



Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

ЛС, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ



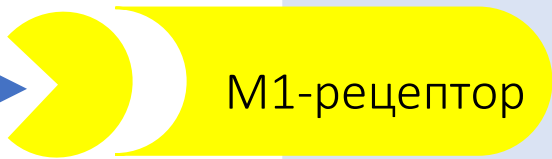
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

1. Кисотно-пепсиновая секреция;
2. устойчивость слизистой оболочки к воздействию кислоты и пепсина;
3. НПВС;
4. *Helicobacter pylori*.

ВАГУСНАЯ
СТИМУЛЯЦИЯ



Ацетилхолин



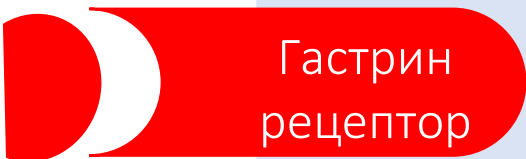
M1-рецептор

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

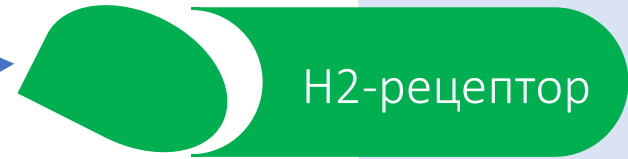
cAMP

Гастрин

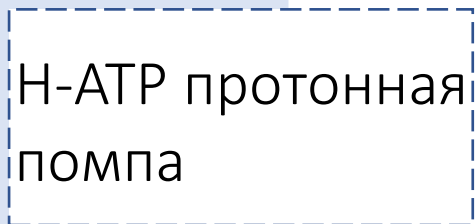


Гастрин
рецептор

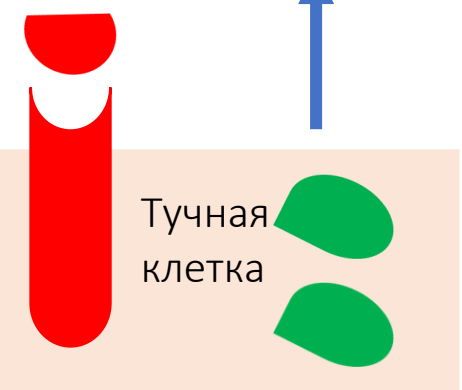
Гистамин



H2-рецептор



Просвет
желудка



Тучная
клетка

Механизмы, регулирующие секрецию соляной кислоты.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

- Симптоматическая терапия;
- Заживление язвы;
- Предотвращение обострения;
- Предотвращение осложнений.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

- Прекращение курения повышает скорость заживления язв желудка и более эффективно предотвращает рецидивы язв двенадцатиперстной кишки, чем антагонисты H₂-рецепторов.

