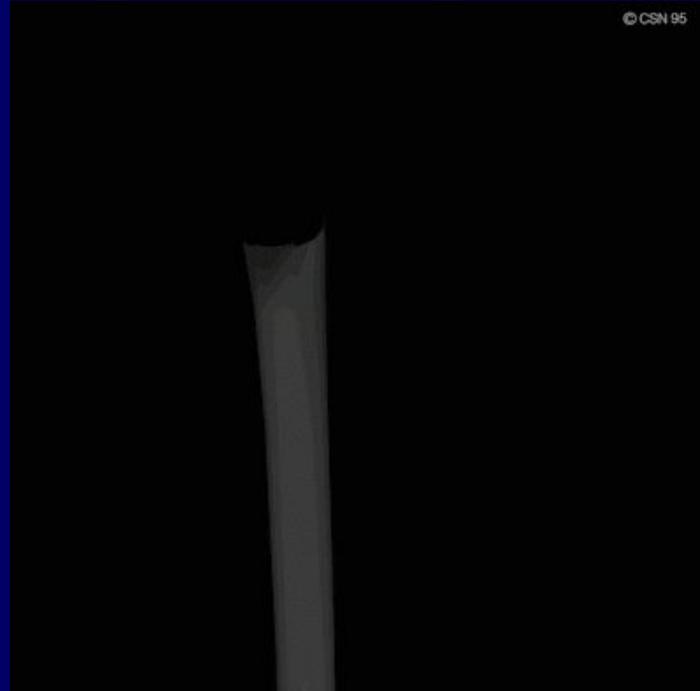


Клиническая фармация в гастроэнтерологии



Клиническая фармакология лекарственных
препаратов, используемых для лечения
заболеваний желудка



План лекции

- ❖ **Анатомо-физиологические особенности пищеварительного тракта**
- ❖ **Факторы развития воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны**
 - ❖ факторы защиты
 - ❖ факторы агрессии
- ❖ **Методы обследования: респрос (основные жалобы при заболеваниях ЖКТ)**
- ❖ **Лабораторные и инструментальные методы исследования**
- ❖ **Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ**
- ❖ **Основные заболевания желудка и подходы к их лечению:**
 - ❖ аутоиммунный хронический гастрит
 - ❖ хронический хеликобактерный гастрит
 - ❖ язва
- ❖ **Основные направления противоязвенной терапии и пути эрадикации *Helicobacter pylori***
- ❖ **Клиническая фармакология препаратов**
 - ❖ угнетающих продукцию HCl
 - ❖ гастроцитопротекторов
 - ❖ средств заместительной или стимулирующей терапии
- ❖ **Критерии эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии**



Анатомо-физиологические основы

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

Основные функции желудка:

- ◆ физическая и химическая обработка пищи, ее депонирование и эвакуация;
- ◆ участие в метаболизме;
- ◆ участие в гемопоезе (синтез париентальными клетками гастромукопротеина);
- ◆ участие в водно-солевом обмене;
- ◆ синтез простагландинов и гастроинтестинальных гормонов



Факторы, играющие важную роль в развитии воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны

Протективные факторы

- слизь
- ионный градиент
- бикарбонаты
- простагландины
- эпителиальные клетки
- кровоснабжение слизистой

Факторы агрессии

- лекарственные препараты (НПВП)
- соляная кислота
- пепсин
- *Helicobacter pylori*

Методы обследования: расспрос

Основные жалобы при заболеваниях ЖКТ:

- ◆ боль или чувство тяжести в эпигастральной области
- ◆ нарушение аппетита
- ◆ извращение вкуса
- ◆ отрыжка
- ◆ изжога
- ◆ ТОШНОТА
- ◆ рвота
- ◆ нарушение стула (запор, понос)
- ◆ вздутие в животе (метеоризм)
- ◆ снижение работоспособности
- ◆ слабость



Методы обследования

Характеристика болевого синдрома

- ◆ локализация боли;
- ◆ характер и интенсивность боли;
- ◆ продолжительность и качество боли;
- ◆ факторы, усиливающие или уменьшающие боль



Боль



Методы обследования

Отрыжка (regurgitatio) - внезапный выход через рот воздуха, скопившегося в желудке (отрыжка воздухом) или поступление в рот небольшого количества пищи из желудка (отрыжка пищей или регургитация)



Методы обследования

Изжога (pyrosis) - ощущение жжения в эпигастрии и за грудиной.

Возникает при повышенной чувствительности слизистой оболочки пищевода к определенным пищевым веществам и нарушении моторной функции пищевода и желудка



Методы обследования

Тошнота (nausea) - рефлекторный акт, связанный с раздражением блуждающего нерва. Проявляется своеобразным тягостным чувством давления в эпигастрии.

Часто сопровождается общей слабостью, головокружением, побледнением кожи, потоотделением, слюноотделением, понижением АД.



Методы обследования

Рвота (emesis, vomitus) - сложный рефлекторный акт, во время которого происходит непроизвольное выбрасывание содержимого желудка через пищевод, глотку, рот.

Рвота возникает в результате возбуждения рвотного центра



Методы обследования

Запор (obstipatio) - нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации (более чем на 48 ч) по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или в систематически недостаточном опорожнении кишечника.

Запор характерен для хронического гастрита с повышенной кислотообразующей функцией желудка, а также для пептической язвы



Методы обследования

Диарея (diarrhoea) - учащение (более 3 раз в сутки) и/или разжижение стула.

В основе диареи лежит нарушение водно-электролитного баланса в кишечнике.

Различают острую и хроническую диарею, причины которых различны



Методы обследования

Метеоризм - вздутие живота вследствие повышенного газообразования в пищеварительном тракте (желудке и кишечнике), которое может сопровождаться болями в животе, отрыжкой, одышкой.

Наиболее частой причиной метеоризма является разложение пищи, содержащей белки и углеводы или заглатывание воздуха во время жевания, как при приеме пищи, так и при употреблении жевательной резинки.



Методы обследования

Причинами метеоризма могут быть:

- ❖ Непереносимость некоторых видов пищи (молочные продукты и углеводы определенных видов пищи (грибы, соя, сладости, некоторые крупы и пр.);
- ❖ Переедание.
- ❖ Непривычная пища или изменение характера питания (командировки, отпуск, вегетарианство и т.д.);
- ❖ Курение
- ❖ Гастрит и пептические язвы;
- ❖ Дисбактериоз;
- ❖ Аномальная перистальтика (сокращение мышц толстой кишки)
- ❖ Различная патология желчного пузыря;
- ❖ Предменструальный период;
- ❖ Послеоперационный период



Методы обследования

Желудочное кровотечение - Всегда является серьезным симптомом. Оно может проявляться в виде кровавой рвоты или дегтеобразного стула (melena).

