**Введение**

**Клиническая фармакология – наука, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного человека.**

**Клиническая фармакология имеет тесную связь с различными областями медицины и биологии. Успехи аналитической химии, создание высокочувствительной аппаратуры дали возможность определять в тканях и жидкостях организма лекарственные вещества в ничтожно малых количествах, исследовать их биотрансформацию и выведение из организма. Знание этиологии и патогенеза заболевания дает возможность не только создать необходимый лекарственный препарат, но и разработать методику его применения. Большое количество современных лекарственных препаратов, порой весьма близких по-своему действию, создают определенные трудности медицинскому работнику в лечении. Фармакодинамика и фармакокинетика являются основными разделами клинической фармакологии.**

**Фармакодинамика изучает совокупность эффектов лекарственного вещества и механизмов его действия, а фармакокинетика – пути поступления, распределения, биотрансформации и выведения лекарств из организма человека. Помимо этого, клиническая фармакология изучает побочные реакции, возникающие во время лечения, а также особенности действия лекарственных веществ в различных условиях (детский и пожилой возраст, беременность, наличие сопутствующих заболеваний и др.), взаимодействие препаратов при их совместном применении, влияние пищи на фармакокинетику лекарственных средств и др.**

**Задачами клинической фармакологии являются:**

**1) испытание новых фармакологических средств;**

**2) разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов;**

**3) клинические исследования и переоценка старых препаратов;**

**4) информационное обеспечение и консультативная помощь медицинским работникам.**

**Помимо теоретических задач, разрабатываемых клинической фармакологией, на практике она решает еще ряд вопросов:**

**1) выбор лекарственных препаратов для лечения конкретного больного;**

**2) определение наиболее рациональных лекарственных форм и режима их применения;**

**3) определение путей введения лекарственного вещества;**

**4) наблюдение за действием лекарственного средства;**

**5) предупреждение и устранение побочных реакций и нежелательных последствий взаимодействия лекарственных веществ.**

**Благодаря применению новых лекарственных средств значительно повысилась эффективность лечения многих заболеваний. Так применение Н - блокаторов гистаминовых рецепторов, ингибиторов Н⁺ - К⁺ - АТФ-азы, средств, оказывающих бактерицидное действие на Helicobacter pylori, препаратов, защищающих слизистую оболочку желудка и кишечника, гепатопротекторов значительно улучшило течение заболеваний пищеварительной системы.Целью данной курсовой работы является:**

**1) изучить характеристики препаратов, применяемых при нарушении секреторной функции желудка, 12-перстной кишки и поджелудочной железы;**

**2) изучить группы лекарственных препаратов, фармакологическое действие, дозы, применение, форму выпуска и т. д.**

**1. Средства, применяемые при сниженной функции желёз желудка**

**Основными компонентами желудочного сока являются соляная кислота (проду**цируется обкладочными клетками), пепсиногены (продуцируемые главными клетками), а также муцин( продуцируемый добавочными клетками). При гипоацидных и анацидных гастритах может снижаться или, соответственно, полностью отсутствовать секреция соляной кислоты (ахлоргидрия), а также может происхо**дить снижение секреции соляной кислоты и пепсина(ахилия). Ахилия может наблюдаться при раке желудка, злокачественной анемии и т.д.**

**При недостаточности секреции желудочного сока для улучшения переваривания пищи назначают в качестве заместительной терапии натуральный желудочный сок, пепсин, кислоту хлористоводородную разведенную.**

**Натуральный желудочный сок (Succus gastricus naturalis) содержит все выделяемые железами желудка ферменты, его pH варьирует от 0,8 до 1,2.Препарат получают от здоровых собак (при мнимом кормлении) или лошадей.**

**Применяют при недостаточности функции желез желудка, ахилии, диспепсиях, гипо- и анацидных гастритах. Назначают препарат по 1 ст. ложке во время или сразу после еды.**

**Пепсин (Pepsinum) – протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиней или телят. Пепсин расщепляет белки на пептиды. Он активен только при pH = 1, 5-4, 0; поэтому применение его при хронических гипоацидных гастритах, осуществляют вместе с соляной кислотой.**

**Пепсин в виде порошка назначают перед едой 3-4 раза в день по 0, 3 – 0, 5 на прием; во время еды в порошке или в 1 – 3% растворе соляной кислоты.**

**Ацидин – пепсин (бетацин) выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 , каждая из которых содержит одну часть пепсина и четыре части ацидина, последний, гидролизуясь, выделяет свободную соляную кислоту.**

**Применяют препарат по тем же показаниям, что и пепсин, и натуральный желудочный сок. Таблетку ацидин-пепсина растворяют в 1/3 стакане воды. Назначают препарат 3 – 4 раза в день во время или после еды. Курс лечения 30-45 дней.**

**2. Средства, используемые при повышенной секреции желез желудка (клиническая классификация препаратов)**

**При повышенной секреции желез желудка развивается синдром, связанный с увеличением продукции соляной кислоты обкладочными клетками, следствием чего является повышение активности пепсина – экскрета главных клеток слизистой оболочки желудка. Увеличение продукции соляной кислоты и повышение активности пепсина ведет к уменьшению продукции муцина – основного компонента слизи, покрывающей слизистую желудка и кишечника. Гиперацидность, увеличение активности пепсина и недостаток муцина предрасполагают к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (воспаления, эрозии, язвы) и способствуют развитию синдрома увеличения активности кислотно-пептического фактора.**

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

**Самостоятельную группу составляют препараты, применяемые по специальным показаниям : цитопротективные средства ( сукральфат , синтетические аналоги простагландинов) , назначаемые главным образом, для лечения и профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызываемых приемом ульцерогенных лекарственных средств; препараты нормализующие двигательную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки (спазмолитики, прокинетики) ; антигеликобактерные средства (антибиотики, препараты висмута) (табл.1).**

