## Карагандинский государственный медицинский университет

## Кафедра общей фармакологии

Самостоятельная работа студента

Тема:

Средства, понижающие секрецию желез желудка

Выполнила: Мусаева Ж.З.

ст. гр. Стом. 3-006

Проверила: Ким Т.В.

преп., доцент кафедры

Караганда 2013 г.

**Содержание:**

Введение

. Средства, влияющие на ЖКТ

. Механизм действия М-холиноблокаторов

. Механизм действия ганглиоблокаторов

. Механизм действия Н2-гистаминоблокаторов

. Механизм действия ингибиторов протонового насоса

. Механизм действия простагландинов и их синтетические аналогов

. Механизм действия Блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

. Средства, влияющие на функцию желез желудка

. Средства, снижающие активности кислотно-пептического фактора

. Средства, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка

. Средства, применяемые для растворения желчных камней

Заключение

Список использованной литературы

**Введение**

Железы желудка продуцируют соляную кислоту, пепсин и слизь. Секреция соляной кислоты находится под контролем гастрина, гистамина и вегетативных нервов. Парасимпатические нервы стимулируют выделение желудочного сока, а симпатические - тормозят. В конечном счете, эти три агониста реализуют свое влияние через протонную помпу (Н-К-АТФазу) и в результате увеличивается выделение соляной кислоты. Базальная (не стимулированная) секреция соляной кислоты происходит по суточному ритму с пиком вечером и минимум утром.

Протеолитический фермент пепсин вырабатывается главными клетками желудочных желез в виде неактивного пепсиногена, который при контакте с соляной кислотой превращается в пепсин.

**1. Средства, влияющие на ЖКТ**

Заболевания органов пищеварения имеют широкое распространение, в связи с чем бесспорно их социальное значение.

Классификация их достаточно большая, можно разделить на 2 большие группы:

а) влияющие на секреторную функцию ЖКТ

б) влияющие на моторную функцию ЖКТ.

**2. Механизм действия М-холиноблокаторов**

**М-холиноблокаторы** блокируют м-холинорецепторы, т.е. **холинорецепторы,** расположенные в клетках органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон. Другими словами, м-холиноблокаторы блокируют влияния парасимпатической нервной системы на внутренние органы, железы. Таким образом, их действие противоположно эффектам, связанным с возбуждением парасимпатической иннервации.

**М-холиноблокаторы** учащают сердечные сокращения, расширяют зрачки, вызывают паралич аккомодации, снижают тонус гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов, уменьшают секрецию желез (бронхиальных, пищеварительных).

К м-холиноблокирующим веществам относятся атропин, **препараты** красавки (белладонны) - настойка <http://www.mordovnik.ru/galenovu> красавки и экстракты <http://www.mordovnik.ru/galenovu>красавки (сухой и густой), а также скополамин <http://www.mordovnik.ru/skopol>, платифиллин <http://www.mordovnik.ru/platif> и метацин <http://www.mordovnik.ru/metazin>.

М-холиноблокаторы - атропин, преимущественно М1 - пирензепин (гастроцепин). В отличии от атропина он не блокирует продукцию защитной слизи, улучшает микроциркуляцию в слизистой ЖКТ, т.е. оказывает гастропротективное действие, уменьшает секрецию железами желудка соляной кислоты и пепсиногена. Пирензепин - трициклические производные бензодиазепина не проникает через ГЭБ. Он не имеет тех побочных действий, как атропин (за исключением сухости во рту). Его можно применять у больных с глаукомой, аденомой простаты. Показанием к назначению М-холиноблокаторов служит выраженная, особенно «ночная боль». По эффективности торможения желудочной секреции М-холинолитики уступают Н2-гистаминоблокаторам.