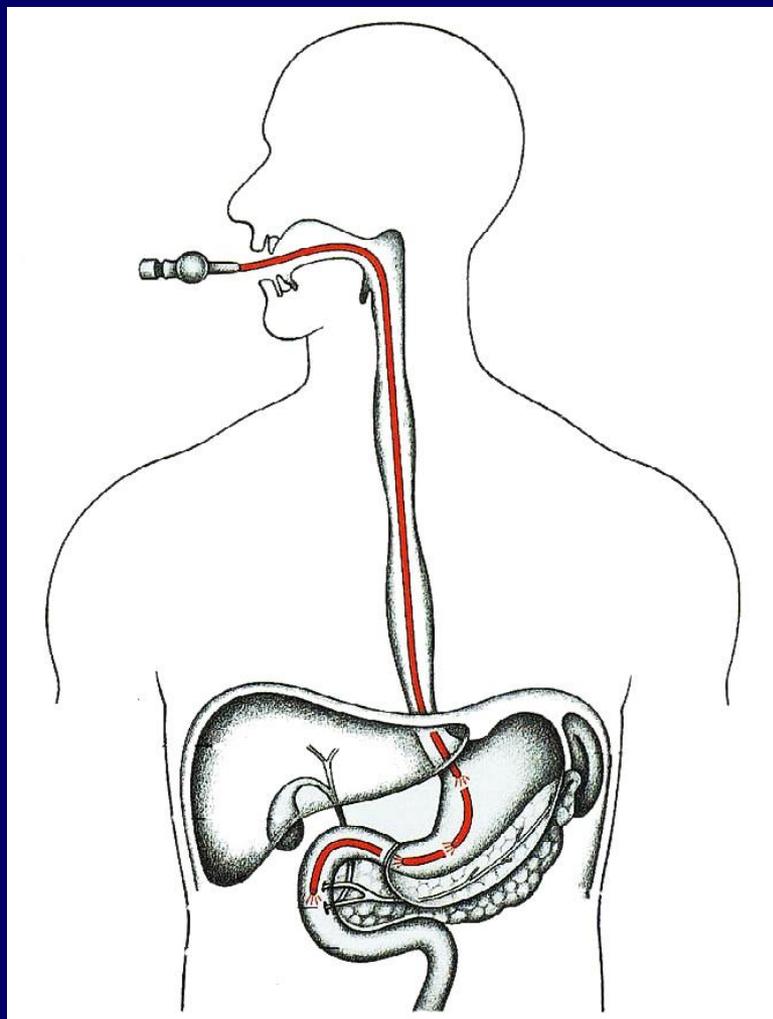
Чаще всего желудочное кровотечение проявляет себя рвотой с примесью крови.

Окраска рвотных масс зависит от длительности нахождения крови в желудке.



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

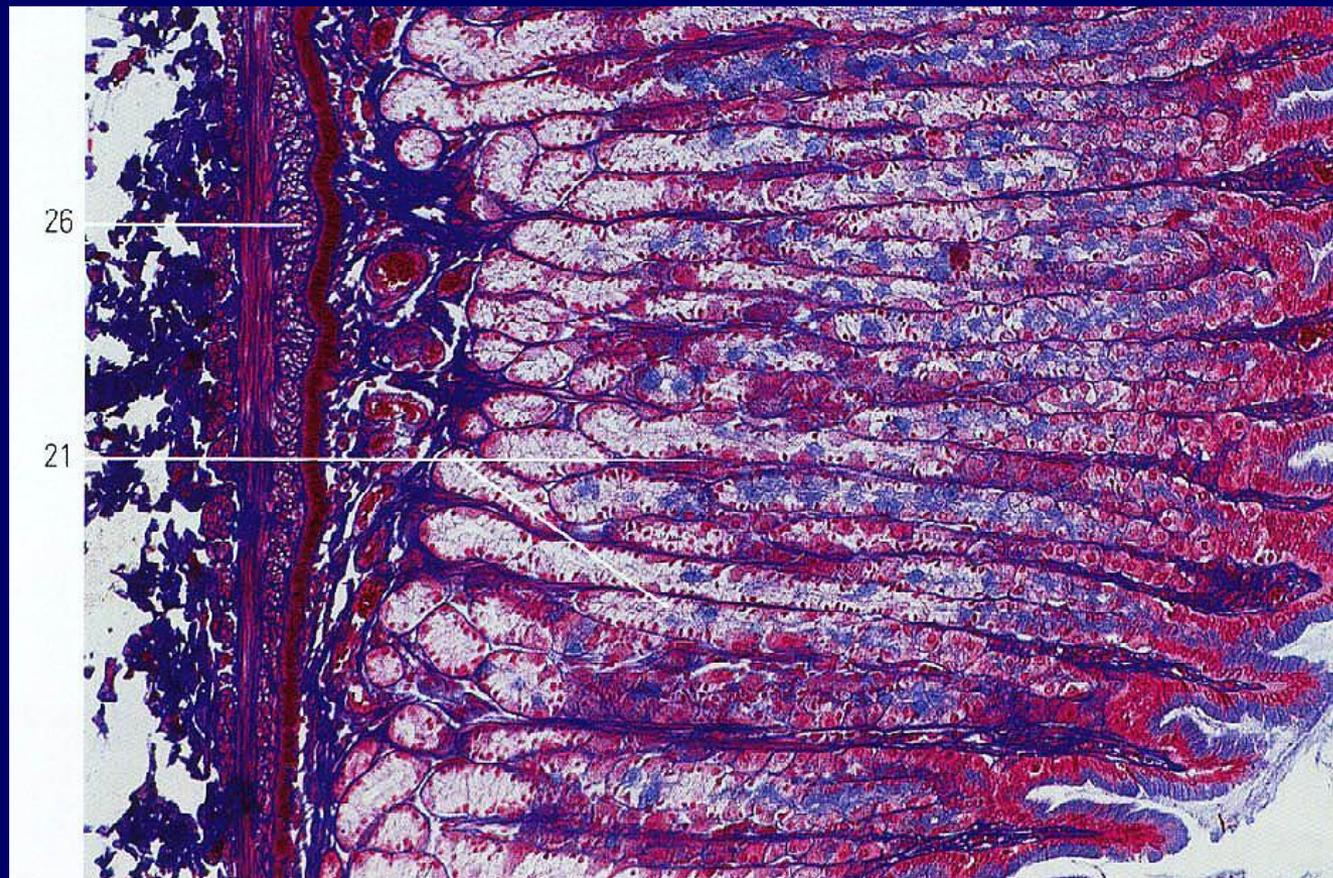


Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС)



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



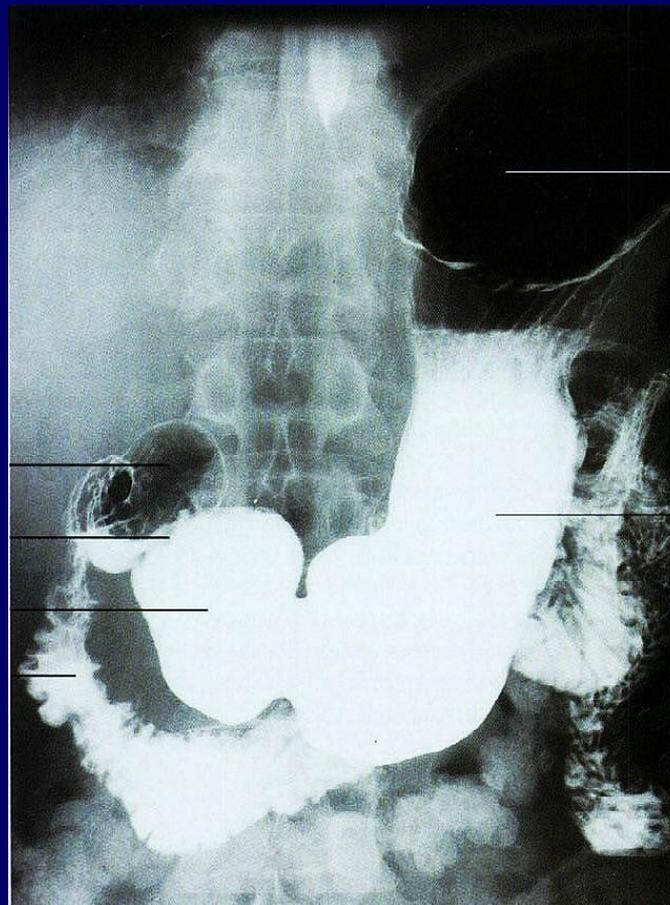
Колоноскопия с биопсией

Клиническая фармация в гастроэнтерологии



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Рентгенологическое исследование ЖКТ