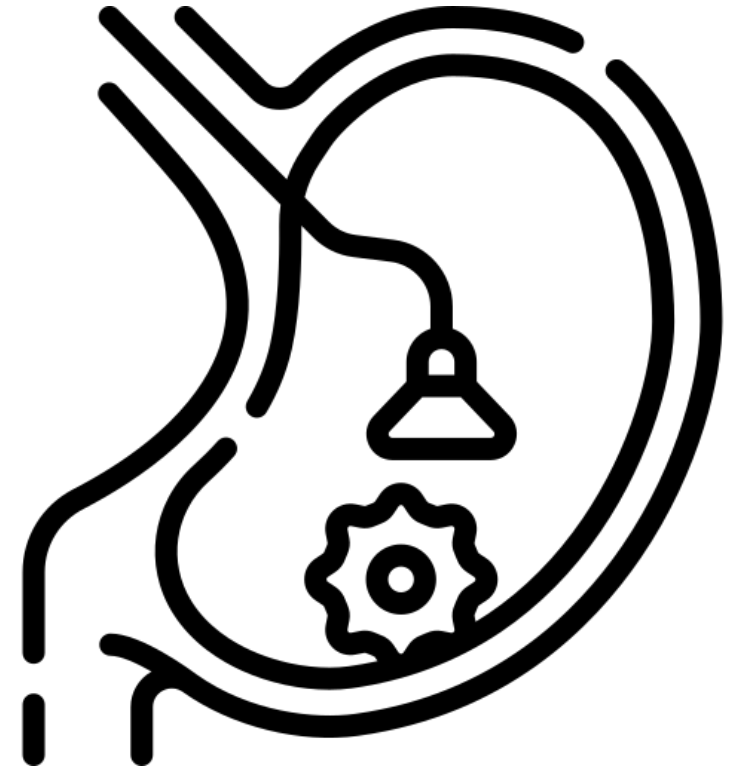


ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

- Диета имеет только симптоматическое значение.
- Избегать "ульцерогенных" препаратов, включая кофеин (в виде крепкого кофе или чая), алкоголь, аспирин и другие НПВС, а также глюкокортикостероиды.

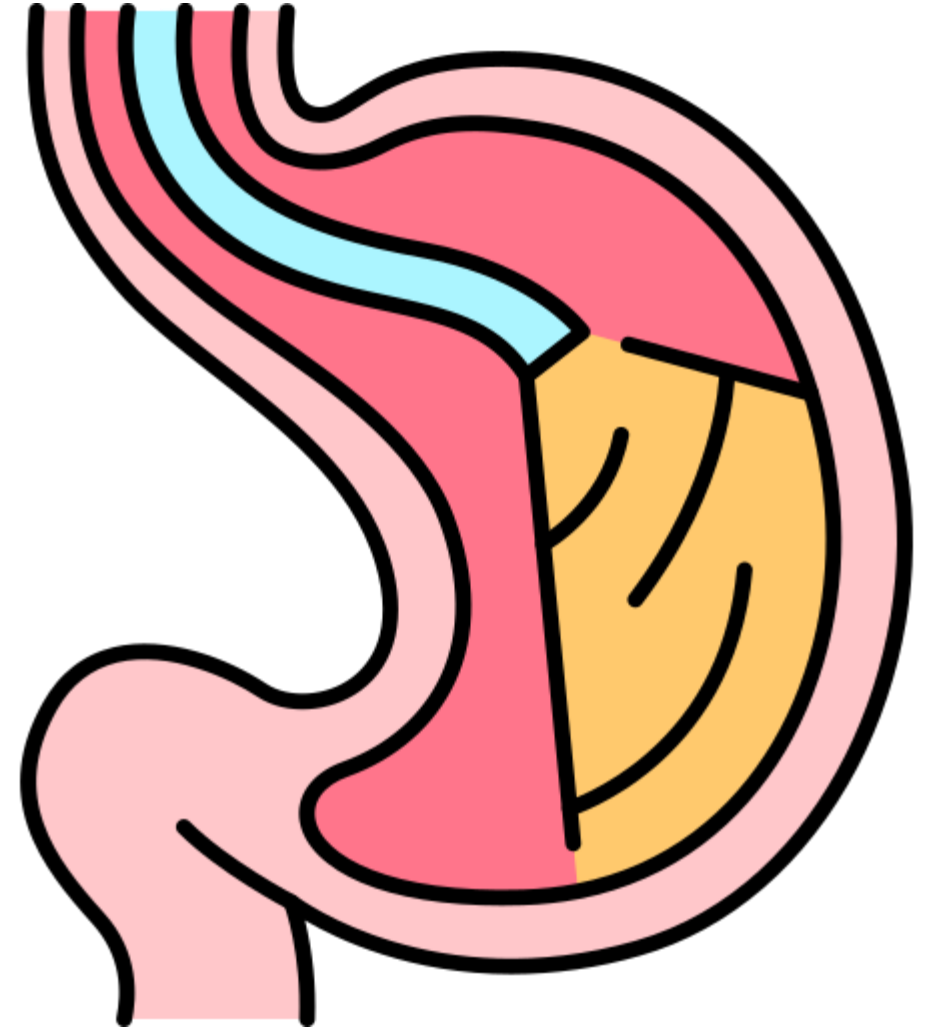
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

- Задokumentированные язвы двенадцатиперстной кишки или желудка следует лечить H₂-блокатором или ингибитором протонной помпы.
- Наличие *H. pylori* с помощью уреазного теста или антральной биопсии при эндоскопии.



ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

- Все подозрительные язвы желудка должны быть подвергнуты эндоскопии и биопсии для исключения злокачественной опухоли, с повторной эндоскопией после лечения, для подтверждения заживления и для повторной биопсии.



Типичный режим тройной терапии эрадикации *Helicobacter pylori*

| | | |
|--------------------------------|----------------------|--------|
| Ланзопразол или Эзомепразол | 30 mg / 40 mg | |
| Амоксициллин * | 1 g/2 раза в день | неделя |
| Кларитромицин | 500 mg/2 раза в день | |

* Метронидазол 400 mg 2р/д если аллергия на пенициллины.

Эрадикация должна быть подтверждена, предпочтительно с помощью дыхательного теста с мочевиной, как минимум через четыре недели после лечения.

Язва, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

- Язвы, связанные с приемом НПВС, обычно заживают, если отменить НПВС и назначить ингибитор протонной помпы на четыре недели.
- Если необходимо возобновить прием НПВС (предпочтительно после выздоровления), следует совместно назначить антагонисты H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы или мизопростол.
- Если присутствует *H. pylori*, необходима эрадикационная терапия.

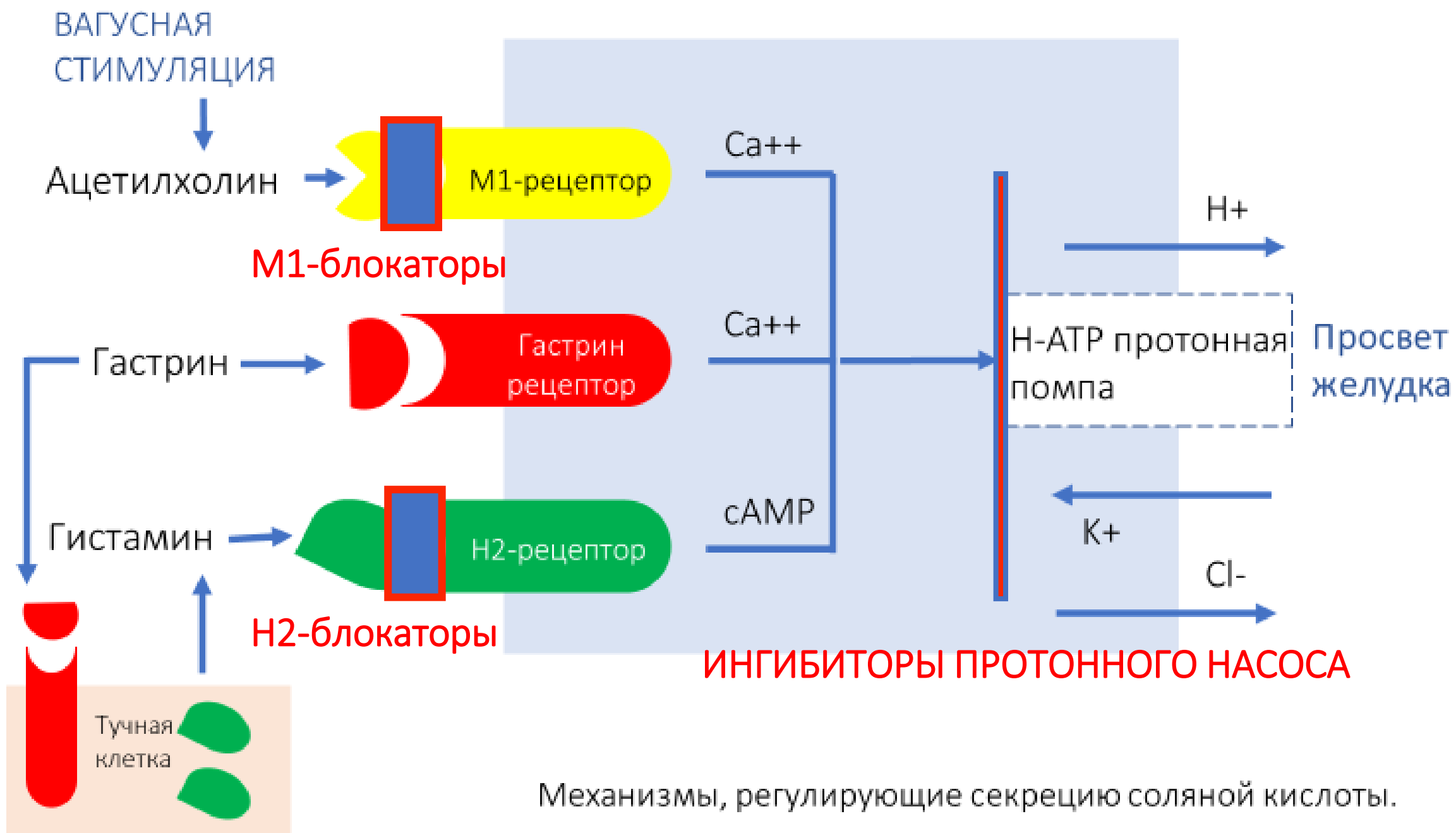
Противоязвенные препараты

Снижение кислотности:

- антациды;
- H₂-блокаторы;
- ингибиторы протонного насоса;
- M₁-блокаторы (пирензепин).

Защита слизистой оболочки:

- мизопростол (также снижает секрецию кислоты);
- Де-Нол (также для эрадикации H.P.);
- сукральфат.



Механизмы, регулирующие секрецию соляной кислоты.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ПУТЕМ СНИЖЕНИЯ КИСЛОТНОСТИ



АНТАЦИДЫ

Антациды обладают рядом действий, которые включают **нейтрализацию желудочной кислоты** и, таким образом, облегчение боли и тошноты, **снижение доставки кислоты в двенадцатиперстную кишку** после еды, а также **инактивацию протеолитического фермента пепсина** путем повышения pH желудка выше 4-5.