**Препараты базисной терапии 1- й ступени способны поддерживать уровень внутрижелудочного рН на уровне > 3 в течение суток лишь сравнительно короткое время – до 8-10 часов. Поэтому их целесообразно назначать при благоприятном течении язвенной болезни: редких и непродолжительных обострениях, небольших размерах язвенного дефекта, умеренном повышении кислотной продукции, отсутствии осложнений.**

**Препараты базисной терапии 2-й ступени поддерживают уровень интрагастрального 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 амнестических), сопутствующем эрозивном эзофагите.**

**2.1 Антациды**

**— Классификация**

**Традиционно в группе антацидных препаратов выделяют всасывающиеся (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, окись магния) и невсасывающиеся антациды (гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния).**

**Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного рН вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота. Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рикошета» ,то есть вторичному – после первоначального ощелачивающего эффекта – повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка.**

**Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза. Если же их прием сопровождается употреблением большого количества молока, то может наблюдаться «молочно-щелочной синдром», проявляющийся тошнотой, рвотой, жаждой, головной болью, полиурией, разрушением зубов, образованием камней в почках. Однако этот синдром возникает, как правило, лишь при приеме очень больших доз карбоната кальция (30- 50 гр. в сутки), что в клинической практике встречается крайне редко.**

**Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Например, в дозе 2 гр. он может задерживать жидкость в такой же степени, как и 1,5 гр. хлорида натрия. Поэтому у больных, особенно пожилого возраста, могут появляться отеки, повышаться артериальное давление, нарастать признаки сердечной недостаточности.**

**Многочисленные недостатки всасывающихся антацидов привели к практически полной утрате ими своего значения в лечении заболеваний желудка. В настоящее время при использовании термина «антациды» подразумеваются лишь невсасывающиеся антацидные препараты: маалокс, фосфалюгель, альмагель, гастал и др.**

**— Фармакодинамика**

**Невсасывающиеся атациды отличаются друг от друга по химическому составу и активности. Для нейтрализации соляной кислоты могут быть использованы карбонатный, бикарбонатный, цитратный и фосфатный анионы, однако наиболее часто применятся гидроокиси. Большинство современных антацидов содержат также катионы магния и алюминия. Невсасывающиеся антацидные препараты лишены многих недостатков всасывающихся. Их действие не сводится к простой реакции нейтрализации с соляной кислотой и поэтому не сопровождается возникновением феномена «рикошета», развитием алколоза и молочно-щелочноо синдрома. Они реализуют свой эффект, в основном, адсорбируя соляную кислоту.**

**Растворимость гидроокиси магния очень низкая , поэтому содержание ионов ОН⁻ не достигает больших концентраций. Несмотря на это, гидроокись магния активно взаимодействует с ионами Н⁺ и является наиболее быстро действующим антацидом. Гидроокись алюминия также плохо растворяется в воде, она действует медленнее гидроокиси магния, но более продолжительно. Таким образом, комбинация гидроокиси магния и гидроокиси алюминия представляется оптимальной с точки зрения достижения быстрого (в течение нескольких минут) и достаточно длительного (до 2-3 часов) ощелачивающего эффекта.**

**Кислотонейтрализующая активность антацидов (выражаемая в миллиэквивалентах нейтрализованной соляной кислоты) варьирует в широких пределах и оказывается неодинаковой у различных антацидных препаратов. Согласно данным исследований антоцидных свойств маалокса и альмагеля, проведенных с помощью внутрижелудочной рН-метрии, после приема стандартных доз данных препаратов (15 мл. суспензии) время начала ответа рН после приема маалокса было вдвое короче, чем после приема альмагеля, а «щелочное время», напротив,- вдвое продолжительнее. То есть маалокс действует вдвое быстрее и дольше, чем альмагель.**

**Невсасывающиеся антациды обладают и рядом других позитивных свойств. Они уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (как посредствам адсорбции пепсина, так и за счет повышения рН среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка.**

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

**Обнаружено также, что антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию, ангиогенез, и регенерацию тканей. Данный факт является объяснением того, почему, например, качество рубца на месте язвы оказывается в гистологическом отношении после применения антоцидов лучше, чем после использования омепразола.**

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**Ранее антациды рекомендовались при лечении заболеваний желудка в основном в качестве вспомогательных лекарственных средств, например, как дополнение к антисекреторным препаратам, причем, главным образом,- с симптоматическими целями: для купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств. Что же касается возможности применения антацидов при лечении заболеваний желудка в качестве основных лекарственных препаратов, то отношение к этому многих гастроэнтерологов до последнего времени было скептическим: с одной стороны считалось, что эти препараты по своей эффективности уступают другим лекарственным средствам, а с другой,- высказывалось мнение, что для курсового лечения обострений язвенной болезни требуются очень высокие дозы антацидов и их частый прием, что создает определенные проблемы для пациентов.**

**Показания к применению: язва желудка и 12-й кишки, острые и хронические гастриты, гастродуодениты, эзофагиты, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона, изжога беременных, метеоризм и др.**

**—Нежелательные реакции**

**Нежелательные реакции могут быть связаны с изменением рН и КОС, а также со свойствами отдельных компонентов, входящих в состав препаратов. Изменение КОС обычно наблюдается при систематическом использовании всасывающих антацидов. Наиболее частой нежелательной реакцией при применении гидроокиси алюминия является запор, гидроокись магния обладает послабляющим действием и может вызвать диарею. При комбинированном применении данных веществ (в составе маалокса и др.) их нежелательное влияние на моторику взаимно нивелируется.**