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Инвазивный метод диагностики *H. Pylori*



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Дыхательный тест с мочевиной



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Клинический анализ крови

Клиническая фармация в гастроэнтерологии



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

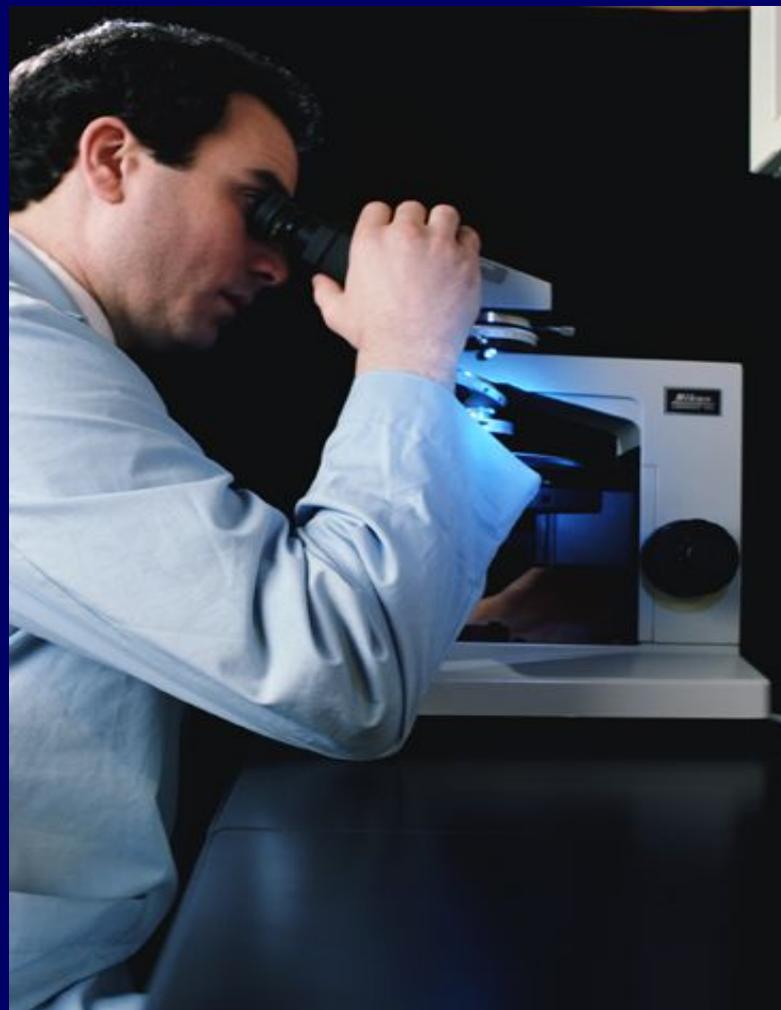


Анализ мочи и биохимическое исследование крови



Лабораторные и инструментальные методы исследования

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Анализ кала

Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

**Синдром желудочной диспепсии
(диспепсический синдром) – возникает при
нарушении моторной и эвакуаторной функции
желудка и 12-перстной кишки**



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Клинически характеризуется:

- ❖ нарушением аппетита (обусловлено нарушением секреторной функции желудка);
- ❖ неприятным привкусом во рту (вследствие брожения пищи в желудке);
- ❖ отрыжкой (заброс содержимого желудка в ротовую полость вследствие недостаточности сфинктера кардиального отдела желудка);
- ❖ изжогой – сильным жжением за грудиной (связано с попаданием содержимого желудка в пищевод вследствие недостаточности сфинктера кардиального отдела желудка);
- ❖ тошнотой и рвотой (связано с повышением тонуса блуждающего нерва, что приводит к выраженным секреторным и моторным нарушениям желудка и 12-перстной кишки)



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Синдром кишечной диспепсии

(дискинетический синдром) – возникает при нарушении функции кишечника.

Клинически характеризуется нарушением стула — запорами или поносами.



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Синдром недостаточности пищеварения –

клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением переваривания пищевых веществ в результате дефицита пищеварительных ферментов.

Клинически характеризуется метеоризмом, поносами и другими диспепсическими расстройствами.



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Астеновегетативный синдром – возникает вследствие вовлечения в патологический процесс вегетативной нервной системы.

Чаще наблюдается и более выражен при раке желудка.

Характеризуется слабостью, повышенной утомляемостью, снижением трудоспособности, повышенной раздражительностью, постоянно подавленным настроением.



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Синдром полигиповитаминоза

Проявляется сухостью кожи, «заедами» в уголках рта, явлениями стоматита, выпадением волос, трофическими изменениями ногтей



Основные синдромы при заболеваниях ЖКТ

Демпинг синдром

Характерен для заболеваний желудка, протекающих с секреторной недостаточностью и проявляется слабостью, потливостью, сердцебиением, головокружением, возникающими после еды.



Аутоиммунный хронический гастрит

Принципы лекарственной терапии

- ❖ коррекция нарушений желудочной секреции
 - ❖ *заместительная терапия;*
 - ❖ *стимуляция желудочной секреции;*
- ❖ стимуляция регенерации слизистой желудка (биологические стимуляторы).
- ❖ коррекция моторных нарушений (прокинетики).
- ❖ коррекция нарушений кишечного пищеварения (полиферментные препараты).
- ❖ коррекция нарушений обмена веществ (аминокислоты, витамины, анаболики).



Хронический хеликобактерный гастрит

Принципы лекарственной терапии

- ❖ устранение возбудителя (антимикробные средства);
- ❖ коррекция желудочной секреции (средства, подавляющие секрецию соляной кислоты);
- ❖ защита клеток слизистой желудка (гастроцитопротекция);
- ❖ стимуляция регенерации слизистой желудка (биологические стимуляторы);
- ❖ коррекция моторных нарушений (спазмолитики, прокинетики).



Основные направления противоязвенной терапии

- ◆ **Стойкое снижение кислотной реакции ($\text{pH} > 3$ не менее 16-18 ч/сутки) :**
 - *Ингибиторы протонного насоса*
 - *H_2 -гистаминоблокаторы*
 - *Антацидные средства*
- ◆ **Документированная эрадикация *Helicobacter pylori*:**
 - *Антибиотики*
 - *Препараты висмута*
 - *Производные нитроимидазолов*
- ◆ **Повышение цитопротекции (особенно при язвах желудка):**
 - *Сукральфат*
 - *Висмута субцитрат коллоидный*
 - *Синтетические аналоги простагландинов*
 - *Репаранты*
- ◆ **Использование средств с минимальными побочными эффектами**
- ◆ **Оптимальный compliance (соблюдение больным программы лечения)**



Тактика при обнаружении *H. pylori*

В каких случаях проводить санацию?