**. Механизм действия ганглиоблокаторов**

**Ганглиоблокаторы: бензогексоний, пирилен (редко)**

Механизм действия ганглиоблокаторов - конкурентное ингибирование н-холинорецепторов «ганглионарного» типа по антидеполяризующему механизму. Ганглиоблокаторы связывают анионный центр н-холинорецепторов и препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином, таким образом, предотвращая деполяризующее действие медиатора на постсинаптическую мембрану.

**. Механизм действия Н2-гистаминоблокаторов**

**Н2-гистаминоблокаторы: циметидин, ранитидин, фамотидин**

Н2-гистаминоблокаторы - специфические антагонисты Н2-гистаминорецепторов, т.е. вещества, которые способны "распознавать" соответствующие рецепторы, но лишены "внутренней активности" (т. е. не способны активировать этот рецептор и инициировать специфическую физиологическую реакцию). Эффект Н2-гистаминоблокаторов характеризуется избирательностью, т.е. отсутствием антагонистических свойств в отношении Н (-гистаминорецепторов, мускариновых и никотиновых холинорецепторов, а- и (в-адренорецепторов. В экспериментах на препаратах изолированных органов, оксинтных желез и изолированных диспергированных париетальных клеток, а также при исследовании секреторной функции желудка у животных и человека Н2-блокаторы действуют как типичные антагонисты конкурентного типа, отличающиеся друг от друга по аффинным характеристикам (сродство к рецептору), кинетике связывания с рецептором и диссоциации. Данные отличия обусловливают значительный диапазон колебаний показателей активности. Так, например, при сравнении эффекта 3-х распространенных препаратов на моделях in vivo фамотидин (его активность принимается за 1) в 7-20 раз активнее ранитидина и в 40-150 раз - циметидина. а их активность в экспериментах in vivo соотносится как 1:24-124.

В соответствии с закономерностями конкурентного антагонизма Н2-гистаминоблокаторы действуют угнетающе на секреторные реакции париетальных клеток в зависимости от дозы.

**. Механизм действия ингибиторов протонового насоса**

**Ингибиторы протонового насоса - омепразол**

Ингибиторы протонной помпы, после прохождения желудка <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/633>, попадают в тонкую кишку <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/406>, где растворяются, после чего по кровотоку поступают вначале в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении рН, ингибиторы протонного насоса активируются и превращаются в тетрациклический сульфенамид, который заряжен, и поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки.

В этой форме ингибиторы протонной помпы образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-АТ Фазы, что блокирует конформационные переходы протонной помпы, и она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Чтобы продукция кислоты возобновилась, необходим синтез новых Н+/К+-АТ Фаз. Половина Н+/К+-АТ Фаз человека обновляется за 30-48 часов и этот процесс определяет продолжительность терапевтического действия ИПП. При первом или однократном приеме ИПП его эффект не бывает максимальным, так как не все протонные помпы к этому времени встроены в секреторную мембрану, часть из находится в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные Н+/К+-АТ Фаз появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами ИПП, и его антисекреторный эффект реализуется полностью.

**6. Механизм действия простагландинов и их синтетические аналогов**

**Простагландины и их синтетические аналоги: мизопростол**

Простагландины являются производными простаноевой кислоты. Они синтезируются в тканях посредством специальной ферментной системы, находящейся в мембранах микросом. В настоящее время обнаружено 14 естественных простагландинов, состоящих из 20 углеродных атомов. Для всех этих веществ характерно наличие циклопентанового кольца. В зависимости от структуры последнего различают 4 основные группы простагландинов:

Простагландины Е,

простагландины F,

простагландины А,

простагландины В.

В последнее время появились синтетические аналоги простагландинов, главным образом простагландинов Е и F, которые во много раз активнее природных веществ.

Простагландины оказывают выраженное влияние на эндокринную систему, в частности на гипофиз, **яичники <http://www.doctorurolog.ru/zhenskoezdorovie/43.html>**, снижая функциональную активность желтого тела, на надпочечники, стимулируя образование кортикостероидов, на щитовидную железу, усиливая связывание йода с белком.