**Термин «невсасывающиеся антациды» являются в какой- то мере условным. Входящие в их состав алюминий и магний могут в минимальных количествах всасываться в кишечнике. Однако клинически значимое повышение уровня алюминия и магния в крови отмечается лишь у больных с выраженной почечной недостаточностью, которая является основным и , по-видимому, единственным серьезным противопоказанием для проведения длительной антацидной терапии, поскольку в таких случаях кумуляция алюминия может привести к энцефалопатии и остеомаляции. У больных с нормальной или умеренно сниженной функции почек заметного повышения уровня алюминия в крови при лечении антацидами не происходит. При длительном приеме гидроокиси алюминия может снижаться всасывание фосфатов в кишечнике, что иногда сопровождается возникновением гипофосфатемии . Указанное осложнение чаще возникает у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.**

**—Лекарственные взаимодействия**

**Антациды ослабляют всасывание многих препаратов в желудочно-кишечном тракте и таким образом снижают их биодоступность при приеме внутрь. Наиболее отчетливо это проявляется на приеме бензодиазепинов, НПВС (индометацин и др.), антибиотиков (ципрофлоксацин, тетрациклин, метранидазол, нитрофурантоин), противотуберкулезных средств (изониазид), Н₂-блокаторов, теофиллина, дигоксина, хинидина, варфарина, фенитоина, железа сульфата (табл.2). Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 часа до или через 2 часа после приема других препаратов.**

**— Форма 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 применении. Однако проведенные исследования показали, что существенных различий между этими формами нет и, более того, таблетированные формы имеют преимущество по длительности действия, поскольку эвакуируются из желудка медленнее, чем жидкие антациды.**

**Антациды назначают обычно 4 раза в день, по 10-15 мл суспензии или геля, либо по 1-2 таблетки. Таблетки следует разжевывать или рассасывать, не проглатывая целиком. В некоторых вкладышах-инструкциях по применению антацидов даются рекомендации принимать их до еды. Однако при этом они быстро эвакуируются из желудка, к тому же их эффект нивелируется буферными свойствами самой пищи. Большинство гастроэнтерологов считает более обоснованным принимать антациды через 1час после еды и на ночь. В особых случаях , например, при значительных интервалах между приемами пищи, можно рекомендовать и дополнительный прием антацидов через 3-4 часа после еды.**

**— Препараты**

**Маалокс – комбинация гидроокиси алюминия и гидроокиси магния в следующих количествах: в 1 таблетке – соответственно, 400 мг и 400 мг ; в 100 мл суспензии во флаконе – 3,49 и 3,99 г ; в 15 мл суспензии в пакетиках – 523,5 мг и 598,5 мг. Назначают по 1-2 таблетки (разжевать или рассасывать во рту) или по 15 мл суспензии (1 пакетик или 1 ст. ложка) 4 раза в день через 1 час после еды и на ночь. Формы выпуска :таблетки, суспензии во флаконах по 250 мл и пакетиках по 15 мл.**

**Фосфалюгель – содержит в 1 пакетике 8,8 г коллоидного фосфата алюминия, гель пектина и агар-агара. Назначают по 1-2 пакетика 4 раза в день через 1 час после еды и перед сном. Форма выпуска: гель в пакетиках по 16 г .**

**Альмагель – содержит в 5 мл суспензии 300 мг гидроокиси алюминия и 100 мг гидроокиси магния. В состав Альмагеля А дополнительно входят анестезин (100 мг на 5 мл суспензии) и сорбитол (800 мг). Назначают по 10-15 мл 4-6 раз в день. Альмагель А назначают только при болях, продолжительность его применения не должна превышать 3-4 дней. Формы выпуска: суспензия во флаконах по 170 и 200 мл.**

**Выпускаются и многие другие комбинированные антацидные препараты: алугастрин, гастралюгель, гелусил, гелусил-лак, компенсан, пее-хоо, ренни, тисацид и др.**

**2.2 Селективные холинолитики (М – холиноблокаторы)**

**Холинолитики снижают кислотную продукцию, тормозят освобождение гастрина, уменьшают выработку пепсина, пролонгируют эффект антацидных средств, усиливают буферные свойства пищи, уменьшают двигательную активность желудка и 12-й кишки.**

**В то же время применение при лечении язвенной болезни таких препаратов, как атропин, платифиллин и метацин, является ограниченным из-за системности их холиноблокирующего действия и как следствие этого – высокой частоты нежелательных реакций. К последним относятся сухость во рту, нарушение аккомодации, тахикардия, запоры, задержка мочеиспускания, головокружение, головная боль, бессонница.**

**Атропин и атропиноподобные препараты противопоказаны при глаукоме, аденоме предстательной железы, сердечной недостаточности. Их прием нежелателен при недостаточности кардии и гастроэзофагеальных рефлюксах, которые часто сопутствуют язвенной болезни, поскольку в таких случаях может усиливаться обратный заброс кислого желудочного содержимого из желудка в пищевод. Широкое применение в клинической практике нашел препарат пирензепин (гастроцепин), также блокирующий холинорецепторы, но по механизмам своего действия существенно отличающийся от атропина и других холинолитиков.**

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

**— Фармакодинамика**

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

**Пирензепин несколько замедляет эвакуацию из желудка, но в отличие от неселективных холиноблокаторов, при пероральном приеме в средних терапевтических дозах не снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера. При внутривенном введении препарата тонус сфинктера и перистальтика пищевода уменьшается.**

**Эффективность пирензепина при лечении язвенной болезни первоначально объяснялась его антисекреторной активностью. Однако последующие работы показали наличие у препарата цитопротективного действия, то есть способности повышать защитные свойства слизистой оболочки желудка. Этот эффект в определенной мере связан со способностью расширять кровеносные сосуды желудка и усиливать образование слизи.**