(По рекомендациям Европейской Группы по изучению *H. Pylori*)

Антихеликобактерная терапия

Обязательна:

- При пептических язвах желудка и двенадцатиперстной кишки не зависимо от фазы обострения
- Гастритах, Мальт-лимфомах желудка
- После язвенного кровотечения

Желательна:

- При функциональных диспепсиях
- Семейной предрасположенности к язвенной болезни

Возможна (мнения разноречивы):

- При синдроме рефлюкса
- В случаях здорового носительства *H. pylori*



Эрадикация *Helicobacter pylori*

❖ лечение одним препаратом не применяется

❖ **«двойная терапия»:**

блокаторы протонной помпы (омепразол, пантопразол) + антибиотики против *H. pylori* (амоксциллин, кларитромицин)

❖ «стандарт лечения» в настоящее время – **«тройная терапия»**

- блокатор протонной помпы (омепразол 20 мг или пантопразол 40 мг × 2 раза/сут)
- кларитромицин (500 мг × 2 раза/сут)
- амоксициллин (1000 мг × 2 раза/сут)
- метронидазол (500 мг × 2 раза/сут)

Курс лечения составляет – 7 дней

❖ **«четырёхкомпонентная»** схема терапии – резервный метод

- блокатор протонной помпы (омепразол 20 мг или пантопразол 40 мг × 2 раза/сут) с 1-го по 10-ый день
- висмута субцитрат коллоидный (120 мг × 4 раза/сут)
- тетрациклин (500 мг × 4 раза/сут)
- метронидазол (500 мг × 3 раза/сут)



Эрадикация *Helicobacter pylori*

Альтернативные схемы при бессимптомном хроническом гастрите

❖ вариант А

- висмута субцитрат коллоидный (240 мг × 2 раза/сут)
- кларитромицин (250 мг × 2 раза/сут)
- фуразолидон (200 мг × 2 раза/сут)

❖ вариант В

- висмута субцитрат коллоидный (240 мг × 2 раза/сут)
- тетрациклин (250 мг × 2 раза/сут)
- фуразолидон (200 мг × 2 раза/сут)

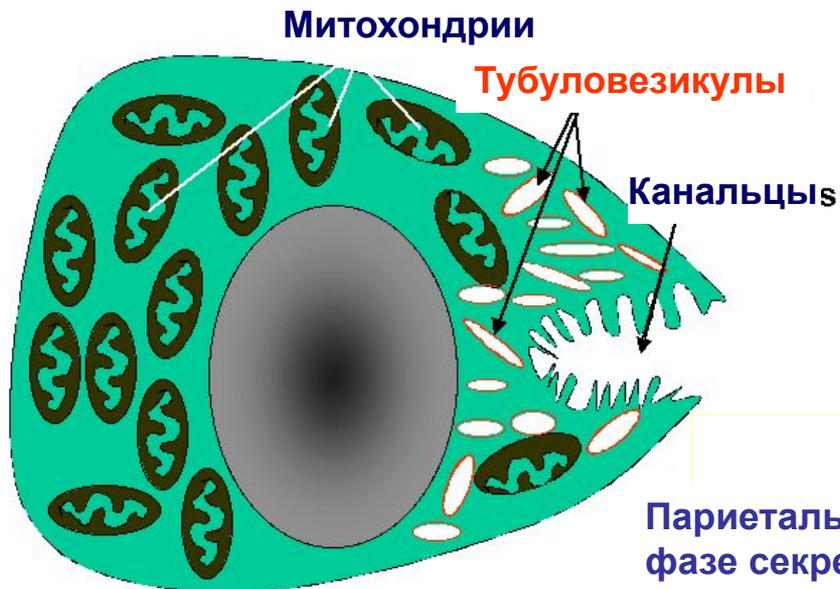


Правила проведения антихеликобактерной терапии

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

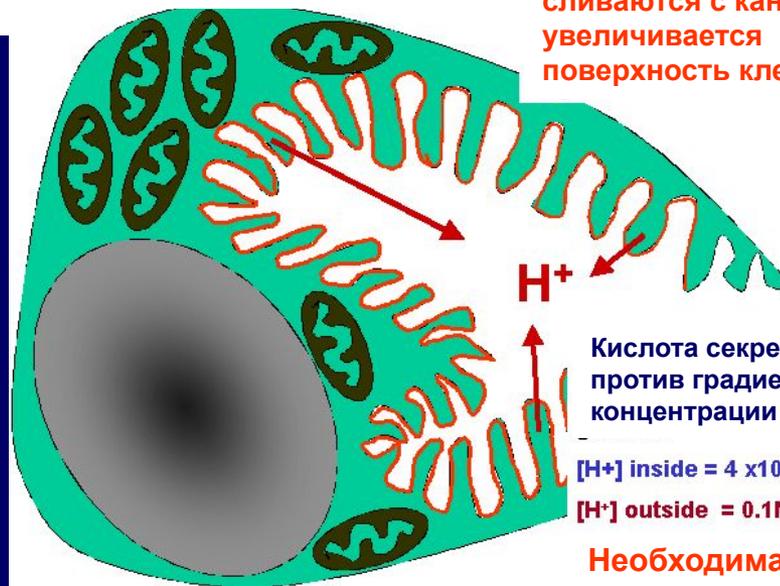
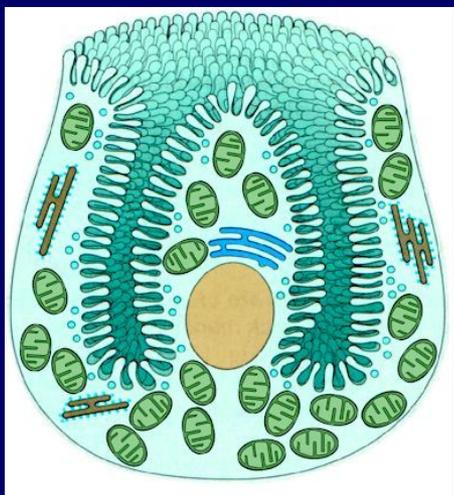
- ❖ Эффективность оценивать через 4 недели после окончания курса терапии
- ❖ Не повторять одному и тому же пациенту ранее использованную, но оказавшуюся неэффективной схему
- ❖ После использования двух различных схем лечения, не приведших к эффективной эрадикации, необходимо определение чувствительности штамма *H.pylori* у данного пациента ко всему спектру используемых антибиотиков
- ❖ Применение терапии резерва – «квадритерапии» желательно только после твердого убеждения в неэффективности различных вариантов «тройной» терапии
- ❖ Факт обнаружения бактерий *H.p* до года после проведенной терапии следует расценивать, как рецидив инфекции, а не реинфекцию
- ❖ При рецидиве инфекции необходимо применение «квадритерапии»