Простагландины влияют на сократительную способность гладких мышц матки, их введение прерывает беременность любого срока. Простагландины играют важную роль в наступлении самопроизвольных родов, индуцировании родов при перенашивании, позднем токсикозе, слабости родовой деятельности.

Известно значительное количество лекарственных веществ, избирательно блокирующих или тормозящих эффекты простагландинов (антипростагландины). К ним относятся противовоспалительные средства нестероидной и стероидной структуры, психотропные вещества, наркотические анальгетики.

Механизм действия гормонов. Действие гормонов на клетку связано с высокоспецифическими белковыми молекулами - рецепторами. В зависимости от локализации рецепторов в клетке различают два основных типа рецепции - внутриклеточный и мембранный. Первый тип характерен для стероидных гормонов (гормоны яичников, коркового вещества надпочечников), а также для производных аминокислот (гормоны щитовидной железы), второй - для белковых и полипептидных гормонов, катехоламинов и нейромедиаторов.

Стероидные гормоны (гормоны яичников, коркового вещества надпочечников) относительно легко проникают через плазматическую мембрану внутрь клетки, но задерживаются лишь в гормо-нальночувствительных органах (органах-мишенях). В цитоплазме таких клеток содержатся специфические рецепторные белки, связывающие гормон. Рецепторы обладают ограниченной связывающей способностью, что предупреждает возможное накопление избытка гормона. Образованный комплекс гормон+белок после некоторой трансформации проникает в ядро, в результате чего синтезируется специфическая информационная РНК (транскрипция), на ее матрице в цитоплазме синтезируются специфические ферменты, функции которых обеспечивают действие гормонов.

Типичные гормональные эффекты для такого типа рецепции развиваются сравнительно медленно. Количество специфических рецепторов восстанавливается путем их нового синтеза.

Гормоны белковой природы (гормоны гипофиза и др.) соединяются с рецепторными белками, содержащимися в наружной оболочке клеточной мембраны. Несмотря на то что эти гормоны плохо проникают в клетку, гормональные эффекты реализуются благодаря образованию внутриклеточных медиаторов в результате взаимодействия гормонрецепториых комплексов с мембранными акцепторами. Такими мембранными акцепторами являются аденилатциклаза и специфические протеазы, а внутриклеточными медиаторами - циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) и специфические гликопептиды. Образовавшийся цАМФ в комплексе с рецептором, которым является субъединица фермента цАМФ-зависимой протеинкиназы, активирует действие различных ферментов, через которые осуществляется действие гормонов. Таким образом, цАМФ является внутриклеточным медиатором, обеспечивающим передачу влияния гормона на ферментные системы.

Пирензепин и омепразол оказывают также гастропротективное действие.

Гистамин возбуждает Н2-гистаминовые рецепторы, повышает цАМФ, повышает секрецию.

блокатор ингибитор секреторный моторный желудочный

**7. Механизм действия Блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов**

**Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов**

Препараты этой группы блокируют Н 2 -гистаминовые рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка и оказывают противоязвенное действие.

Стимуляция Н 2 -гистаминовых рецепторов сопровождается усилением секреции желудочного сока, что обусловлено повышением внутриклеточного цАМФ под влиянием гистамина.

На фоне применения блокаторов H 2 -гистаминовых рецепторов наблюдается снижение секреции желудочного сока.

Для лечения язвенной болезни используют также блокаторы H2- гистаминорецепторов (возбуждение последних усиливает секрецию соляной кислоты): циметидин, ранитидин, фамотидин. Препараты хорошо переносятся, хотя иногда возможны депрессии, дезориентация, половая слабость. Назначают их длительно, отмену производят постепенно: целесообразны комбинации с антацидами и холинолитиками.

Н2-гистаминоблокаторы, уменьшает секрецию соляной кислоты, меньше пепсиногена и, возможно, внутреннего фактора Кастля.