**— Фармакокинетика**

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

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**За прошедшие годы опубликовано много работ, свидетельствующих о достаточно высокой эффективности пирензепина при лечении обострений язвенной болезни и 12-й кишки. Отмечалась, в частности, способность препарата быстро купировать болевой синдром и диспепсические расстройства. Пирензепин не оказывал гепатотоксического и нефротоксического действия и был эффективен у больных с так называемыми «гепатогенными» язвами, обычно резистентными к проводимому лечению, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, у лиц пожилого возраста. Имеются сообщения об успешном применении препарата при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.**

**В целом, применение пирензепина в дозе 100-150 мг в сутки позволяет достичь заживления язв 12-й кишки в течении 4 недель у 70-78% больных. Препарат может использоваться для предупреждения возникновения «стрессовых» язв, а также для профилактической терапии.**

**— Нежелательные реакции**

**Пирензепин, как правило, хорошо переносится. Иногда отмечается сухость во рту, расстройства аккомодации, реже - запоры, тахикардия, головные боли. При этом частота их возникновения четко коррелируется с дозой. Так, при назначении средних терапевтических доз (100 мг в сутки) сухость во рту встречается у 7-13% пациентов, а нарушение аккомодации – у 1-4% больных. В более высоких дозах (150 мг в сутки) частота указанных нежелательных реакций возрастает до 13-16% и 5-6%, соответственно. В большинстве случаев нежелательные реакции бывают выражены слабо и не требуют отмены препарата.**

**Пирензепин обычно не вызывает повышения внутриглазного давления, нарушения мочеиспускания и нежелательных реакций со стороны сердечно – сосудистой системы. Однако при глаукоме, аденоме предстательной железы и склонности к тахикардии препарат следует назначать с осторожностью.**

**— Лекарственные взаимодействия**

**Пирензепин стимулирующее влияние алкоголя и кофеина на желудочную секрецию. Одновременное назначение пирензепина и Н₂-блокаторов приводит к потенцированию антисекреторного действия, что может использоваться у больных с синдромом Золлингера – Эллисона.**

**— Дозировка и способы применения**

**При обострении язвенной болезни – по 50 мг 2 раза в день (утром и вечером) за пол часа до еды. Продолжительность курса составляет, как правило, 4-6 недель. При поддерживающей терапии – 50 мг в день.**

**Внутривенно или внутримышечно – при очень упорном болевом синдроме (например, у больных с синдромом Золлингера – Эллисона ) – по 10 мг 2-3 раза в сутки. Внутривенное введение производится медленно струйно или (лучше) капельно.**

**— Форма выпуска**

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

**2.3 Блокаторы Н2 - гистаминовых рецепторов**

**Н2 - блокаторы, которые стали применяться в клинической практике с середины 70 – х годов, в настоящее время относятся к числу наиболее распространенных противоязвенных препаратов. Известно несколько поколений этих лекарств. После циметидина были последовательно синтезированы ранитидин, фамотидин, а несколько позже – низатидин и роксатидин.**

**— Фармакодинамика**

**Главным эффектом Н₂ -блокаторов является антисекреторный: за счет конкурентного блокирования Н₂ - гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка, они подавляют выработку соляной кислоты. Этим и обуславливается их высокая противоязвенная активность. Препараты новых поколений превосходят циметидин по степени подавления ночной и общей суточной секреции соляной кислоты, а также по длительности антисекреторного эффекта (табл. 3.).**

**Помимо угнетения секреции соляной кислоты Н₂ - блокаторы обладают и рядом других эффектов. Они подавляют базальную и стимулированную выработку пепсина, увеличивают продукцию желудочной слизи и бикарбонатов, усиливают синтез простагландинов в стенке желудка, улучшают микроциркуляцию в слизистой. В последнии годы было показано, что Н₂ -блокаторы тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК – синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы.**

**— Фармакокинетика**

**При приеме внутрь Н₂ - блокаторы хорошо всасываются в проксимальных отделах тонкой кишки, достигая пиковых концентраций в крови через 30-60 минут. Биодоступность циметедина составляет 60-80%, ранитидина - 50-60%, фамотидина – 30-50%, низатидина – 70%, роксатидина – 90-100%. Экскреция препаратов осуществляется через почки, причем 50-90% принятой дозы – в неизмененном виде. Период полувыведения циметидина, ранитидина и низатидина составляет 2 часа, фамотидина – 3,5 часа, роксатидина – 6 часов.**

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**15-летний опыт применения Н₂ - блокаторов убедительно доказал их высокую эффективность. После их внедрения в клиническую практику число оперативных вмешательств по поводу язвенной болезни во многих странах снизилось в 6-8 раз.**

**При применении Н₂ - блокаторов в течении 2 недель боли в эпигастральной области и диспепсические расстройства исчезают у 56-58% больных с обострением язвы желудка и 12-перстной кишки. Через 4 недели лечения рубцевание дуоденальных язв достигается у 75-83% больных, через 6 недель – у 90-95% пациентов. Язвы желудка заживают несколько медленнее (как и при применении других препаратов) : частота их рубцевания через 6 недель – 60-65%, через 8 недель – 85-90%.**

**Сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования показали, что эффективность двухкратного и однократного приема циметидина, ранитидина, фамотидина, низатидина примерно одинакова. Сопоставляя между собой отдельные поколения Н₂ - блокаторов,следует отметить, что хотя ранитидин и фамотидин превосходят циметидин по антисекреторной активности, убедительных доказательств их более высокой клинической эффективности не получено. Главным преимуществом последних является лучшая переносимость пациентами. Низатидин и роксатидин не имеют никаких особых преимуществ перед ранитидином и фамотидином и поэтому большого распространения не получили.**

**Для лечения язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки у больных с синдромом Золлингера – Элиссона Н₂-блокаторы назначаются в очень высоких дозах (в 4-10 раз превышающих средние терапевтические),при язвенных кровотечениях-парентерально.**