Париетальная клетка в фазе покоя



Париетальная клетка в фазе секреции

Тубуловезикулы сливаются с канальцами, увеличивается поверхность клетки

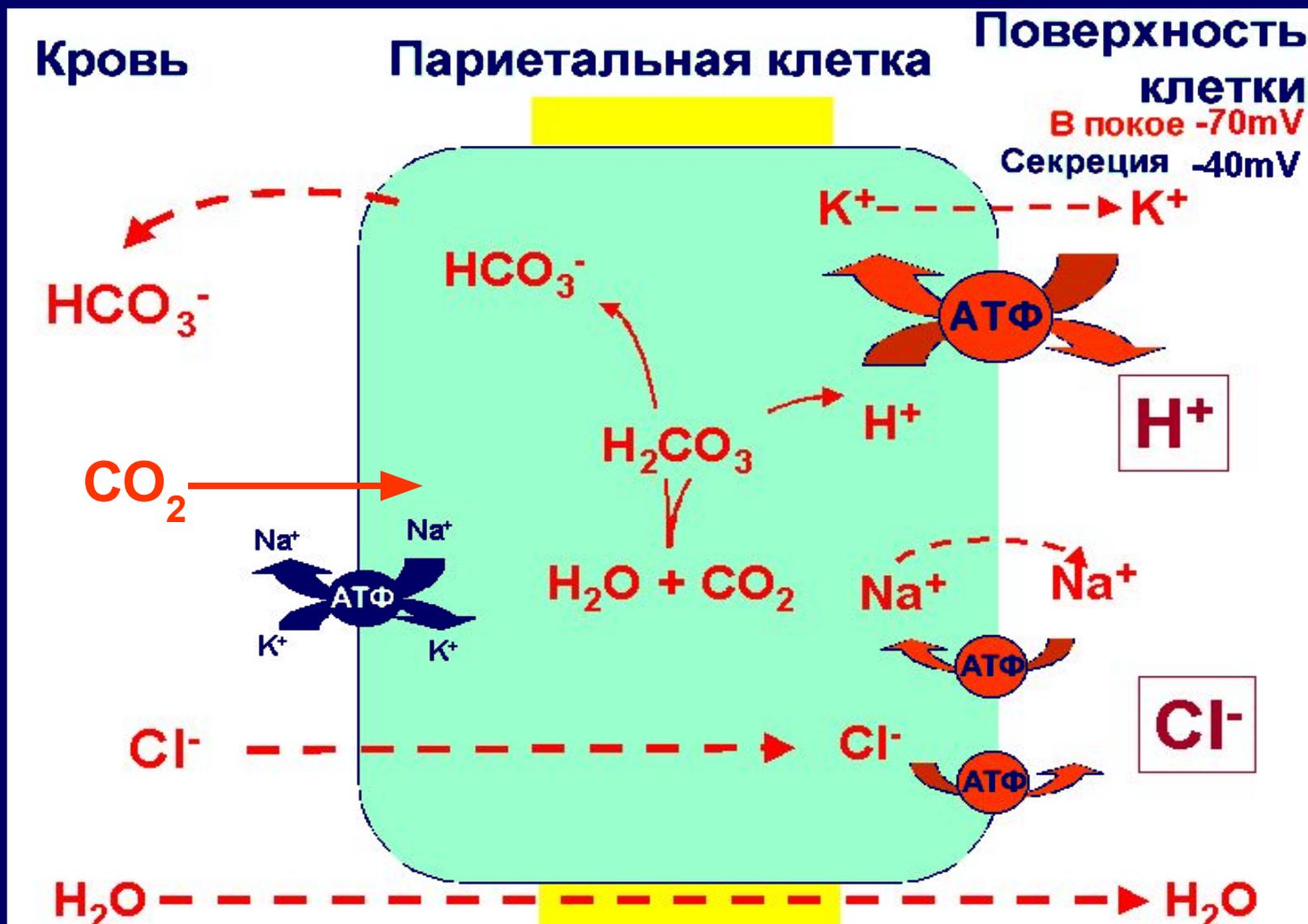


[H⁺] inside = 4 × 10⁻⁸ M

[H⁺] outside = 0.1 M

Необходима энергия

Механизм образования HCl



Регуляция секреции соляной кислоты и места воздействия ингибиторов секреции

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой





Группы препаратов для лечения состояний с гиперпродукцией HCl

- ❖ антациды
- ❖ неселективные периферические М-холинолитики (атропин, платифиллин, метацин)
- ❖ селективные блокаторы M_1 -холинорецепторов (пирензепин)
- ❖ блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, низатидин)
- ❖ блокаторы H^+ , K^+ -протонового насоса париетальных клеток (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол)



Отвечают ли существующие антисекреторные средства требованиям специалистов ?

- ❖ Быстрое наступление эффекта с первой дозы
- ❖ Выраженный эффект от рекомендуемой дозы
- ❖ Постоянный 24-часовой контроль кислотности после приема одной дозы
- ❖ Предсказуемый эффект у всех пациентов



Недостатки антацидов

*натрия гидрокарбонат, кальция карбонат,
алюминия гидроокись, алюминия фосфат,
магния гидроокись, магния карбонат, магния оксид*

- ❖ Подавляют уже выделившуюся HCl, не влияя на процесс секреции
- ❖ Короткий период действия
- ❖ Наличие «рикошетной вспышки» секреции после применения (для всасывающихся антацидов)
- ❖ Развитие энцефалопатий по типу болезни Альцгеймера, запоров и остеопороза для алюминий-содержащих антацидов
- ❖ Снижение всасывания других препаратов

Клиническая фармакология. - Т.2. - С.10-18.



Недостатки средств, блокирующих холинорецепторы

атропина сульфат, пирензепин

- ❖ Низкая селективность (кроме, пирензепина)
- ❖ Побочные эффекты:
 - ❖ сухость во рту,
 - ❖ расстройство аккомодации,
 - ❖ тахикардия,
 - ❖ затрудненное мочеиспускание,
 - ❖ запоры,
 - ❖ головокружение, головная боль, бессонница,
 - ❖ торможение двигательной активности желчного пузыря,
 - ❖ уменьшение объема панкреатической секреции

Клиническая фармакология. - Т.2. - С.18-23.

Недостатки блокаторов H₂-рецепторов



фамотидин, ранитидин

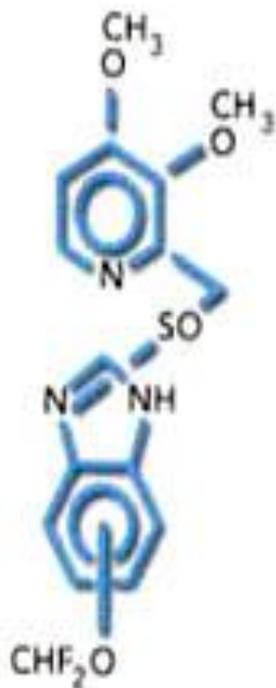
- ❖ связываются с рецептором обратимо, что требует поддержания постоянной концентрации препарата в крови
- ❖ блокируют только один из путей активации секреции
- ❖ наличие «синдрома отмены»



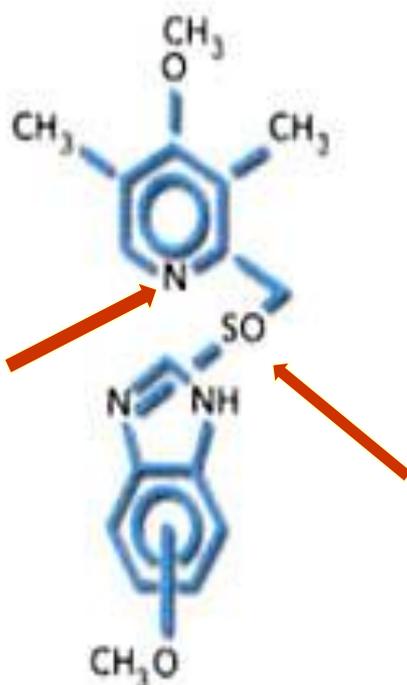
Клиническая фармакология. - Т.2. - С.23-29.