| АНТАЦИД | СВОЙСТВА | НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ |
|--------------------|--|---|
| Натрия бикарбонат | Быстрое действие | Вырабатывает углекислый газ, вызывая отрыжку и растяжение; избыток может вызвать метаболический алкалоз; лучше избегать при почечных и сердечно-сосудистых заболеваниях |
| Кальция карбонат | Высокая кислотно-нейтрализующая способность | Избыток может вызвать гиперкальциемию и запор |
| Соли магния | Плохая растворимость, слабые антациды; инактивируют пепсин; повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера и могут быть полезны при рефлюксе | Диаррея |
| Гидроксид алюминия | Образует нерастворимый коллоид в присутствии кислоты и выстилает слизистую желудка, обеспечивая физический и химический барьер; слабый антацид, медленное начало действия, инактивирует пепсин | Запор; поглощение пищевого фосфата может привести к истощению кальция и отрицательному кальциевому балансу |

АНТАЦИДЫ

Лекарственное взаимодействие

Соли магния и алюминия могут связывать другие ЛС в желудке, снижая скорость и степень всасывания, особенно антибактериальных средств. Они увеличивают экскрецию аспирина (в щелочной моче).

H₂-гистаминоблокаторы

Показания

Антагонисты H₂-рецепторов эффективны при заживлении язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Обычно достаточно четырехнедельного курса.

Очень важно исключить карциному эндоскопически, так как H₂-блокаторы могут улучшить симптомы, вызванные злокачественными язвами.

H₂-гистаминоблокаторы

Показания

Эзофагит и ГЭРБ можно лечить H₂-антагонистами, но ингибиторы протонной помпы более эффективны.

В случаях острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и стрессовой язвы рационально использовать H₂-блокаторы, хотя их эффективность не доказана (фамотидин).