**Н₂-блокаторы используются для противорецидивной терапии, для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также «стрессовых» язв.**

**— Нежелательные реакции**

**Характерны в основном для циметидина:**

**— антиандрогенное действие, наблюдающееся при длительном приеме (особенно в высоких дозах), проявляется повышением уровня пролактина в крови, возникновением галактореи и аменореи, уменьшением числа сперматозоидов, прогрессированием гинекомастии и импотенции;**

**— гепатотоксичность: ухудшение печеночного кровотока, повышение уровня трансаминаз в крови, в редких случаях – острый гепатит;**

**— проникая через гематоэцефалический 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;**

**— гематотоксичность: нейтропения, тромбоцитопения;**

**— кардиотоксичность: синдром слабости синусного узла, нарушение ритма;**

**— нефротоксичность: повышение уровня креатинина в сыворотке крови.**

**Н₂ - блокаторы последующих поколений – ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин – переносятся значительно лучше. Они не оказывают антиандрогенного и гепатотоксического действия, не проникают через гематоэнцефалический барьер и не вызывают нервно-психических нарушений. При их применении могут лишь диспепсические расстройства(запоры, диарея, метеоризм) и аллергические реакции (преимущественно в виде крапивницы), которые встречаются сравнительно редко (1-2%)**

**При длительном применении Н₂ - блокаторов (более 8 недель), особенно в высоких дозах, следует иметь в виду потенциальную возможность развития гипергастринемии с последующей гиперплазией энтерохромаффинных клеток в слизистой желудка.**

**При резкой отмене Н₂ - блокаторов, особенно циметидина, возможно развитие «синдрома рикошета», сопровождающегося вторичными гиперсекреторными реакциями.**

**— Лекарственные взаимодействия**

**Циметидин является одним из наиболее мощных ингибиторов микросомальной системы цитохрома Р-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 Р-450 ранитидином не имеет клинического значения. Другие Н₂ - блокаторы подобным действием вообще не обладают.**

**Н₂ - блокаторы могут уменьшать всасывание кетоконазола, которое зависит от наличия соляной кислоты в желудке.**

**— Дозировка и формы выпуска препаратов**

**Циметидин (альтрамет, гистодил, нейтронорм, примамет, тагамет; Cimetidinum) при обострении язвы назначается обычно по 200 мг 3 раза в день перед едой и 400 мг на ночь (1000 мг в день). При печеночной недостаточности дозу уменьшают до 400-800 мг в день. Поддерживающая доза составляет 400 мг на ночь. При язвенных кровотечениях – внутримышечно или внутривенно по 200 мг 8-10 раз в сутки. Выпускается в таблетках по 200 и 400 мг, ампулах по 200 мг/2 мл**

**Ранитидин (зантак, раниберл, ранисан, гистак, улькодин; Ranitidini hydrochloridum) применяется в лечебной дозе 150 мг 2 раза в день (утром и вечером) или 300 мг на ночь. Поддерживающая доза – 150 мг на ночь. При ХПН лечебную дозу снижают до 150 мг, поддерживающую – до 75 мг в сутки. При кровотечениях – внутримышечно или внутривенно по 50 мг каждые 6-8 часов. Выпускается в таблетках по 150 и 300 мг, ампулах по 50 мг/2 мл.**

**Фамотидин (гастросидин, квамател, лецедил, ульфамид ; Famotidine)**

**Назначают по 20 мг 2 раза в день или по 40 мг перед сном. Поддерживающая доза – 20 мг на ночь. При ХПН лечебную дозу уменьшают до 20 мг в день или увеличивают интервалы между приемами (до 36-48 часов). Внутривенно – по 20 мг каждые 12 часов (на 5-10 мл изотонического раствора хлорида натрия). Выпускается в таблетках по 20 и 40 мг, ампулах по 20 мг.**

**Низатидин (аксид; Nizatidine) по 150 мг 2 раза вдень или 300 мг на ночь. Поддерживающая доза – 150 мг в сутки. При ХПН – по 150 мг в сутки или через день. При кровотечениях - внутривенно капельно длительно со скоростью 10 мг/час или по 100 мг в течении 15 минут 3 раза в день. Выпускается в капсулах по 150-300 мг, флаконах по 100 мг/4 мл.**

**Роксатидин (роксан) – по 75 мг 2 раза в день или 150 мг на ночь, при поддерживающей терапии – по 75 мг в сутки. При ХПН – 75 мг 1 раз в день или через день. Выпускается в таблетках по 150 мг.**

**2.4 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. Из препаратов этой группы в клинике в настоящее время используются омепразол, а также менее известные в нашей стране, но широко применяемые за рубежом, пантопразол и лансопразол.**

**— Фармакодинамика**

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

**ИПН исходно не обладают биологической активностью. Но, являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париентальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфенамидные производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином Н⁺К⁺ АТ Фазы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париентальная клетка вынуждена синтезировать новый белок фермента, на что требуется около 18 часов.**

**Высокая терапевтическая эффективность ИПН обусловлена их выраженной антисекреторной активностью, от 2-10 раз более высокой, чем у Н₂ -блокаторов. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочное кислотовыделение в течение суток подавляется на 80-98% , в время как при приеме Н₂ - блокаторов – на 55-70%. По существу, ИПН являются в настоящее время единственными препаратами, способными поддержать показатели интрагастрального рН на уровне выше 3 более 18 часов и удовлетворяющими, таким образом, требованиям, сформулированным Burget для идеальных противоязвенных средств.**

