# Лекция 4 Фармакотерапия язвенной болезни

Широкий спектр средств растительного, минерального и др. происхождения традиционные препараты более 1000 наименований. Современные препараты проверенные согласно современным стандартам в условия двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования - эта группа более узкая, но она имеет реальные возмож-ности для получения фармакологического эффекта.

Оценка препаратов проводится согласно международным стандартам в лабораторных условиях, в условиях клиники и производственной практики.

Определение патофизиологических механизмов факторов агрессии и защиты

# Фактор агрессии

* кислотно-пептический фактор (HCl)
* гелиобактер пилори

**Факторы защиты:** слизисто-бикарбонантный барьер, фосфолипидный сурфактант, эндогенные гисто просп простагландины, высокая репаративно-регенеративная способность слизистой желудка

## Патогенетические факторы язвообразования

1. Хроническое воспаление провоцируемое Н.Р.

2. Кислотно пептический фактор

2.1. Повышение агрессивных свойств

* Увеличение массы обкладочных клеток и резкое увеличение реак-тивности клеток на нервные и гуморальные раздражители, в частности связанные с инфекцией
* Повышение активности n. vagus (топической и/или фазической)
* Увеличение массы и/или повышение чувствительности гастрин про-дуцирующих клеток в частности связанной с инфекцией

2.2. Снижение защитных свойств

* Недостаточная продукция защитной слизи и бикарбонатов в желудке, 12-перстной кишке и поджелудочной железе
* Несостоятельность антродуоденального кислотного тормоза
* Дисмоторика желудка и 12-перстной кишки

# Схема классификации противоязвенных препаратов

## 1. Средства предупреждающие и устраняющие кислотно-пептическую агрессию

### 1.1. Антисекреторные средства

* Антагонисты Н2-рецепторов
* Ингибиторы протонной помпы
* Антихолинэргические средства
* Другие антисекреторные средства

### 1.2. Антацидные средства

2. Средства вызывающие деколонизацию (Eradicationis)

3. Средства увеличивающие защитные свойства слизистой

* Средства стимулирующие собственные защитные свойства слизистой
* Средства образующие искуственное протективное покрытие на сли-зистой «плёнкообразующие»

**Антисекреторные препараты - современное представление**

Общая схема действия: Протонная помпа при своей работе выделяет ион водорода в просвет желудка в обмен на ион калия. При активации секреции усиливается и кислотная и бикарбонатная секреция. Регуляция осуществляется нервными, гуморальными и др видами регуляции. Гастрин усиливает секрецию париетальных клеток, и через n. vagus увеличивает выброс гистамина.

Н2-гистаминовые блокаторы или блокаторы протонной помпы они избиратольно действуют на секрецию HCl и не действуют на другие виды секреции. Н2- гистаминовые рецепторы и протонная помпа специфичны и разрабатывались лекарства взаимодействующие только с этими субстратами.

25 лет назад появились первые Н2-гистаминовые блокаторы. Сейчас 3 поколения:

1 поколение - цимитидин на базе имидозольного кольца

2 поколение - ранитидин на основе фуранов

3 поколение - фамитидин, низатидин, фоксатидин производные тиозола.

Отличие поколений препаратов по увеличению активности, по увеличению безопасности и селективности.

Они гидрофильны, плохо проникают через ГЭБ и у них отсутствует центральное действие.

**Н2-гистаминовые блокаторы**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | разовая доза | суточная доза |
| циметидин, диамет,тагосет, гистедил | 200 мг | 800-1000 мг |
| ранитидин, дентон | 150 мг | 300 мг |
| низатидин | 300 мг | 300 мг |
| фамитидин | 20-40 мг | 150 мг |
| мифатидин |  |  |

#### Фармакокинетические показатели

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | биодоступность | Экскрекия с мочой | длительность  полувыведения | терапевт.  концентрац |
| ЦИМЕТИДИН | 84% | 42% | 2 часа | 500- 1000 мг |
| РАНИТИДИН | 50% |  | 2 часа | 100 мг |
| ФАМИТИДИН | 50% |  |  | 1,3 мг |
| НИЗАТИДИН | 90% |  |  | 60 мг |

При почечной недостаточности может быть задержка препарата. Нес-мотря на короткое время периода полувыведения, благодаря токсической безопасности препаратов можно дать большую дозу и таким образом значи-тельно увеличить время терапевтической концентрации, у последних поко-лений естественно увеличен уровень безопасности. Циметидин связывается с Н2-гистаминовыми рецепторами и подавляет секрецию от влияний исходя-щих от гистамина.

Это типичные конкуренты рецепторов гистамина и их действие по принципу доза-эффект.

