечение панкреатита

антагонисты H₂-рецепторов гистамина



Способ применения и дозы:

Ранитидин – табл. - 150 мг, ампулы - 50мг в 2 мл. Суточная доза 300 м.

развитых странах не применяется)

Фамотидин – табл. – 20 и 40 мг. Суспензия- 40 мг/5 мл, ампулы- 20 мг/2 мл. Суточная доза 40-80 мг.

Антагонисты H₂-рецепторов

гистамина

Побочные эффекты:

КТ – диарея, запоры

гематологические – панцитопения

эндокринные – гинекомастия, импотенция

**сердечно-сосудистые – аритмии,
импотенция, АВ- блокада, коронароспазм**

**печеночные – повышение уровня
трансаминаз**

**неврологические – головная боль,
сонливость, психозы**

дыхательные – бронхоконстрикция

**синдром отмены – повышение выработки
сольной кислоты и пепсина**



Побочные эффекты H₂-гистаминоблокаторов



Характер побочного эффекта	Проявления
Побочные эффекты, связанные с относительной селективностью блокады H ₂ -гистаминовых рецепторов и/или воздействием на H ₂ -гистаминовые рецепторы других органов	<ul style="list-style-type: none"> • Со стороны ЦНС (головная боль, головокружения, спутанность сознания) • Со стороны ССС (нарушения ритма, проводимости, гипотензия). Возникают достаточно редко, но риск значительно возрастает у пациентов преклонного возраста и с заболеваниями ССС. Наиболее часто вызываются циметидином и ранитидином • Со стороны дыхательной системы (бронхоспазм). Наиболее часто вызывается циметидином • Со стороны иммунной системы (аутоиммунный интерстициальный нефрит). Наиболее часто вызывается циметидином • Со стороны системы крови (лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, панцитопения)
Побочные эффекты, связанные с конкуренцией за места связывания и метаболизм половых гормонов	Обратимая гинекомастия, импотенция. Наиболее часто для циметидина, очень редко для ранитидина и роксатидина
Побочные эффекты, связанные с воздействием на ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Со стороны кишечника (диарея, запоры). Эффекты дозозависимые • Со стороны печени (повышение трансаминаз в сыворотке крови, гепатиты). Развиваются примерно через месяц, чаще у больных старше 50 лет. Наиболее часто вызываются ранитидином и циметидином
Побочные эффекты, обусловленные длительным приемом препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром отдачи. Для профилактики дозу препарата при отмене сначала уменьшают в 2 раза на неделю и только потом отменяют полностью • Синдром «ускользания» рецепторов. Как правило, требует увеличения дозы или смены антисекреторного препарата

Фамотидин. Преимущества.

наиболее высокой активностью.

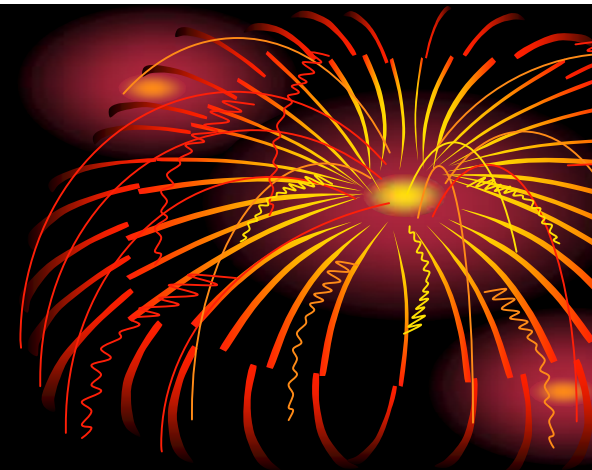
достаточно длительным действием.


минимальным количеством побочных эффектов и
наибольшей безопасностью при длительном
применении.

отсутствием взаимодействия с системой цитохрома
450.

различием лекарственных форм для перорального и
интратерального применения.

относительно низкой стоимостью.



- 
- ü **Селективные M_1 -холиноблокаторы:**
 - ü **Пирензепин (Гастроцепин).**

Пирензепин

блокирует M_1 -Х/Р в интрамуральных ганглиях желудка и обкладочных и гастринпродуцирующих клетках.