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

**— 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. Биодоступность омепразола в такой лекарственной форме составляет около 65%, пантопразола – 77%, у лансопразола она вариабельна. Препараты довольно быстро метаболизируются в печени, экскретируются через почки (омепразол, патопразол) и желудочно- кишечный тракт (лансопразол). Период полувыведения омепразола - 60 минут,пантопразола – 80-90 минут, лансопразола – 90-120 минут. При заболеваниях печени и почек эти величины существенно не изменяются.**

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**Многоцентровые и мета-аналитические исследования подтвердили более высокую эффективность ИПН при лечении обострений язвенной болезни по сравнению с Н₂ - блокаторами. Так, в течение 2 недель клиническая ремиссия (исчезновение болей и диспепсических расстройств), достигается у 72% больных с дуоденальными язвами и 66%-с язвами желудка. У 69% пациентов в эти же сроки рубцуется язвенный дефект 12-перстной кишки. Через 4 недели заживление дуоденальных язв наблюдается уже у 93-100% пациентов. Язвы желудка рубцуются через 4 и 8 недель, в среднем, у 73% и 91% больных, соответственно.**

**Специальным показанием к применению ИПН служат гастродуоденальные язвы, резистентные к терапии Н₂ - блокаторами. Данная резистентность встречается у 5-15% больных, получающих Н₂ - блокаторы. При 4-х недельном применении ИПН язвы 12-перстной кишки заживают у 87%, а язвы желудка – у 80% таких пациентов, через 8 недель – у 98 и 94% больных, соответственно.**

**При труднорубцующихся язвах, которые чаще локализуются в желудке, усиление эффекта отмечается при двукратном увеличении дозы. Частота рубцевания через 4 недели повышается до 80%, а через 8 недель –до 96%.**

**ИПН применяются также для противорецидивной терапии язвенной болезни, для лечения язвенных поражений, вызванных приемом НПВС. При гастродуоденальных язвах у больных с синдромом Золлингера-Эллисона ИПН назначаются в дозах, превышающих средние терапевтические в 3-4 раза.**

**Как уже указывалось, ИПН входят в многие схемы антигеликобактерной терапии.**

**— Нежелательные реакции**

**Профиль безопасности ИПН при которых (до 3 месяцев ) курсах терапии является очень высоким. Чаще всего при этом отмечаются головная боль (2-3%), утомляемость (2%), головокружение (1%), диарея (2%), запоры (1% пациентов). В редких случаях – аллергические реакции в виде кожной сыпи или бронхоспазма. При внутривенном введении омепразола описаны единичные случаи нарушения зрения и слуха.**

**При длительном (особенно в течение нескольких лет) непрерывном приеме ИПН в высоких дозах 40 мг омепразола, 80 мг пантопразола, 60 мг лансопразола) возникает гипергастринемия, прогрессируют явления атрофического гастрита, иногда – узелковая гиперплазия энтерохромаффинных клеток слизистой желудка. Необходимость длительного приема таких доз имеется обычно лишь у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и при тяжелом течении эрозивно-язвенного эзофагита.**

**— Лекарственные взаимодействия**

**Омепразол и лансопразол умеренно ингибируют цитохром Р-450 в печени и, вследствие этого замедляют элиминацию некоторых лекарственных препаратов – диазепама, варфарина, фенотоина. В то же время, метаболизм кофеина, теофиллина, пропранолола, хинидина при этом не нарушается. Пантопразол практически не оказывает влияния на цитохром Р-450.**

**— Дозировка и формы выпуска препаратов**

**Омепразол (лосек, омепрол,омез; Omeprasolum) назначается обычно внутрь в дозе 20 мг 1 раз в день утром на тощак. При труднорубцующихся язвах, а также при проведении антигеликобактерной терапии – по 20 мг 2 раза в день. При поддерживающей терапии доза уменьшается до 10 мг в день. При язвенном кровотечении, при «стрессовых» язвах – внутривенно капельно 42,6 мг омепразола натрия (соответствует 40 мг омепразола) в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Выпускается в капсулах по 10 и 20 мг, во флаконах по 42,6 мг омепразола натрия.**

**Пантопразол (Pantoprazole) - внутрь по 40 мг 1 раз в день перед завтраком. При антигеликобактерной терапии – 80 мг в день. Внутривенно капельно 45,1 мг пантопразола натрия (соответствует 40 мг пантопразола) в изотоническом растворе хлорида натрия. Выпускается в капсулах по 40 мг, флаконах по 45,1 мг пантопразола натрия.**

**Лансопразол (ланзап; Lansoprazole) - внутрь по 30 мг 1 раз в день (утром или вечером). При антигеликобактерной терапии – 60 мг в день. Выпускается в капсулах по 30 мг.**

**2.5 Цитопротекторы**

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

**—Мизопростол**

**Мизопростол (сайтотек) является синтетическим аналогом простагландина Е₁.**

**Фармакодинамика**

**Препарат стимулирует выработку гликопротеинов желудочной слизи, улучшает кровоток в слизистой желудка, увеличивает секрецию бикарбонатов, подавляя базальную и стимулированную выработку соляной кислоты. Установлено, однако, что мизопростол проявляет противоязвенное действие в дозах, недостаточных для подавления кислотной секреции.**

**— Фармакокинетика**

**Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 15 минут. При приеме с пищей, содержащей большое количество жиров, абсорбция замедляется. Деэстерифицируясь, превращается в мизопростоловую кислоту, которая затем подвергается метаболизму, свойственному простагландинам и жирным кислотам. Период полувыведения мизопростола – 30 минут. При ХПН пиковая концентрация в крови и период полувыведения несколько возрастают.**

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**Мизопростол достаточно эффективен при лечении обострений язвенной болезни: в течение 4 недель заживление происходит у 76-85% больных с дуоденальными язвами, а через 8 недель - у 51-62% пациентов с язвами желудка.**

