

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИ ФПК И ППС**
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России



Рациональная фармакотерапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ

Анатомо-физиологические основы

Основные функции желудка:

- ❖ физическая и химическая обработка пищи, ее депонирование и эвакуация;
- ❖ участие в метаболизме;
- ❖ участие в гемопозе (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

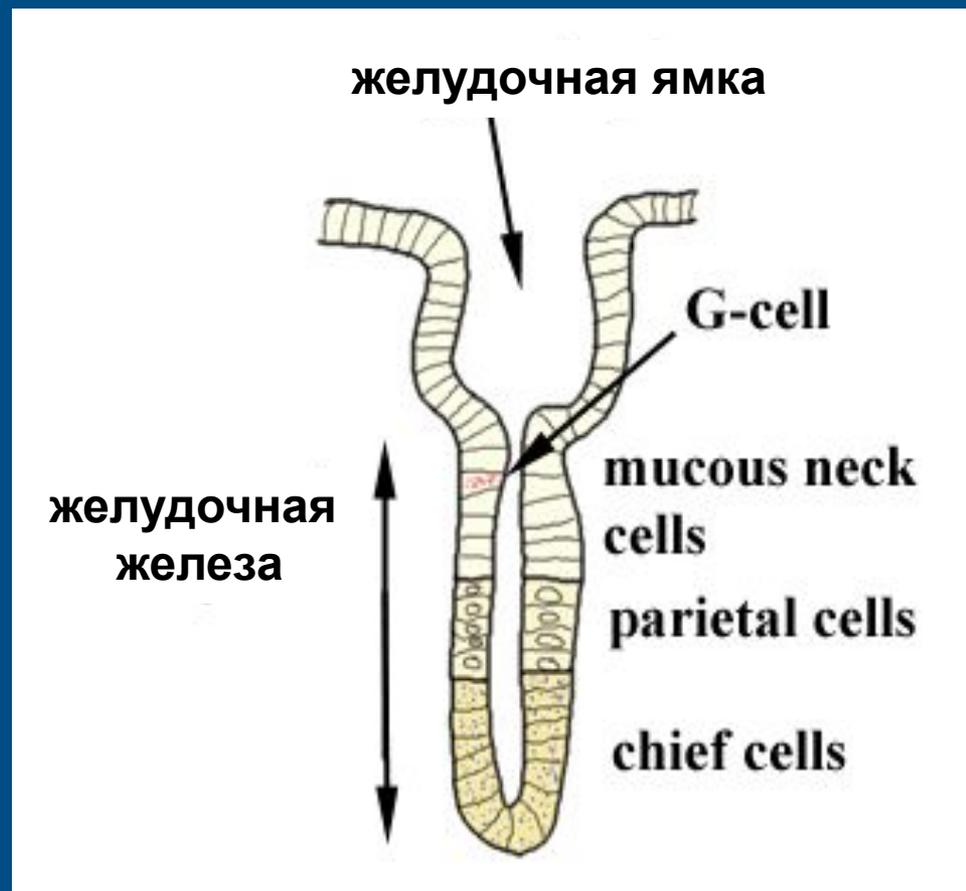
Факторы агрессии

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

Секреторный аппарат желудка

Желудочная железа

- Parietalные клетки, производящие соляную кислоту
- Главные клетки, выделяют пепсиноген, превращающийся в кислой среде в пепсин.
- добавочные и промежуточные клетки, производят муцин
- G-клетки, гастринпродуцирующие, располагаются в антральной части желудка.





Влияние pH желудочного сока

- ❖ pH 1.3: ниже данного pH при ненарушенной работе защитных механизмов желудка развивается кислотное повреждение слизистой
- ❖ pH 2.3: ниже данного pH при ненарушенной работе защитных механизмов желудка развивается пепсинное и кислотное повреждение слизистой
- ❖ pH 3,5: при pH желудочного сока выше 3,5 снижается частота кровотечений, связанных со стрессом.
- ❖ pH 4: необходимый уровень pH, выше которого начинается процесс заживления язвы