обладает достаточно выраженной антисекреторной активностью, снижая базальную секрецию на 50-60% (при внутривенном введении до 80-90%), но уступает H_2 -ГБ и ПП.

не оказывает заметного влияния на моторную деятельность желудка, сердечную деятельность, глаз, не проникает через гематоэнцефалический барьер.



Пирензепин

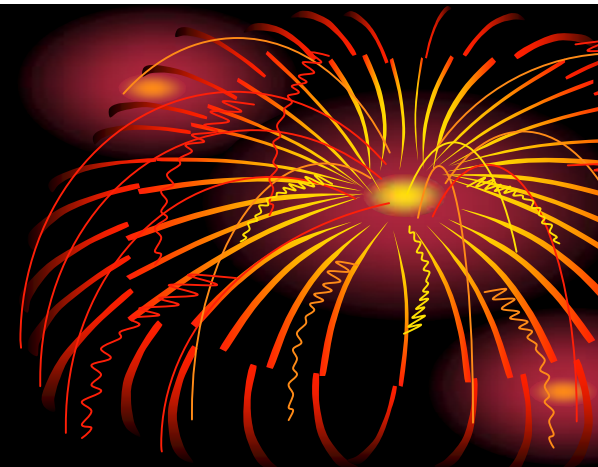
настоящее время изредка применяется для лечения язвенной болезни средней и легкой степени тяжести. При этом он может комбинироваться с Н₂-ГБ, давая аддитивный эффект.

препарат обычно назначают по 50 мг за 30 мин до завтрака и ужина, курс лечения 3-4 недели.

возможен и профилактический прием препарата, в первую очередь для предупреждения стрессорных язв (50-100 мг 1-2 раза в сутки) на срок до 6 месяцев.

в острой ситуации допускается внутримышечное введение по 2 мг 2 раза в день.

Пирензепин



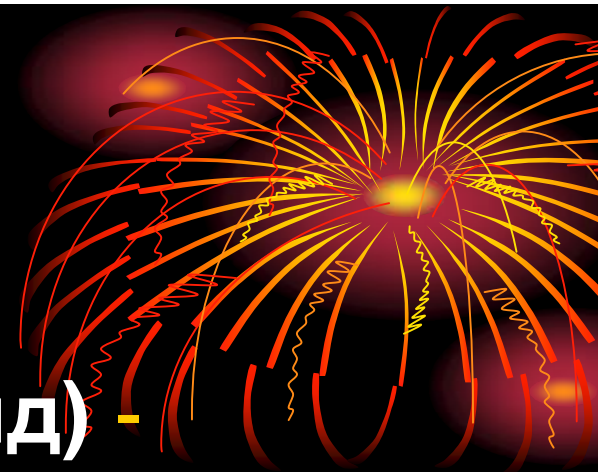
ü Побочные эффекты (учитывая отсутствие влияния на M_2 и M_3 -холинорецепторы) не выражены и обычно проявляются при длительном применении (чаще всего сухость во рту и головокружения).

Антисекреторные препараты разных групп

Оматостатин (сандостатин, октреотид) -
синтетический аналог соматостатина.

нормализует секрецию соляной кислоты, пепсиногена,
гастрина и других энтерогормонов, уменьшает кровотоки
ЖКТ, регулирует транспорт воды и электролитов.