Химическое строение ингибиторов протонной помпы

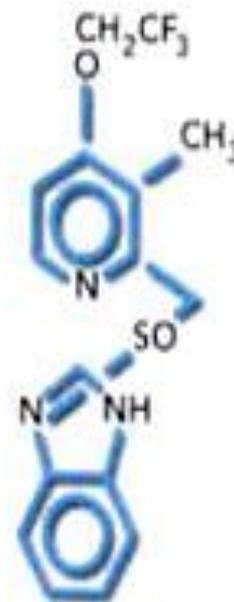
Инактивируются в агрессивной кислой среде желудка



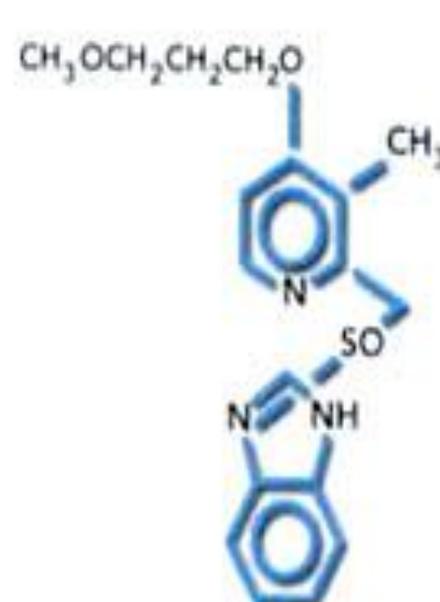
Пантопразол



Омепразол
Эзомепразол



Лансопразол



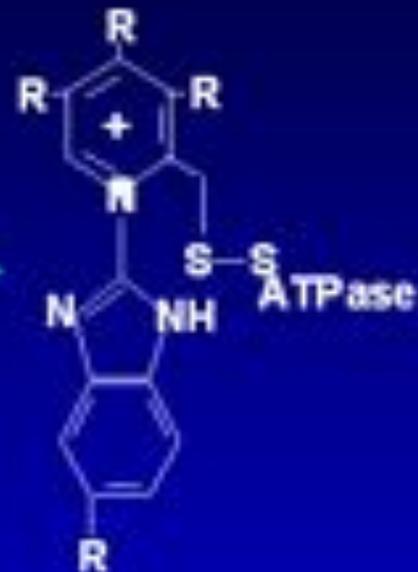
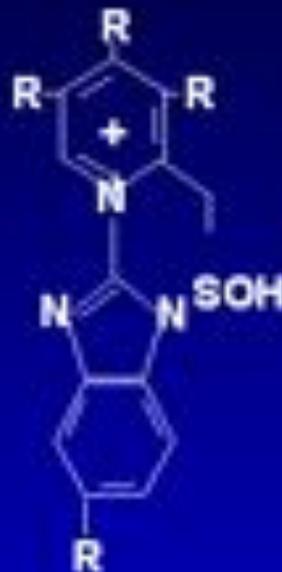
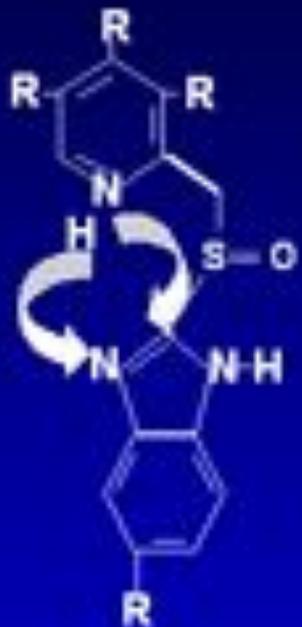
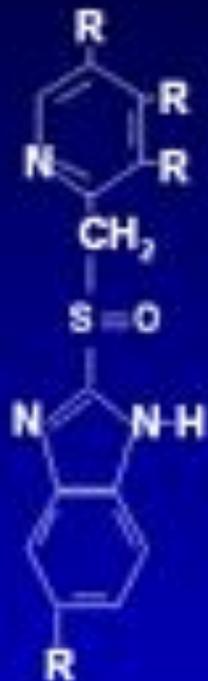
Рабепразол

Активация ИПП

Непротонированные соединения легко проникают в клетку

Протонированное соединение с трудом проходит через мембраны

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с



Пролекарство

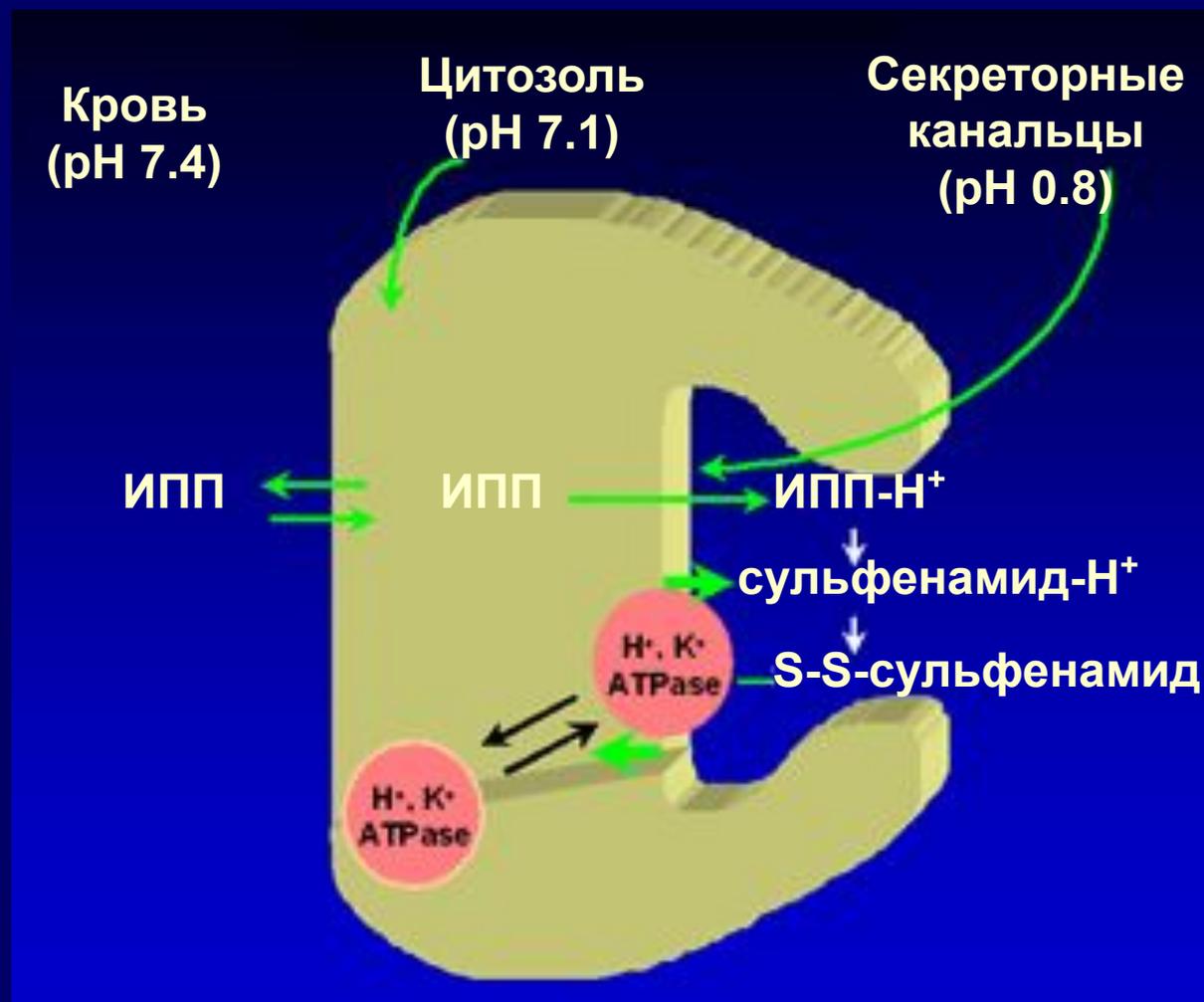
Протонирование

Активация
(сульфенамид)

Ковалентное
ингибирование

Механизм связывания ИПП с H^+ - K^+ -АТФазой

1. Всасывание
2. Концентрация
3. Активация
4. Блокада



Maton P.N. // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol.324. – P.965-975



Особенности ИПП

- ❖ высокая избирательность действия – единственный белок, связывающийся с замещенными бензимидазолами в секреторных канальцах париетальных клеток – α -субъединица H,K-АТФазы
- ❖ необратимость ингибирования H,K-АТФазы
- ❖ изменение структуры и положения заместителей в молекуле замещенных бензимидазолов приводит к изменению скорости их активации в кислой среде

