**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 противорецидивное лечение, около 10% больных рефрактерно к блокаторам, противорецидивная терапия 1 раз на ночь уменьшает рецидивы в 2 раза, противорецидивное 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 простагландинов не наблюдается, но здесь нужно говорить о гистопротективном 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