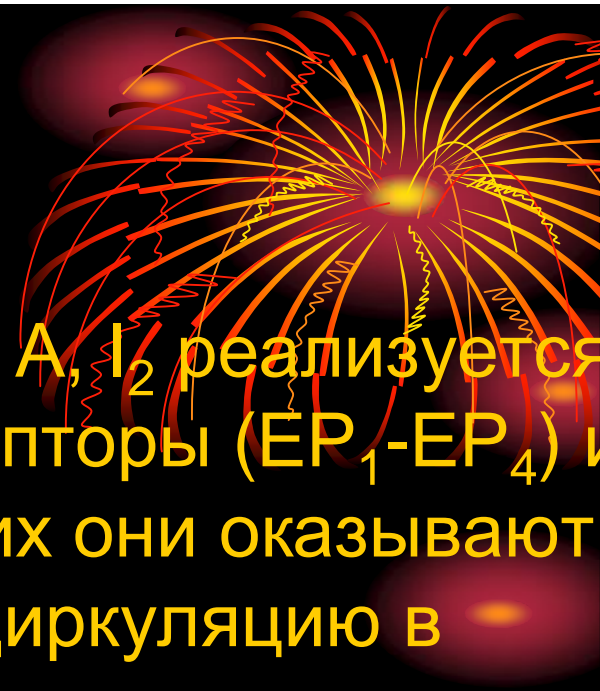
при ЯБ нашел применение в терапии язвенных
кровотечений и кровотечениях из варикозно
расширенных вен пищевода и желудка (25 мкг в час
путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 5
дней).



Тисекреторные препараты разных групп Простагландины.

Тисекреторное действие простагландинов E, A, I₂ реализуется через специфические простагландиновые рецепторы (EP₁-EP₄) и проявляется только в больших дозах, в меньших они оказывают гастропротекторный эффект, регулируя микроциркуляцию в слизистой, секрецию слизи и бикарбонатов.

Зопростол (Сайтотек), агонист EP₂/EP₃-рецепторов, представляющий собой метилпростагландин E₁, оказывает гапептическое действие при гастродуоденальных язвах в дозе 0,1 мг в сут (в 2-4 приема) курсом от 4 до 8 недель. После однократного приема препарата снижение секреции соляной кислоты происходит примерно через 30 мин, максимальный эффект достигается через 60-90 мин.



Синтетический аналог простагландина E1.

Мизопростол (сайтотек)
(зарегистрирован в России)



Фармакодинамика

стимулирует выработку гликопротеинов желудочной слизи
увеличивает кровоток в слизистой желудка
увеличивает секрецию бикарбонатов
обладает антисекреторной активностью
независимо подавляет базальную и стимулированную выработку
желудочной кислоты
оказывает противоязвенное действие в дозах, недостаточных для
подавления кислотной секреции.

Фармакокинетика

Абсорбируется в ЖКТ.
Максимальная концентрация в сыворотке крови через 15 минут.
При приеме с пищей, содержащей большое количество жиров,
абсорбция замедляется.

Нежелательные реакции

- диспепсические расстройства
- схваткообразные боли в животе
- кожные сыпи

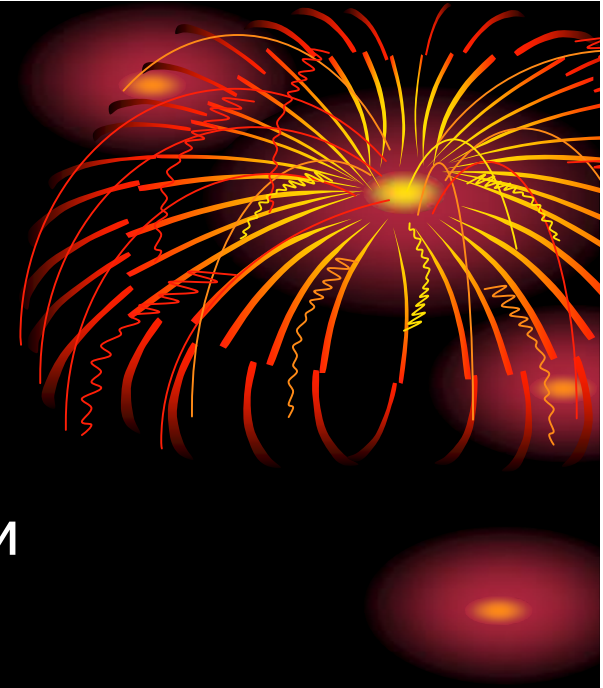
- диарея, обусловленная усилением перистальтики
кишечника

повышение тонуса миометрия (противопоказан при
беременности)