Они обладают низкой липофильностью, не проникают в ЦНС.

Ранитидин - в 9 раз менее токсичен, хорошо всасывается, хорошо проходит через плацентарный барьер; мало обнаруживается в спинномозговой жидкости; длительность действия - 8-12 часов.

Учитывая значение Helicobacter pylori в развитии язвенной болезни желудка, создан препарат ранитидин - висмутцитрат с высокой бактерицидной активностью в отношении Helicobacter pylori. При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, фамотидин активнее ранитидина (в 32 раза активнее циметидина) и действует продолжительно (на 30%). Антиандрогенное действие у него отсутствует. Ранитидин и фамотидин рекомендованы больным, у которых язвенная болезнь сочетается с поражением печени. Подавляет активность лекарственно-метаболизирующей функции печени. Циметидин уступает ранитидину по активности в 5-10 раз, избирательности и продолжительности. Циметидин влияет на ЦНС (сомнамбулизм, дезориентация, депрессия), развитием половой слабости и гинекомастии.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов особенно показаны при неэффективности других методов лечения, при наличии противопоказаний к применению М-холиноблокаторов. Омепразол - производное бенимидазола, угнетает функцию протонового насоса Na+-K+-АТФ-азы париетальных клеток желудка. Тормозит поступление в клетки ионов водорода и блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. На сегодняшний день самый мощный антисекреторный препарат. В кислой среде превращается в сульфаниламид, который необратимо блокирует мембранную Н+-К+-АТФазу и блокирует секрецию НСI. Кроме того - гастропротекторная активность. Используется при язвенной болезни 12-перстной кишки, желудка, пептическом эзофагите, синдроме Золлингера-Эллисона / сочетание пептических язв желудка и 12-перстной кишки с аденомой панкреатических островков. Длительность действия 24 часа.

Побочные эффекты в редких случаях тошнота, запор.

В эксперименте длительный прием больших доз препарата вызывает развитие карциноидных опухолей желудка.

**. Средства, влияющие на функцию желез желудка**

Средства, понижающие секрецию желез желудка (при язвенной болезни желудка)

Секреция повышается под влиянием вагуса, а также гастрина и гистамина. В организме вещества, которые понижают секрецию желез желудка: секретин, холецистокинин, простагландины (G2).

**. Средства, снижающие активности кислотно-пептического фактора**

С целью снижения кислотности желудочного сока и секреторной функции желудка в клинике используют антацидные средства, холиноблокаторы и блокаторы Н2-гистаминорецепторов.

Антациды - лекарственные средства, нейтрализующие соляную кислоту, вследствие чего снижается раздражающее действие желудочного сока на слизистую, уменьшается болевой синдром и активируются процессы регенерации. Антациды оказывают быстрый, но непродолжительный эффект, их назначают обычно в комбинации с лекарственными средствами, угнетающими секрецию и моторику желудка.

Одним из наиболее широко применяемых антацидов является алгелдрат (гидроокись алюминия). Препарат нейтрализует соляную кислоту (1 г гидроокиси алюминия эквивалентен 250 мл 0,1 N раствора соляной кислоты), образуя нерастворимые и невсасывающиеся соединения алюминия. Гидроокись алюминия целесообразно комбинировать с окисью магния (легко взаимодействует с соляной кислотой), так как появляющийся хлорид магния обладает послабляющими свойствами. Часто используется такая комбинация под названием алмагель (окись магния, окись алюминия, D- сорбит). Наряду с антацидным алмагель оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие. D-сорбит способствует желчеотделению и дефекации. В сочетании с анестезином (алмагель А) используется при наличии болевого синдрома в эпигастральной области.

Длительное применение (более 3-4 нед) алмагеля приводит к гипофосфатемии. Поэтому более предпочтителен (для длительного приема) фосфалюгель (минеральный гель фосфата алюминия, органический гель, агар-агар).