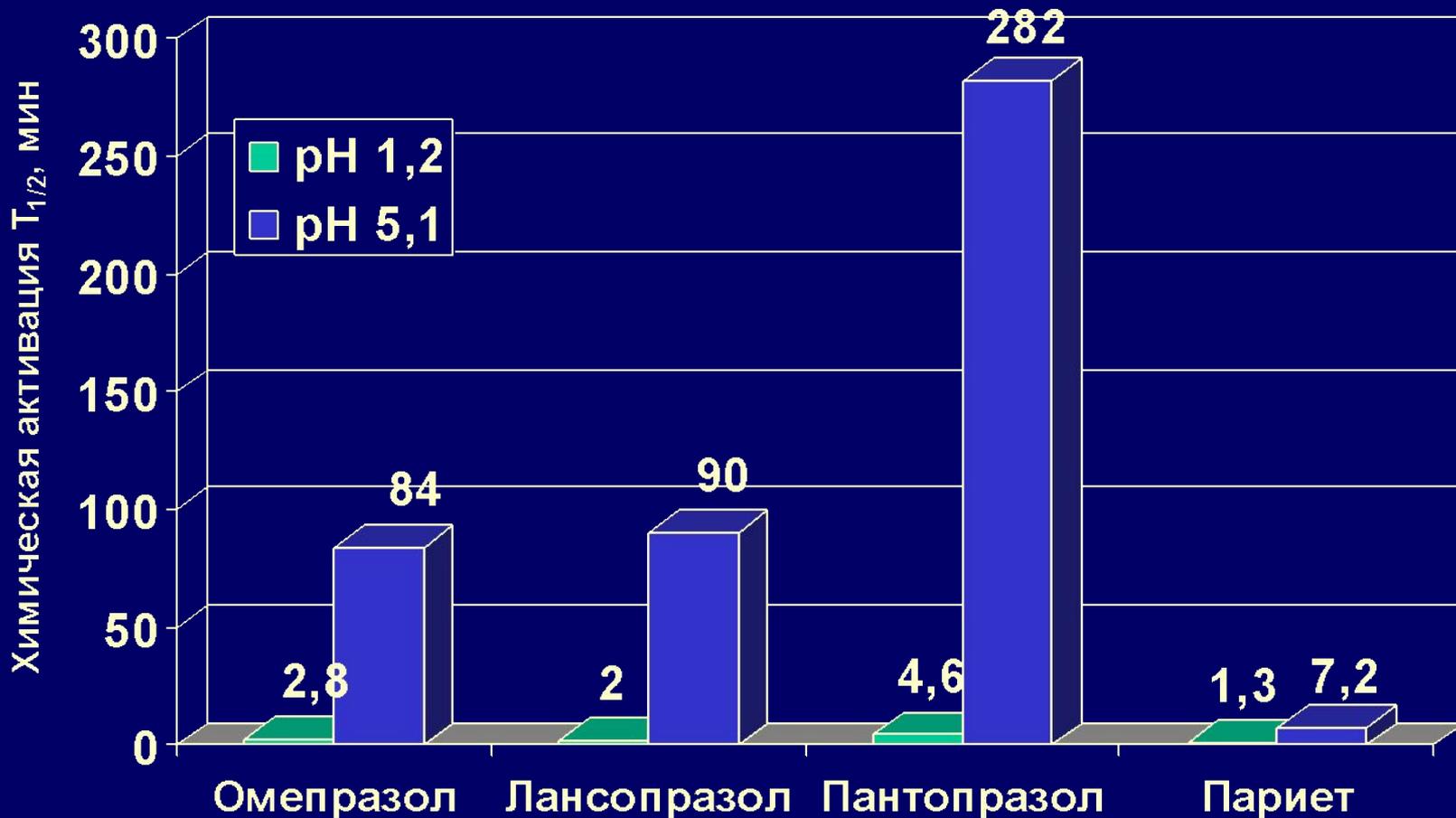
Значение pK_a – критерий эффективности ИПП

- ❖ pK_a - диапазон pH, при котором лекарство способно к протонированию (все ИПП - пролекарства и активируются в кислой среде присоединением иона H^+)
- ❖ Чем больше pK_a - тем быстрее и стабильнее кислотосупрессивный эффект



ИПП: время активации в зависимости от pH

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой

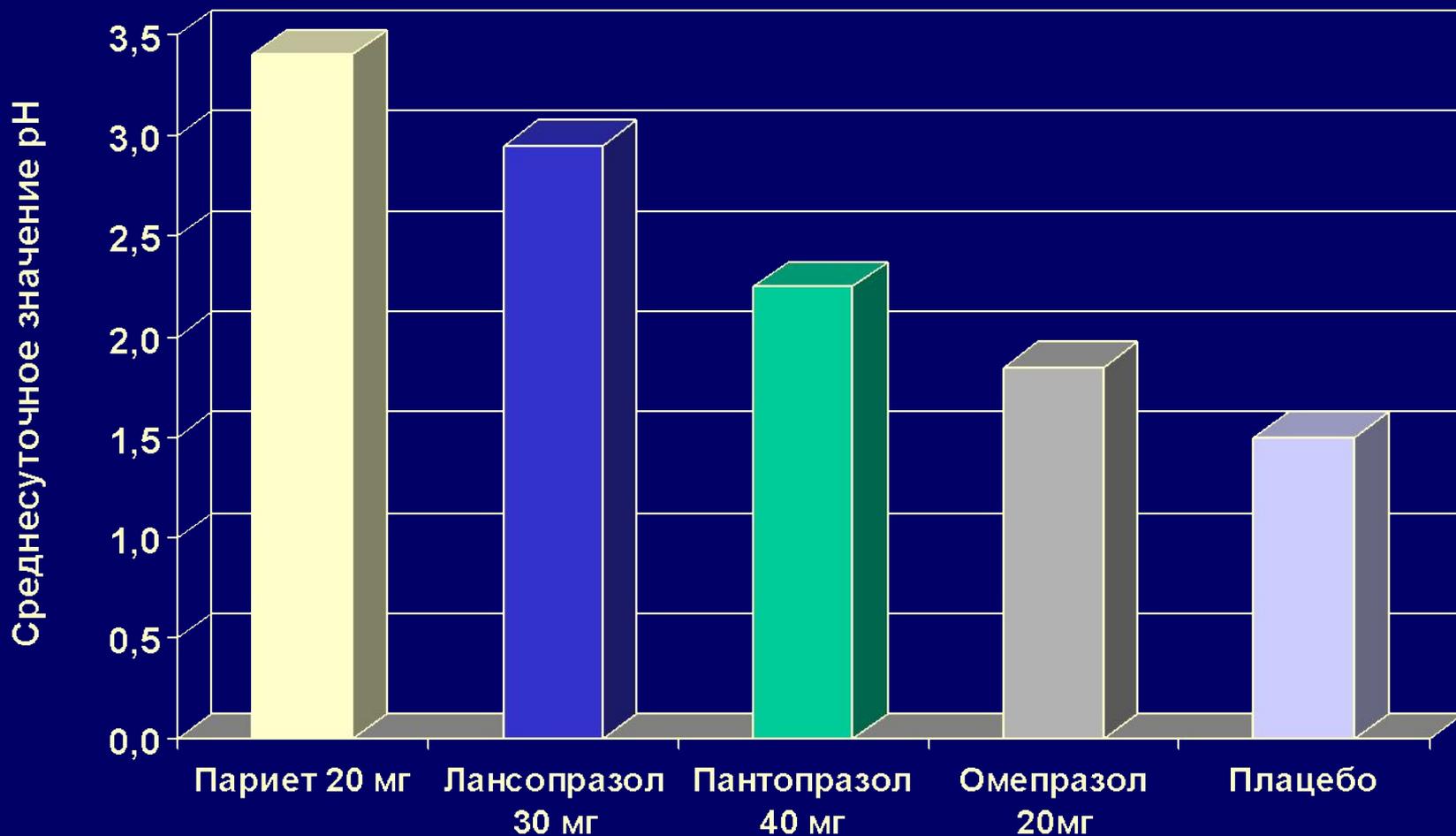


W.Kramer et al. // Pharmacology. – 1998. – Vol.56. – P.57-70.