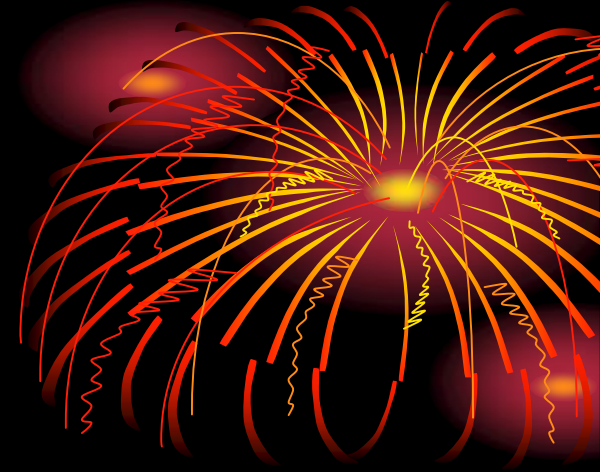
Дозировка и формы выпуска

- Внутрь по 200 мкг 4 раза в день (3 раза в день после еды и на ночь) на весь срок приема НПВС.
- При выраженной ХПН доза снижается в 2 раза.
- Выпускается в таблетках по 200 мкг.

Входит в состав препарата **артротек** (зарегистрирован в России)
(таблетки: 50 мг диклофенака натрия, 200 мкг мизопростола)



Антисекреторные препараты разных групп Простагландины.



Позитивный эффект оказывает синтетическое производное простагландина E_2 - **энпростил**, антагонист EP_1/EP_3 -рецепторов, показавший в дозе 70 мкг (в 2 приема или на ночь) эффект, сопоставимый с H_2 -ГБ.

Кроме того, простагландины способны потенцировать антисекреторный эффект H_2 -ГБ.



**Вспомогательные
препараты, не обладающие
антисекреторной активностью**

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

Лекарственные препараты, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка и ее устойчивость к действию различных пептично-целлюлярных факторов (в первую очередь, ПВП).

В эту группу входят:

Альгинат натрия

препараты висмута.



Сукральфат (Вентер)

Состоит из комбинации сахарозы и соли алюминия, нерастворим в воде, но частично растворим и частично распадается в слабо-кислых растворах.

В кислой среде желудка образует вязкую пасту, прилипающую избирательно к основанию язвы.

Повышает содержание простагландинов в слизистой желудка,

увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в слизистой и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток.

Связывает и инактивирует пепсин и желчные кислоты

Назначают 1 г х 3-4 раза в день за 1 час до еды и на ночь, точную дозу можно увеличить до 8 г. Курс лечения – 4-6 недель.



Де-Нол (гастронол) –

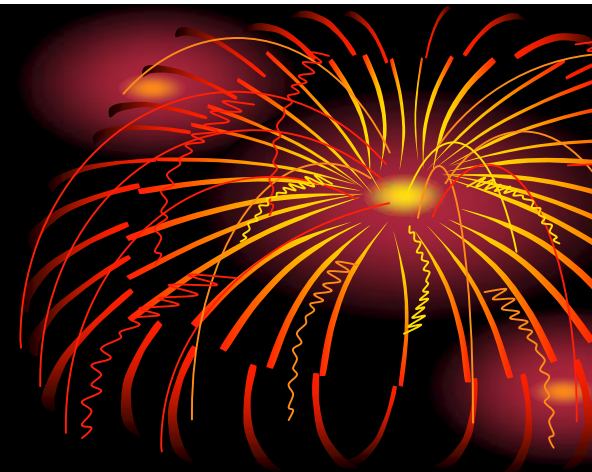
пентоксидный субцитрат висмута

обладает вяжущими, антисептическими-
антихеликобактерными свойствами

Осаждаясь на поверхности клеток бактерий, частицы
висмута проникают затем в их цитоплазму, приводя к
структурным повреждениям и гибели микроорганизмов.

применяются при лечении пептической язвы в составе
различных схем эрадикации хеликобактера.

не растворяется в пищеварительных соках и плотно
обволакивает слизистую оболочку желудка и в кислой среде
области язвы образует защитный белково-висмутовый
комплекс с некротическими массами, защищающий ее от
воздействия кислоты, пепсина и желчи



Побочные эффекты

гастропаралитические расстройства (тошнота, диарея),
аллергические реакции (кожная сыпь).