Влияние pH желудочного сока

- ❖ При pH приблизительно 4.5 - инактивация пепсина.
- ❖ pH=5 сопровождается 99.9% кислотной нейтрализацией.
- ❖ Изменения в коагуляции и агрегации тромбоцитов происходит на уровне pH от 5 до 7.
- ❖ Уровень pH 7 или выше оптимален для предотвращения повторного кровотечения язвы
- ❖ Разрушение пепсина наблюдается при уровне pH от 8 и выше



Кислотозависимые заболевания первая группа - классические

- ❖ Язвенная болезнь желудка
- ❖ Язвенная болезнь 12-перстной кишки
- ❖ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ❖ Синдром Золлингера-Эллисона
- ❖ Язва при гипертиреозе



Кислотозависимые заболевания вторая группа - опосредованные

- ❖ Острый и хронический панкреатит
- ❖ Рефлюкс-гастрит
- ❖ НПВП-гастропатии



Кислотозависимые заболевания третья группа – рефлекторные расстройства

- ❖ Кишечные расстройства у больных с гиперпродукцией соляной кислоты
- ❖ Билиарная дисфункция и др.

Основные направления противоязвенной терапии

- ❖ **Стойкое снижение кислотной реакции (рН > 3 не менее 16-18 ч/сутки) :**
 - *Ингибиторы протонного насоса*
 - *H₂-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*

(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)

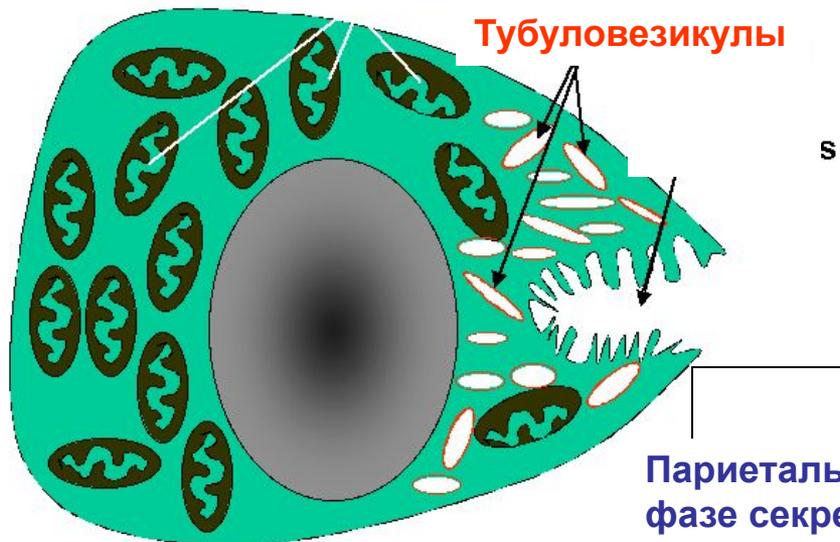


Правила проведения антихеликобактерной терапии

- ❖ 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»

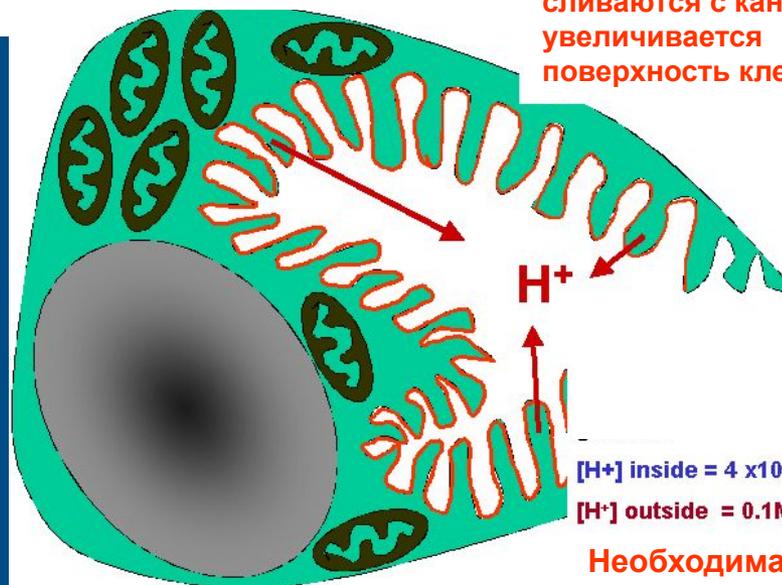
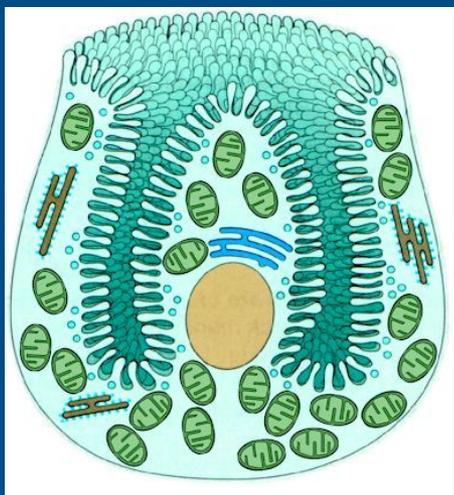