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

**— Нежелательные реакции**

**Отмечаются диспепсические расстройства, схваткообразные боли в животе, кожные сыпи. Наиболее часто (у 11-33% больных) развивается диарея, обусловленная усилением перистальтики кишечника. Обычно она умеренно выражена и, как правило, проходит в течение нескольких дней.**

**Мизопростол повышает тонус миометрия, в результате чего могут появляться боли внизу живота и кровянистые выделения из влагалища. Поэтому его можно принимать только начиная со 2-3 дня после менструации. Препарат 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 артротека (таблетки: 50 мг диклофенака натрия, 200 мкг мизопростола), который назначается по 1 таблетке 2-3 раза в день пациентам с ревматоидным артритом или остеоартрозом.**

**— Сукральфат**

**Сукральфат (алсукрал, вентер, сукрамал, сукрафил) является основной алюминиевой солью сульфата сахарозы. Нерастворим в воде и при пероральном приеме почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте.**

**— Фармакодинамика**

**В кислой среде желудка диссоциирует на гидроокись алюминия и гидрогенсульфат сахорозы. Несмотря на образование гидроокиси алюминия, сукральфат обладает весьма слабой антацидной активностью, используя лишь 10 % своих потенциальных кислотонейтрализующих свойств. Гидрогенсульфат сахарозы образует комплекс с некротическими массами в зоне язвенного дефекта, который сохраняется около 3 часов и создает барьер для действия соляной кислоты, пепсина и желчных кислот.**

**Повышает содержание простагландинов в слизистой желудка, увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в слизистой и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток. Адсорбирует пепсин и снижает чувствительность париентальных клеток. Ослабляет всасывание фосфатов в кишечнике.**

**— Клиническая эффективность и показания к применению**

**Частота рубцевания язв желудка и 12-перстной кишки на фоне приема сукральфата достигает 70-80%. Однако в настоящее время он используется не для курсовой терапии обострений язвенной болезни, где он уступил место более мощным антисекреторным препаратам, а, главным образом, для профилактики и лечения гастродуоденальных язв, вызванных приемом ульцерогенных лекарственных средств.**

**Может применяться для профилактики стрессовых кровотечений у больных с тяжелыми травмами и ожогами. При этом, как показали контролируемые исследования, риск развития госпитальной пневмонии меньше, чем при применении антацидов, поскольку сукральфат, в отличие от последних, не вызывает повышение рН желудочного содержимого и связанного с этим размножения грамотрицательных бактерий в желудке.**

**Используется также при эрозивно-язвенных поражениях желудка, вызванных приемом больших количеств острой пищи и алкоголя, однако объективных клинических доказательств эффективности его в таких ситуациях не имеется.**

**Основным показанием к применению сукральфата является гиперфосфатемия у больных с уремией, которые находятся на диализе.**

**— Нежелательные реакции**

**Наиболее частыми являются запоры (у 2-4% больных); реже встречаются головокружение, крапивница. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью.**

**— Лекарственные взаимодействия**

**Сукральфат снижает всасывание многих препаратов в желудочно-кишечном тракте (тетрациклины, фторхинолоны, Н₂-блокаторы, дигоксин, теофиллины пролонгированного действия), поэтому интервалы между их приемами должны составлять не менее 2 часов.**

**Антациды, снижая кислотность в желудке, уменьшают степень диссоциации сукральфата и ослабляют его активность, поэтому они должны применяться не менее чем за 30 минут до или не ранее чем через 30 минут после приема сукральфата.**

**— Дозировка и формы выпуска**

**Внутрь – по 1 г 3 раза в день за 0,5-1 час до еды (или через 2 часа после еды) и на ночь. Другой вариант – по 2 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 1 г, в пакетиках, содержащих 1г сукральфата в гранулах. Таблетки можно проглатывать целиком, запивая водой, или так же, как и гранулы, размешать в половине стакана воды и выпить.**

**3. Антигеликобактерные препараты**

**3.1 Антибиотики**

**Из большого числа антибиотиков, применявшихся ранее для эрадикации Helicobacter pylori, в настоящее время оставлены кларитромицин, тетрациклин и нитроимидазолы.**

**Кларитромицин (клацид) – полусинтетический 14-членный макролид. По активности против H.pylori превосходит другие макролиды и производные нитроимидазола. Антигеликобактерное действие кларитромицина in vitro усиливает амоксициллин. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Метаболизируется в печени с образованием 14-гидроксикларитромицина, также обладающе-**

**го антибактериальным действием. Экскретируется через почки и кишечник. Период полувыведения 3-7 часов.**

**В комбинации с антисекреторными препаратами (омепразолом, ранитидином), производными нитроимидазола, амоксициллином, препаратами висмута кларитромицин проявляет выраженное антигеликобактерное действие и входит в основные схемы эрадикационной терапии. Однако, следует иметь в виду, что у 5-10% больных может отмечаться резистентность H.pylori к кларитромицину.**

**Назначается по 0,25 или 0,5 г 2 раза в день, в некоторых схемах – по 0,5 г 3 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 г.**

**Появились данные о возможности включения в схемы антигеликобактерной терапии некоторых других макролидов (рокситромицина, азитромицина).**

**Тетрациклин обладает широким спектром активности. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме натощак, экскретируется через почки и через кишечник. Период полувыведения составляет около 8 часов.**

**Тетрациклин явился одним из первых антибиотиков, который был применен для эрадикации геликобактера в составе «классической» тройной комбинации. В настоящее время рассматривается как компонент резервной схемы квадротерапии, применяющейся при неэффективности традиционных схем лечения. В схемах антигеликобактерной терапии тетрациклин назначается в суточной дозе 2,0 г.**

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

**Нитромидазолы хорошо всасываются при приеме внутрь. Метаболизируются в печени, экскретируются через почки и через кишечник.**