Черная окраска стула, обусловленная образованием
сульфида висмута.

Симптомы передозировки и интоксикации могут
встречаться - только у пациентов с ХПН при
длительном (в течение нескольких месяцев) приеме
высоких доз.

Режим дозирования:

таблетки: по 1 табл. (120 мг) x 4 раза в день или 240
мг x 2 раза в день.



ТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ РАПИЯ

ольшое значение, придаваемое инфицированию
Helicobacter pylori (НР), обусловлено формированием
од влиянием данного микроорганизма в слизистой
болочке желудка хеликобактерного хронического
острита, являющегося важным фактором патогенеза
Б, лимфомы желудка низкой степени
окачественности (мальтомы), а также рака желудка.

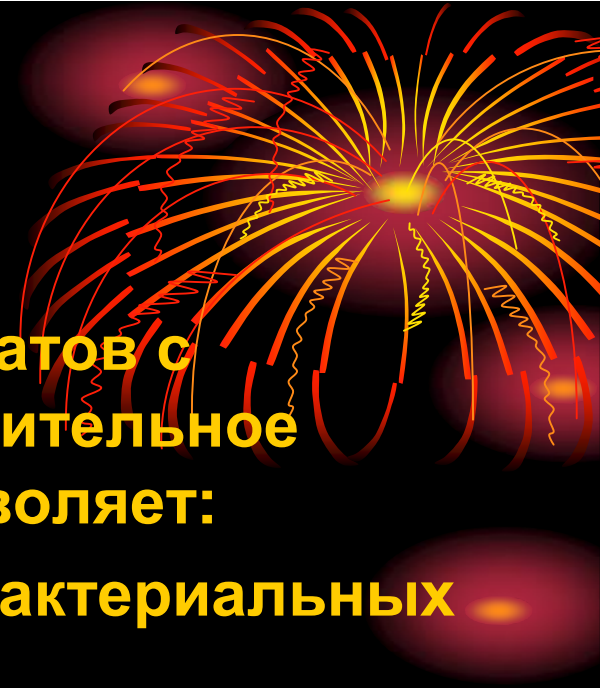


нову антихеликобактерной терапии

**гавляет применение антибактериальных препаратов с
авлением антисекреторных препаратов. Дополнительное
очение антисекреторных препаратов в АХТ позволяет:**

- высить антихеликобактерную активность антибактериальных
ТОВ;**
- меньшить дозу антибиотиков;**
- изить продолжительность курса лечения до 7-10 дней;**
- меньшить частоту побочных эффектов и улучшить
еносимость схемы лечения;**
- изить стоимость лечения.**

**ме того, установлен факт прямого антихеликобактерного
ствия у ИПП и предполагается наличие подобного механизма у
Б.**



Согласно рекомендациям

европейской группы по изучению НР (Маастрихт, 1996, 2000, 2005) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (М., 1997) ЯБ, ассоциированная с НР, является показанием к антихеликобактерной терапии (АХТ) как в период обострения, так и в период ремиссии заболевания.

Основу лечения составляет использование комбинированной (трехкомпонентной) терапии, способной уничтожить НР как минимум, в 80% случаев, эффективной при продолжительности курса не более 7-14 дней.



**Схемы лечения ЯБ ассоциированной с
хеликобактерной инфекцией
(рекомендованные Маахстрихтским
соглашением 2-2000 года)**



Трёхкомпонентная семидневная терапия

I линии:

**ИПП омепразол, пантопразол, рабепразол (по
20 мг х 2 раза в день)**

Кларитромицин по 500 мг х 2 раза в день

Амоксициллин по 1000 мг х 2 раза в день или

Метронидазол по 500 мг х 2 раза в день или

Фуразолидон по 200 мг х 4 раза в день

Базисные схемы антихеликобактерной терапии



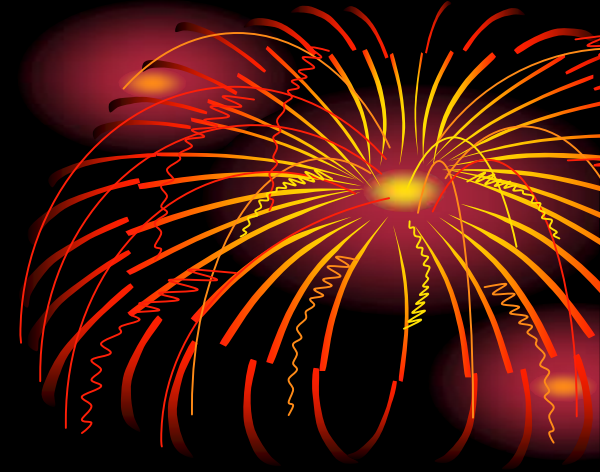
Базисная терапия							
разол (20 мг 2 раза в сутки)	+	Метронидазол или Тинидазол (по 500 мг 2 раза в сутки)	+	Кларитромицин* (500 мг 2 раза в сутки)		7–14 дней	
разол (40 мг 2 раза в сутки)							
разол (30 мг 2 раза в сутки)	или						
разол (40 мг 2 раза в сутки)	+	Амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)				7–14 дней	
	или		или				
	+	Амоксициллин (500 мг 3 раза в сутки)	+	Метронидазол (400 мг 3 раза в сутки)		7–14 дней	
Базисная терапия с препаратами висмута							
1 субнитрат или 1 гастрат или 1 субсалицилат 4 раза в сутки; доза в пересчете на висмут)**	+	Тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки)	+	Метронидазол (250 мг 4 раза в сутки) или Тинидазол (500 мг 2 раза в сутки)		7–14 дней	
Базисная комбинация с Н2-ГБ							
ланит (300 мг/сут) или ланит (40 мг/сут)	+	Амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)	+	Метронидазол или Тинидазол (по 500 мг 2 раза в сутки)		7–14 дней	
Протерапия							
разол (20 мг 2 раза в сутки)	+	Висмута субнитрат или висмута гастрат или висму- та субсалицилат (120 мг 4 раза в сутки; доза в пере- счете на окись висмута)	+	Тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки)	+	Метрони- дазол (500 мг 3 раза в сутки) или Тинидазол (500 мг 2 раза в сутки)	7–14 дней
разол (40 мг 2 раза в сутки) или разол (30 мг 2 раза в							

Сочетание в тройной схеме кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом или амоксициллина с метронидазолом.

В то же время, если устойчивость НР к кларитромицину в популяции конкретного региона превышает 15% или пациент недавно получал данный антибиотик, то тройная схема не должна назначаться.

Целесообразно начать лечение с квадротерапии (ИПП + препараты висмута + нитроимидазол + тетрациклин). Также квадротерапия может быть предпочтительна при непереносимости пациентом β -лактамов.

Четырехкомпонентная терапия II линии (резервная)



ИП (Омепразол, Пантопразол, Рабепразол) по 20 мг х 2 раза в день

Смута субцитрат (Де-Нол) по 120 мг х 4 раза в день

Тетрациклин по 500 мг х 3 раза в день

Тетрациклин по 500 мг х 4 раза в день

Принципы лечения язвенной болезни

**Исключить провоцирующие факторы (курение, алкоголь, НПВП)
Перед началом лечения ФГС с биопсией (убедиться в
доброкачественности язвы). Начинать лучше всего с блокаторов
H₂ рецепторов гистамина. Через 4 недели ФГС, если рубцевание
не наступило – рекомендовано продолжить до 8 недель (можно
увеличить дозу препарата). Практически одинаковый эффект
наблюдается при приеме Пирензепина, Сукральфата и Де-Нол.
Однако, последние необходимо принимать часто в течение дня,
что не удобно для больного. Антациды назначают только как
спомогательное лечение, для купирования болевого синдрома (по
требованию)**

**Для профилактики рецидивов наиболее эффективны
блокаторы H₂ рецепторов гистамина, которые принимают
однократно на ночь, регулярно, длительно**

**При склонности к частым рецидивам, несмотря на проводимое
лечение-оперативное вмешательство.**