Париетальная клетка в фазе покоя



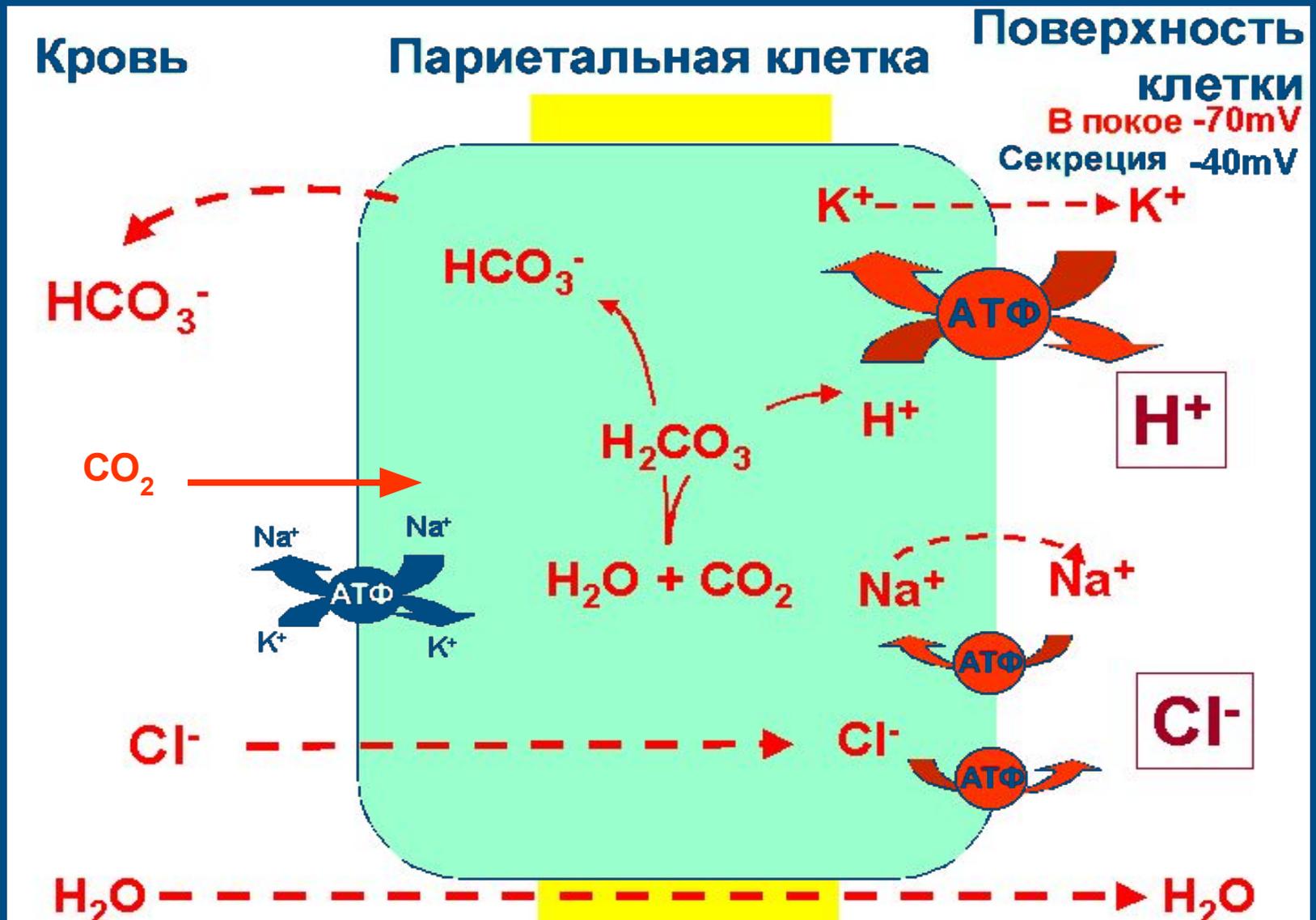
Париетальная клетка в фазе секреции

Тубуловезикулы сливаются с канальцами, увеличивается поверхность клетки



Необходима энергия

Механизм образования HCl



Регуляция секреции соляной кислоты и места воздействия ингибиторов секреции





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)

История антисекреторных препаратов

В 1823 г. William Prout установил, что основным компонентом желудочного сока является соляная кислота.

Вначале были разработаны антациды, в последующем – холинолитические препараты (неселективные).

В 1976 г. был применен первый блокатор H₂-рецепторов гистамина циметидин, а James Black удостоен Нобелевской премии в 1988.

Но H₂-блокаторы, как и другие блокаторы кислотной продукции желудка блокируют лишь один из множества возможных механизмов кислотной секреции, в отличие от ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые подавляют конечный этап.

Первым ИПП был омепразол (на рынке в Швеции с 1987 г.), за ним последовал лансопразол (с 1992 г. во Франции).

В 1994 г. в Германии появился пантопразол. Последним в группе необратимых ИПП к настоящему времени является **рабепразол**.

Антацидные препараты

Уменьшают кислотность желудочного сока за счет непосредственного взаимодействия с соляной кислотой.

Классификация:

-  Всасывающиеся (натрия карбонат, кальция карбонат, магния оксид)
-  Невсасывающиеся (алюминия гидроксид, алюминия фосфат, магния гидроксид, магния фосфат)

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. 2011

Антацидные средства: Всасывающиеся

NaHCO₃, CaCO₃, MgO,



Натрия гидрокарбонат:

- мгновенная нейтрализация соляной кислоты;
 - короткая продолжительность действия - через 15-20 мин возникает резкое ощелачивание (до pH 7 и выше), что в сочетании с растяжением стенок желудка CO₂ вызывает вторичное повышение секреции (синдром «Рикошета»);