**Применяются в составе многих схем эрадикации, хотя серьезной проблемы, как выяснилось в последнее время, является резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам, которая в развитых странах встречается у 30%, а в развивающихся – почти у 70-80% больных. Развитие резистентности обусловлено широким и часто бесконтрольным применением нитроимидазолов для лечения кишечных и урогенитальных инфекций. Тем не менее, нитроимидазолы сохраняют свое место в схемах антигеликобактерной терапии. Отчасти это связано с тем, что обладая высокой активностью против анаэробной флоры, они при назначении в сочетании с другим антибиотиком, снижают риск развития псевдомембранозного колита.**

**Метронидазол (трихопол, флагил, эфлоран) назначается по 0,25 г 4 раза в день или по 0,5 г 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,25 г.**

**Тинидазол (фазижин), имеющий более длительный период полувыведения, применяется по 2 раза в день. Выпускается в таблетках по 0,5 г.**

**3.2 Препараты висмута**

**Препараты висмута широко использовались при лечении язвенной болезни еще в прошлом веке. Упор тогда делался на вяжущие и антисептические свойства висмута. После выявления роли H.pylori было показано, что препараты висмута обладают выраженным антигеликобактерным действием, которое по характеру является бактерицидным. Осаждаясь на поверхности клеток бактерий, частицы висмута проникают затем в их цитоплазму, приводя к структурным повреждениям и гибели микроорганизмов.**

**В настоящее время препараты висмута применяются при лечении язвенной болезни в виде короткого курса в составе различных схем эрадикации геликобактера.**

**При применении препаратов висмута могут отмечаться диспепсические расстройства (тошнота, диарея), аллергические реакции (кожная сыпь). Необходимо помнить о появлении темной окраски стула, обусловленной образованием сульфида висмута. При приеме обычных доз препаратов висмута его уровень в крови повышается крайне незначительно. Симптомы передозировки и интоксикации могут наблюдаться только у пациентов с ХПН при длительном ( в течении нескольких месяцев) приеме высоких доз препарата.**

**Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол, трибимол)-коллоидный трикалия дицитрат висмута, который в кислой среде желудка образует на поверхности язв защитную пленку, препятствующую действию соляной кислоты и пепсина. Усиливает образование слизи, стимулирует секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка.**

**Прежде висмута субцитрат назначался 4-недельными курсами в качестве самостоятельного пртивоязвенного препарата. В настоящее время он применяется в качестве компонента классической тройной эрадикационной схемы и резервной схемы квадротерапии. Назначается по 120 мг 4 раза в день. Выпускается в таблетках по 120 мг.**

**Бисмофальк – комбинированный препарат. Выпускается в таблетках, каждая из которых содержит 50 мг висмута галлата основного и 100 мг висмута нитрата основного. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день до еды.**

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

**Заключение**

**Успехи медицинской науки последних десятилетий ознаменовались не только выяснением механизмов возникновения болезней на клеточном и молекулярном уровне, но и созданием на основе этих знаний новых, в частности лекарственных методов лечения.**

**Сегодня лекарства создаются с конкретной задачей: воздействовать на определенные биохимические и биофизические процессы, состояние рецепторов либо в микроорганизме – возбудителе болезни, либо в тех клеточных элементах, которые определяют развитие патологического процесса. В связи с этим лекарственные препараты становятся более целенаправленными, а значит более эффективными и более безопасными.**

**Из 1500 основных лекарственных средств, включенных в последнее издание наиболее известного справочника по лекарственным средствам М. Д. Машковского, около 1000 вошло в медицинскую практику лишь в 60-80-е годы. Такое обилие препаратов должно было бы облегчить работу врача. В определенной степени с позиций его терапевтических возможностей так и произошло. Но с другой стороны, разобраться во всей гамме препаратов, с учетом их возможностей, побочных эффектов, индивидуальной переносимости, используемых даже при лечении одного заболевания, нелегкая задача. Важен и индивидуальный подход к назначению тех или иных средств в каждом конкретном случае.**

**Болезни желудка, 12-перстной кишки и поджелудочной железы (хронические гастриты и дуодениты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические панкреатиты) – часто встречающиеся заболевания пищеварительной системы, при которых нарушаются процессы физиологической регенерации слизистой оболочки желудка и кишечника, расстройства их моторной функции и ферментной недостаточности поджелудочной железы. В качестве патогенетической терапии при увеличении кислотно-пептического фактора используются средства, нейтрализующие соляную кислоту (антациды); средства, снижающие продукцию соляной кислоты (Н₂-гистаминоблокаторы, ингибиторы Н⁺, К⁺ - АТФ-азы, селективные блокаторы переферических М-холинорецепторов, синтетические аналоги простагландина Е₁, синтетические пептиды), активаторы процессов регенерации слизистой оболочки и средства, защищающие ее от химического и механического повреждения; средства, оказывающее бактерицидное действие на Helicobacter pylori; препараты, которые применяются в качестве заместительной терапии при ферментативной недостаточности желудка и поджелудочной железы.**

**Список литературы**

1. **Елизаветина Г.А. Кислотозависимые заболевания в практике провизора // Consilium medicum .—2004.—Том 04.—№2.—354 с.**
2. **Охлобыстин А.В. Современные возможности ферментной терапии // Русский медицинский журнал.—2003.—№5.—С. 71 - 80.**
3. **Федюкович Н.И.Фармакология : учебное пособие для мед. училищ и колледжей / Н.И. Федюкович.— 2-е изд.— Ростов н/Д: изд-во «Феникс», 2003.— 672 с.**

**Приложение**

**Таблица 1. Классификация противоязвенных препаратов**

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

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

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

**Таблица 3. Сравнительная фармакодинамика Н₂ - блокаторов**

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