Адсорбирующими, обволакивающими и антацидными свойствами обладает трисиликат магния. Коллоид, образующийся в результате взаимодействия трисиликата магния и соляной кислоты, предохраняет слизистую желудка от агрессивного действия пепсина и соляной кислоты. Особенностью препарата является длительный антацидный эффект.

Викалин - комплексный препарат, включающий нитрат висмута основной, карбонат магния основной, гидрокарбонат натрия, порошок корня аира и коры крушины, рутин и келлин. Оказывает вяжущее, антацидное, слабительное действие, применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антациды - соединения, которые прямо взаимодействуют в желудке с соляной кислотой, инактивируя её.

Всасывающиеся антациды

Используемый в качестве антацидного средства натрия гидрокарбонат действует быстро и надежно. Натрия гидрокарбонат хорошо растворимое соединение, быстро реагирует в желудке с соляной кислотой, действует кратковременно. При его реакции с соляной кислотой образуется углекислота, которая растягивает желудок и активации клеток, продуцирующих гастрин и вызывающих вторичное повышение отделения соляной кислоты, легко абсорбируется и может быть причиной системного алкалоза, а также может вызывать состояние дискомфорта, газовую отрыжку, а при язвенной болезни - перфорацию (прободение) язвы

В качестве антацидного средства используется только для экстренного купирования изжоги.

Натрия гидрокарбонат - в 3 раза активнее натрия карбоната (0,5-1 г через 1-3 часа после еды). Магния окись действует медленнее, чем натрий гидрокарбонат, не выделяет углекислый газ карбоната (0,5-1 г через 1-3 часа после еды). Кальций карбонат осажденный в дозе 0,25-1,0 через 1-3 часа после еды. При взаимодействии с соляной кислотой образуется углекислый газ. Незначительно всасывается, системного действия не оказывает.

Невсасывающиеся антациды - оказывают медленное инактивирующее действие.

Алюминия гидроокись и магния трисиликат (также адсорбирующее действие).

Алмагель - из гидроокиси алюминия и окиси магния

Трисиликат магния - адсорбирующее, обволакивающее и антацидное средство при гиперацидных состояниях. Трисиликат магния и алюминия гидроокись обладают большой адсорбционной способностью и предохраняют слизистую оболочку желудка от агрессивного действия пепсина и соляной кислоты.

Действие магния окиси, магния трисиликата, алюминия гидроокиси, кальций гидрокарбоната, длится от 40 минут до 3-4 часов. Их назначают не менее 6 раз в сутки через 1 час после еды.

Побочные эффекты: трисиликат магния может экскретироваться с мочой, что способствует образованию камней в почках.

Алюминия гидроокись образует в тонком кишечнике нерастворимые соли фосфата алюминия, нарушая абсорбцию фосфатов. Гипофосфатемия проявляется недомоганием, мышечной слабостью, при значительном дефиците фосфатов может возникнуть остеомаляция и остеопороз. Механизм - прямо поражает костную ткань, нарушая минерализацию, а также токсически действует на остеобласты и нарушает функцию паращитовидных желез; кроме того, алюминий угнетает синтез активного метаболита витамины Д3-1,25 дигидрооксихолекальциферола. Особенно тяжелым осложнением при применении алюминия является энцефалопатия.

Гастропротекторы

Гидроцитрат висмута - гастропротектор.

В растворе денола показатель Рн равен примерно 10. Понижение значения Рн до 4 или ниже за счет воздействия соляной кислоты вызывает осаждение нерастворимого оксихлорида и цитрата висмута. Денол - субцитрат висмута, способен повысить локальный уровень простагландинов и тем самым улучшить целостность барьера слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

Денол воздействует на желудка. После воздействия язвы покрываются белым пенистым налетом. Увеличивается количество желудочного муцина.