H2-гистаминоблокаторы

Показания

Обычная пероральная доза **фамотидина** составляет 20 мг в день или 40 мг перед сном, а **ранитидина** - 150 мг в день или 300 мг перед сном для лечения доброкачественной пептической язвы.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Ингибиторы протонной помпы подавляют желудочную кислоту путем блокирования ферментной системы Н/К-аденозинтрифосфатазы (протонного насоса) париетальной клетки желудка.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

- ОМЕПРАЗОЛ
- ЭЗОМЕПРАЗОЛ
- ЛАНЗОПРАЗОЛ
- ПАНТОПРАЗОЛ
- РАБЕПРАЗОЛ

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

Основные различия связаны с лекарственными взаимодействиями. До настоящего времени не было получено доказательств клинически значимых лекарственных взаимодействий с пантопразолом, в то время как омепразол ингибирует цитохром P450 и лансопразол является слабым индуктором цитохрома P450.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

- доброкачественные язвы двенадцатиперстной кишки и желудка;
- язвенная болезнь и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные НПВС;
- в сочетании с антибактериальными препаратами для эррадикации *H. pylori*;

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА

- Синдром Золлингера-Эллисона;
- снижение кислотности желудочного сока во время общей анестезии;
- гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- стриктурирующий и эрозивный эзофагит, где они являются препаратами выбора.

ПРЕПАРАТЫ,
ПОВЫШАЮЩИЕ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ



АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАДИНА

Мизопростол - синтетический аналог простагландина E1, который подавляет секрецию желудочной кислоты.

Он вызывает вазодилатацию в подслизистом слое и стимулирует выработку защитной слизи.

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАДИНА

Показания

1. заживление язвы двенадцатиперстной кишки и язвы желудка, в том числе вызванной НПВС;
2. профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВС.

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАДИНА

Нежелательные эффекты:

- Диарея;
- Боль в животе;
- Тошнота и рвота;
- Диспепсия;
- Метеоризм;
- Аномальные вагинальные кровотечения;
- Сыпь;
- Головокружение.

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАДИНА

Противопоказания

Беременность (или желаемая беременность) является абсолютным противопоказанием к применению мизопростола, так как он вызывает аборт.

ХЕЛАТ ВИСМУТА (Де-Нол)

- стимулирует выработку слизи и может хелатировать с пепсином, тем самым ускоряя заживление язв.
- активен в заживлении язв двенадцатиперстной кишки и желудка после 4-8 недель лечения.
- оказывает прямое токсическое действие на *H. pylori* и может использоваться в составе тройной терапии.

ХЕЛАТ ВИСМУТА (Де-Нол)

Нежелательные эффекты

- ▶ Потемнение языка, зубов и стула (что может вызвать путаницу с меленой) и иногда тошноту.
- ▶ Висмут потенциально нейротоксичен.
- ▶ Висмут не следует применять при почечной недостаточности или для поддерживающего лечения.

СУКРАЛФАТ

Сукральфат используется для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита.

Его действие является местным, с минимальной системной абсорбцией. Сукральфат представляет собой основную алюминиевую соль октасульфата сахарозы, которая в присутствии кислоты превращается в липкую клейкую пасту, сохраняющую антацидную эффективность.

Доза составляет 1 г (одна таблетка) 4 раза в день в течение 4-6 недель.

СУКРАЛФАТ

Нежелательные эффекты

Сукральфат хорошо переносится, но, поскольку он содержит алюминий, могут возникать запоры, а при тяжелой почечной недостаточности его накопление представляет потенциальную опасность.

История болезни

75-ти летнего садовника на пенсии

Жалобы: одышка, эпизод мелены

Эндоскопия: кровоточащие эрозии.

Лечение до поступления: дигоксин, варфарин, пироксикам при боли в бедре, безрецептурный циметидин (первое поколение H₂-блокаторов).