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатель** | **эффект** |
| секреция Н2 | подавляет |
| воздействие серотонина | подавляет |
| воздействие гистамина | подавляет |
| воздействие гастрина | подавляет |
| воздействие холиномиметиков | подавляет менее |
| объём желудочной секреции | снижается |
| продукцию пепсина | снижается |
| кислотность желудочного содерж | снижается |
| внутенний гемопоэтический фактор | уменьшается но не опасно |
| секреция | увеличивается |
| секреция поджелудочной железы | не изменяется |
| эвакуационная функция | не изменяется |

##### Схема дозировки Н2-гистаминовых блокаторов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| препарат | суточная доза | |
| лечебная | поддерживающая |
| циметидин | 1000 (200 Х 3) + 400 на ночь  800 (400Х2, 200Х4 или 800 на ночь) | 200-400 |
| ранитидин | 300 (150Х2)  200(40Х3 + 80 на ночь) | 150 |
| низатидин | 300 (300 на ночь или 150Х2) |  |

#### Применение Н2-гистаминовых блокаторов

* Язвенная болезнь 12-перстной кишки в фазе обострения и противо-

рецидивное лечение, около 10% больных рефрактерно к блокаторам, противорецидивная терапия 1 раз на ночь уменьшает рецидивы в 2 раза, проти-

ворецидивное длительное лечение в большинстве случаев предупреждает рецидивы и только в 10% язвы рецидивируют.

* Язва желудка принцип тот же, но они более резистентны и процент рецидивов в 8 раз больше и процент заживления ниже, чем при язве 12-перстной кишки.
* Болезнь Цолингера-Элисона - применяются широко но эффект недос-таточный здесь предпочтительны блокаторы протонной помпы.
* Рефлюкс-эзофагит эффект не очень хороший и более жёсткие дози-ровки.
* Профилактика стрессорных язв.
* Кровотечение из верхних отделов ЖКТ и др.

**Побочные эффекты:**

1. При резкой отмене после длительного лечения может быть крово-течение и рецидив язвы, так как увеличивается количество гистаминовых рецепторов и мощная секреция.

2. Побочных эффектов не более 2% - кожная сыпь, бессонница, импо-тенция, депресия, взаимодействие с цитохромами, у пожилых могут прони-кать через ГЭБ и вызывать нежелательные эффекты.

Лекарства взаимодействующие с цитохромами 450:

* бетаблокаторы
* ангиотензивные (нифедипин)
* седативные
* противосудорожные (диазепам)
* антикоагулянты
* антиастматические
* гипогликемические
* анальгетики

##### БЛОКАТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Протонная помпа при своей работе выделяет ион водорода в просвет же-лудка в обмен на ион калия.

Омепрозол - сам он не действует это пролекарство, он попадает в кислую среду и образуется сульфоновая кислота и затем амид сульфоновой кислоты и он образует через SH группы ковалентные связи с энзимами.

# Фармакокинетические показатели

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| биодоступность | экскрекия с мочой | связ. в печени | ¦период полувыведения |
| ОМЕПРАЗОЛ | | | |
| 50% | незначительно | 95% | 0,7 часа |

Препарата уже нет а он продолжает действовать.

Он стабилен в нейтральной среде и разрушается в кислой.

* необратимый ингибитор
* доза зависимое подавление секреции
* продолжает действовать столько сколько имеется фермента т.е. 4-5 дней пока вновь не образуется фермент
* достаточная доза 20 мг Х 7 дней
* не назначать с антацидами и во время еды - действует только в кислой среде
* вызывает гипергастринемию при выраженном подавлении кислотности желудочного содержимого

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | эффект |
| базальную секрецию | подавляет |
| воздействие гистамина | подавляет |
| воздействие гастрина | подавляет |
| воздействие холиномиметиков | подавляет |
| объём желудочной секреции | не изменяется |
| другие ферменты | подавляет |

# Показания

* дуоденальная язва омепрозол 20 мг 4 недели эффективность90%
* язва желудка омепрозол 40 мг в день до 8 недель эффективность 90%
* противорецидивное лечение омепрозол 20 мг 3 раза в неделю эф-фективность = Н2 гистаминовым блокаторам
* желудочно кишечный рефлюкс Побочные эффекты:

омепразол мало токсичен побочные эффекты на уровне плацебо - тош-нота, диарея, боли в животе, головная боль.

Лекарство взаимодействует с цитохромами 450.

## ПИРЕНЗЕПИН, ГАСТРОЗЕПИН

Их место действия мускариновые рецеппторы, на нервные сплетения и это действие селективное на секреторную функцию, но селективность их явно недостаточна, базальную секрецию снижают на 50%, стимулированную ещё менее.

### АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

В 80-х годах они пережили ренесанс и были средством монотерапии, но сейчас увлечение спало, однако эти средства используют наряду с ан-тисекреторными.