Контроль секреции в первый день приема препарата

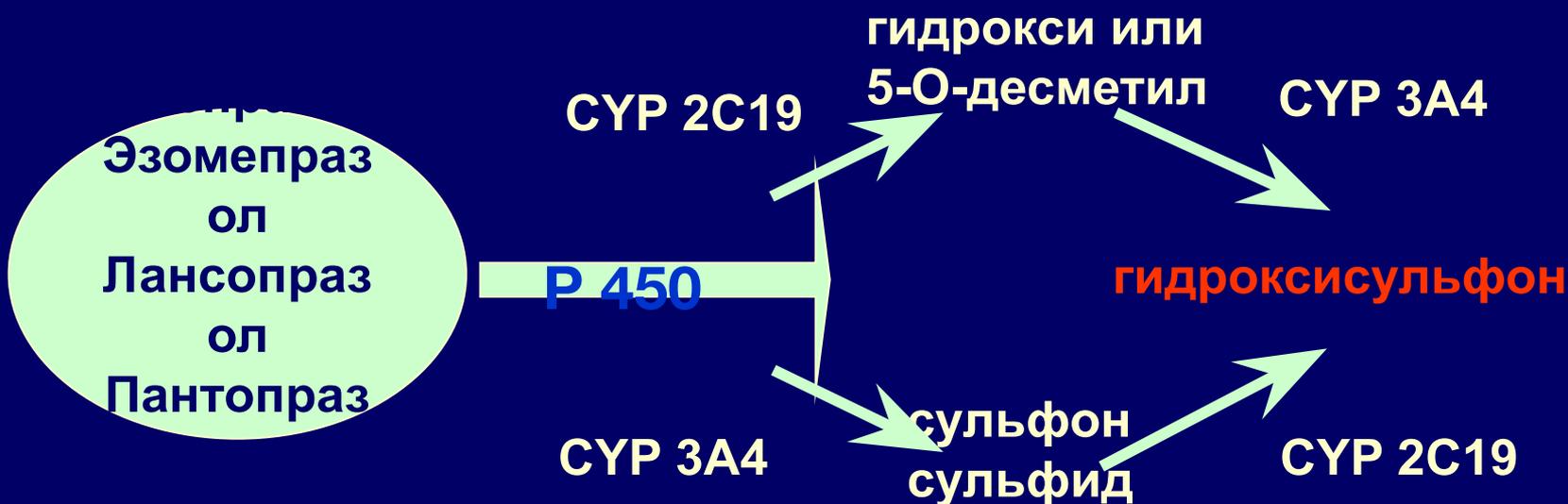
Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Pantoflickova D. et al. // Gastroent. – 2000. – Vol.118. – N4. – P.1290.



Метаболизм ИПП

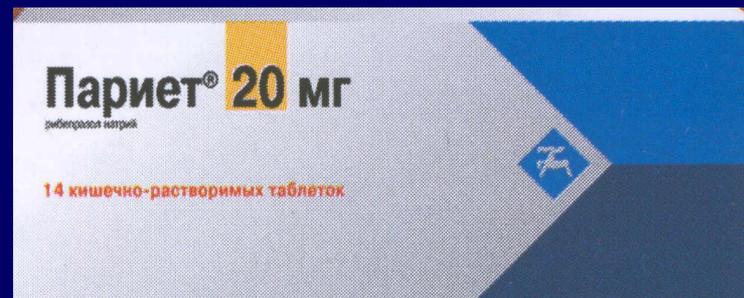


Лопина О.Д. // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С.38-44



Наличие неэнзиматического пути метаболизма

- ❖ Обеспечивает высокую биодоступность препарата при первом приеме
- ❖ Уменьшает риск взаимодействия Рабепразола с ЛП, метаболизирующимися через систему цитохрома Р450
(не ингибирует метаболизм варфарина, фенитоина, диазепама, диклофенака, кофеина, теофиллина, пропранолола, хинидина).





Недостатки терапии существующими ИПП

- ❖ купирование клинических симптомов на 3-4 день после начала приема
- ❖ нестойкий антисекреторный эффект (из-за ночного «прорыва» рефлюкса у больных с ГЭРБ)
- ❖ необходимость приема двойных и тройных доз
- ❖ удорожание стоимости лечения



Преимущества ИПП

- ❖ ингибируют секрецию при высокой рН
- ❖ начало действия при низких концентрациях соляной кислоты
- ❖ оказывают клинический эффект при ГЭРБ в обычных терапевтических дозах
- ❖ быстрое действие, начиная с первой дозы
- ❖ постоянный в течение суток контроль рН
- ❖ быстрое купирование симптомов
- ❖ предупреждение развития осложнений и рецидивов



Клиническая фармакология. - Т.2. - С.30-32.

Гастроцитопротекторы



- ❖ препараты висмута
- ❖ препараты алюминия



- ❖ антихелико-бактерный эффект



- ❖ синтетические аналоги проста-гландина E₁
антисекреторный и
цитопротекторный эффект

Клиническая фармакология. –
Т.2. - С.32, 34-38.



Даларгин (dalarginum)

- ❖ Тирозил-2-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин
Пептидное соединение, состоящее из остатков 6 аминокислот (гексапептид)
 - ❖ антисекреторная активность
 - ❖ способность ускорять заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки
 - ❖ гипотензивное действие



Средства заместительной или стимулирующей терапии

сок желудочный натуральный, абомин, ацидин-пепсин



- ❖ Назначенное количество желудочного сока необходимо разбавить в 1/4 стакана кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры, и принимать 2-3 раза в день во время или после еды.

пепсина - 1 часть,
бетаина HCl (цитрат)
- 4 части.



ПЕПСИДИЛ (Pepsidilum).

Раствор в соляной кислоте продуктов ферментативного гидролиза слизистой оболочки желудка, содержащий составные части (включая ферменты) желудочного сока.





Факторы, определяющие выбор и дозировку ферментных препаратов

- ❖ состав и количество активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов
- ❖ форма выпуска препарата, обеспечивающая:
 - ❖ устойчивость ферментов к действию HCl
 - ❖ быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке
 - ❖ высвобождение ферментов в интервале 5–7 ед. pH
- ❖ хорошая переносимость и отсутствие побочных реакций
- ❖ длительный срок хранения



Критерии эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии

❖ *Клинические:*

- ❖ уменьшение болевого синдрома;
- ❖ исчезновение изжоги, уменьшение или полное исчезновение отрыжки, тошноты, рвоты, метеоризма, диареи;
- ❖ улучшение общего самочувствия.

❖ *Лабораторные:*

- ❖ **нормализация** рН желудочного сока;
- ❖ эрадикация *H. pylori* по результатам специфических тестов (уреазный, дыхательный);
- ❖ исчезновение признаков желудочно-кишечного кровотечения (реакция кала на скрытую кровь);
- ❖ исчезновение креаторреи, стеаторреи.

❖ *Инструментальные:*

- ❖ при гастроскопии – уменьшение проявлений воспаления, рубцевание язвенного дефекта.