История болезни

75-ти летнего садовника на пенсии

Вопрос

Каким образом лекарственная терапия этого пациента могла **спровоцировать или усугубила** **кровооточащую эрозию желудка?**

История болезни

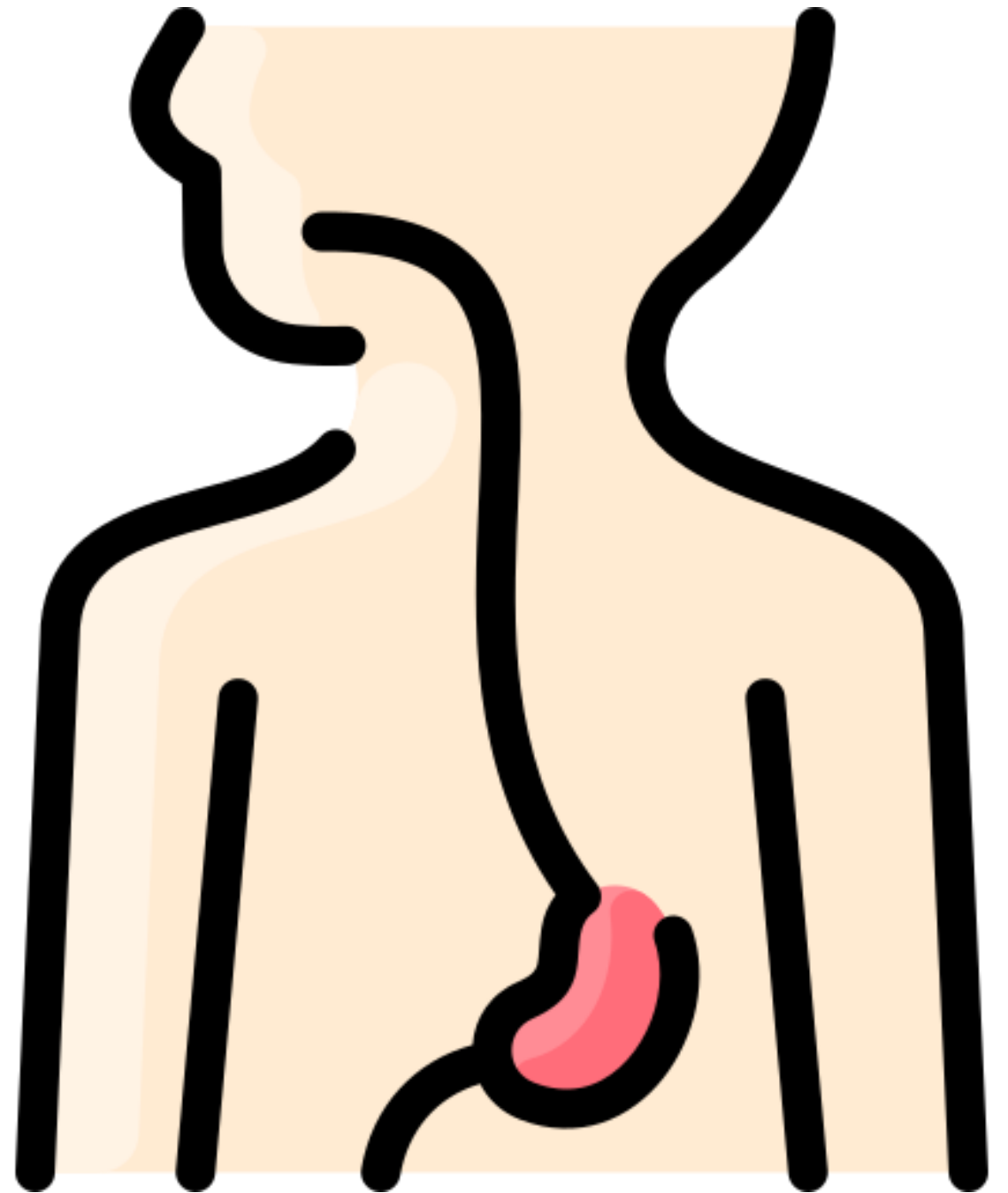
75-ти летнего садовника на пенсии

НПВС подавляют биосинтез простагландина E₂, вызывая тем самым прямое повреждение слизистой оболочки желудка.