**Требования:**

* Быстрое взаимодействие с HCl
* Осреднение желудочного содержимого в заданном диапазоне РН 3-6
* Достаточная буферная мощность
* Не иметь побочных действий
* Иметь приятный или нейтральный вкус

В состав входит бикарбонат натрия, Са, Mg, Al (окись магния, гидроокись магния и гидроокись аллюминия). Применяются не в отдельности,

а комбинации - викалин, викаир, альмагель, фосфалюгель.

# Оценка эффективности

Натрия гидрокарбонат

магний

кальций

альмагель

фосфалюгель

Маалокс и другие препараты более мощные их нейтрализующая способ-ность 20-30 милиэквивалент на одну дозу.

Реакции нейтрализации

Al(OH)3 + HCl --- AlCl1

CaCO3 + 2HCl --- CaCl2 Fl2 + Cl

NaHCO3 + HCL --- NaCl + H2O + CO2

Mg(OH) + 2HCl --- VgCl2 + H2O

## Эффекты вызываемые антацидами

* Нейтрализация HCl
* Адсорбция пепсина и жёлчных кислот
* Обволакивающий эффект?
* Увеличение синтеза простагландинов
* Усиление секреции слизи

Период полуэлиминации антацидов составляет 20 минут и более 30 минут они не действуют. Для эффективного использования назначать нато-щак и назначать с антисекреторными средствами и сочетать с приёмом пи-щи и если назначать через час после еды то эффект удлиняется на 2-3 часа. 50 мэкв/час (1200 мэкв/сек)

Откоректированная доза 144 мэкв/час через 1 час и через 3 часа после еды и эффект в течение 4 часов, реже 280 мэкв/час.

400 мг в сутки по 100 мк через 2 часа после еды и на ночь, при монотерапии отмечается достоверный эффект. Побочные эффекты - наруше-ние моторики ЖКТ.

**Средства борьбы с Heliobacter pilori**

Свойства бактерии

* морфология - грамотрицательная S-образная бактерия
* локализация - тропность к эпителию антрального отдела желудка
* биохимические особенности - продуцирует уреазу фермент нарушающий продукцию муцина и повреждающий слизистую
* патологическая роль - вызывает
* эпидемиология

Ирадикация ускоряет заживление язв, снижает частоту рецидивов до 85%.

Агрессия гелиобактера стимулирует защитные свойства желудка, простагландин Е2 является эндогенным защитным фактором и высвобождается вответ на агрессию

... в больших дозах подавляет образование слизи, а в малых дозах стимулирует слизеобразование и выработку бикарбонатов

* усиление секреции слизи
* усиление секреции бикарбоната
* усиление
* улучшение микроциркуляции

Цитопротективный эффект как таковой в результате действия прос-

тагландинов не наблюдается, но здесь нужно говорить о гистопротектив-

ном действии т. е. о защите целостности ткани

Мезопростол(цитотен) аналог простагландина Е, обладает гистопро-тективным действием, но революции эти препараты не сделали. Их можно сочетать при лечении нестероидными противовоспалительными средствами для предотвращения их негативного действия на желудок, т.е. для профи-лактики язвеобразования, при приёме аспирина и т.д.

# Картеноксолон (бигастрон, дуогастрон) 150-200 мг

* увеличивает активность
* качественно изменяет гликопротеидный состав
* другие механизмы действия

**Плёнкообразующие препараты - денол (вентрисол)**

* В кислой среде образуют коллоидный раствор, который в кислой среде желудка реагирует с продуктами распада тканей в месте изъязвле-ния, образуя защитный слой нерастворимый под действием соляной кислоты и пепсина, а также пищи.
* Адсорбируют пепсин и жёлчные кислоты.
* Повышают уровень простагландинов.
* Действуют на Helicobacter pylori бактерицидно.
* Стимулируют слизеобразование.

## Сукральфат полисахарид действует в кислой среде

* Образует защитную очень плотную плёнку.
* Адсорбирует пепсин и жёлчные кислоты.
* Увеличивает количество простагландинов в слизистой.

Применение 4 г. по 1 г до еды и на ночь он работает в кислой сре-де. Противорецидивное лечение 2 раза в день 1г днём до еды 1 г на ночь.

**Тройная комбинация с препаратом висмута**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Комбинация | Длительность курса | Эффектиность |
| висмут + метранидазол+тетрациклин | 1 неделя | 86-90% |
| висмут + метранидазол+тетрациклин | 2 неделя | 88-90% |
| висмут + метранидазол + тетрациклин + омепразол | 1 неделя | 94-98% |
| висмут + метранидазол + амоксициклин | 1 неделя | 75-81% |
| висмут + метранидазол + амоксициклин | 2 недели | 70% |

омепразол 20 мг 2 раза в день

метранидазол 500 мг 2 раза в день

амоксициклин 1 г 2 раза в день

тетрациклин