Сукральфат - связывание препарата с белками из омертвевшей ткани в сложные комплексы, который образуют прочный барьер. Сукральфат локально нейтрализует желудочный сок, не влияя на Рн всего желудка, абсорбирует желчные кислоты. Кроме того, синтезируются эндогенные простагландины. Используют по 0,1 4 раза в день за 40 минут до еды.

Для активации необходимо кислые значение Рн, поэтому не назначают одновременно с антацидами. Побочные эффекты: запоры, сухость во рту.

**10. Средства, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка**

Карбеноксолон натрия, увеличивает выделение желудочной слизи, ускоряет синтез гликопротеидов, увеличивает срок жизни эпителиальных клеток желудка.

Побочные эффекты: минералокортикоидная активность, задержка жидкости, артериальная гипертензия, гипокалиемия.

Простгландины - понижают секреторную функцию желудка, увеличивает секрецию бикарбонатов и мукозы. Цитопротекторное действие повышает выработку слизи слизистой оболочкой желудка, а также с образованием эпителиальными клетками желудка сурфактанта - подобных соединений (фосфолипидов) и нормализацией кровотока в микрососудах мукозы. Ускоряют заживление язв.

Стимулирует матку, противопоказан женщинам детородного возраста.

Гепатопротекторы.

Липоевая кислота - кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты.

Играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового липидного обменов, оказывает липотропный эффект.

Витамин Е (токоферол) обладает антиоксидантным свойством, уменьшает перекислое окисление липидов, предупреждает повреждение мембран гепатоцитов. Усиливает метаболизм холестерина.

Эссенциале - содержит эссенциальные фосфолипиды и группу витаминов (В6, В12. Е). Препарат стабилизирует клеточные мембраны, способствует улучшению метаболизма гепатоцитов и их регенерации.

Показания: жировая дегенерация печени (алкогольная), цирроз печени.

ЛИВ-52 - комплексный препарат из соков и отваров растений, содержит тысячелистник, инкорий, черный паслен.

ЛИВ-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Усиливает внутриклеточный обмен и стабилизирует регенерацию. Препятствует жировой инфильтрации печени, нормализует синтез белка, улучшает пищеварение, устраняет метеоризм.

Применение: острые и хронические гепатиты, цирроз печени, исхудание диабет.

Легалон - это растительное флавоноидное вещество, соделжит экстракт плодов и млечного сока растопсии пятнистой. Механизм действия - мембраностабилизирующий эффект, антиоксидантное действие, влияет на белковый синтез, стимулирует репаративную функцию соединительной ткани. Препарат увеличивает выделение желчи, на обмен фосфолипидов.

Показания: циррозы печени, острые и хронические гепатиты, жировая дистрофия печени.

Гепатопротекторным действием обладают также многин другие лекарственные вещества - витамины, аспаркам, калия оротат, метилурацил, рибоксин, метионин.

**. Средства, применяемые для растворения желчных камней**

Холестерин растворяется в желчи лишь при участии желчных кислот и лецитина. Когда холестерин секретируется в желчь в больших количествах, его кристаллы могут образовывать желчные камни.

Препараты - хенодиол (хенофальк), урсодиол. Хенодиол ингибирует фермент, который влияет на скорость образования холестерина. Урсодиол (урофальк) - переводит холестерин в форму жидких кристаллов и стабилизирует канальцевые мембраны гепатоцитов.

Побочные эффекты хенодиола - диарея. У урсодиол меньше побочных эффектов и очень дорогой.

Инсулин (в малых дозах), понижает содержание сахара в крови, что приводит к возбуждению центра голода и повышению аппетита.

Карнитин - условно обозначается как витамин роста, эндогенное вещество содержащееся также в пищевых (преимущественно в мясных) продуктах, относится к невитаминным кофакторам. Он стимулирует секрецию желудочного сока, повышает аппетит, стимулирует синтез белка, жирных кислот.

Применяются при гипотрофиях, после инфекционных заболеваний, тяжелых операций, при онкозаболеваниях и отсутствии аппетита.