Варфарин является антикоагулянтом и усиливает кровотечение.

Циметидин ингибирует ферменты CYP450 и, следовательно, подавляет метаболизм варфарина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению антикоагулянтного эффекта.

РЕФЛЮКС ЭЗОФАГИТ



НЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕРЫ

1. Спать с приподнятым изголовьем кровати;

2. Избегать:

- больших приемов пищи;
- алкоголя и/или еды перед сном;
- курения, которое снижает давление нижнего пищеводного сфинктера;
- кофе;
- аспирин и НПВС;
- стягивающей одежды вокруг живота;

3. снижение веса.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

1. Метоклопрамид, который повышает подвижность пищевода, а также является противорвотным средством. Он также может улучшать функцию гастроэзофагеального сфинктера и ускорять опорожнение желудка;
2. Антациды – только симптоматически (по требованию);
3. H₂-блокаторы;
4. Ингибиторы протонной помпы являются наиболее эффективными средствами, доступными в настоящее время для лечения рефлюкс-эзофагита, и являются препаратами выбора при эрозивном рефлюкс-эзофагите.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

25-летнего мужчины, риелтора

Жалобы: периодическая изжога, отрыжка, боли в подложечной области, состояние было ухудшено огромной порцией цыпленка-кари и несколькими литрами пива в прошлую субботу;

Курит 10 сигарет в день.

Страдает от ожирения.



ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

25-летнего мужчины, риелтора

Ваша тактика ведения этого пациента?

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

25-летнего мужчины, риелтора

- Советы по образу жизни - **бросить курить, похудеть** и заняться спортом, принять диету с низким содержанием жиров, избегать тесной одежды, избегать больших порций пищи или приема пищи в течение трех часов после отхода ко сну. Приподнимите изголовье кровати (не добавляйте подушки). **Избегайте приема НПВС и чрезмерного употребления алкоголя.**
- Назначьте **антациды**. При неадекватной реакции или раннем рецидиве назначьте **H₂-блокатор** или **ингибитор протонной помпы** на 6 недель. Если симптомы все еще не полностью прошли, направьте пациента на эндоскопию.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА. МЕТОКЛОПРОМИД

ПОКАЗАНИЯ

- послеоперационная рвота;
- лучевая болезнь;
- тошнота, вызванная лекарственными препаратами;
- облегчение дуоденальной интубации и эндоскопии;
- для очистки желудочного содержимого;
- возможно улучшение симптомов рефлюкс-эзофагита, так как предотвращает тошноту, регургитацию и рефлюкс.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА. МЕТОКЛОПРОМИД

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Экстрапирамидные эффекты (которые возникают примерно у 1% пациентов) состоят из дистонических эффектов, включая акатизию, тризм и паркинсонические черты.

При передозировке возникают судороги и раздражительность.

Более слабые эффекты включают головокружение, сонливость, вялость и расстройство кишечника.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА. МЕТОКЛОПРОМИД

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Метоклопрамид увеличивает количество ацетилхолина, высвобождаемого в постганглионарных терминалях. Он является центральным антагонистом дофамина и повышает порог триггерной зоны.

Он также снижает чувствительность висцеральных нервов, которые передают импульсы от кишечника к эметическому центру.

Высокие дозы метоклопрамида блокируют 5HT₃-рецепторы.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА. МЕТОКЛОПРОМИД

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метоклопрамид хорошо всасывается перорально, а также вводится внутривенно или внутримышечно.

Около 75% выводится с мочой в виде метаболитов.

$T_{1/2}$ плазмы составляет 4 часа.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА. МЕТОКЛОПРОМИД

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метоклопрамид потенцирует экстрапирамидные эффекты фенотиазинов.

Его воздействие на кишечную моторику приводит к многочисленным изменениям всасывания лекарств, включая увеличение скорости всасывания ряда препаратов, таких как аспирин, тетрациклин и парацетамол.

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНА.

Домперидон - антагонист дофаминовых рецепторов, подобный метоклопрамиду. Однако он не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому редко вызывает седацию или экстрапирамидные эффекты.