 - H₂CO₃, образуемая при этом, вызывает отрыжку и вздутие живота;
 - при наличии язвенного дефекта глубоко проникает в стенку желудка возможна перфорация
- возможность системного действия - избыток эндогенного щелочи, вызывает алкалоз

Кальция карбонат осажденный:

- взвесь кальция гидрокарбоната реагирует с соляной кислотой достаточно медленно
- вызывает большую, чем все другие антациды, вторичную секрецию соляной кислоты - феномен «рикошета» (прямая стимулирующее действие кальция на секрецию гастриномы клетками слизистой оболочки желудка).



Антацидные средства: Невсасывающиеся

Алюминия гидроокись, Альмагель, Маалокс, Фосфалюгель

- Действие не сводится к простой реакции нейтрализации с HCl и поэтому не сопровождается возникновением феномена «Рикошета», развитием алкалоза
- Уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (как посредством адсорбции пепсина, так и за счет повышения pH, поэтому пепсин становится неактивным),
- Обволакивающие свойства, связывают лизолецитин и желчные кислоты, которые оказывают неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудка.
- Цитопротекторный эффект алюминийсодержащих антацидов
- Антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвы - стимулируют клеточную пролиферацию, ангиогенез и регенерацию тканей.



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.

Холинолитики

В качестве антисекреторных средств применяли растительные препараты, алкалоиды которых обладают холинолитическими свойствами.

Неселективные М-холинолитики:

- атропин (содержащийся в ряде растений)

📌 платифиллин (блокирует М1- и М2-холинорецепторы)

📌 пирензепин (селективный антагонист М1-холинорецепторов, избирательно тормозит секрецию кислоты и пепсина)

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.



Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

1- Циметидин За открытие Джеймс Блэк получил Нобелевскую премию в 1988 год

2- Ранитидин

3- Фамотидин поколения

4- Низатидин

5- Рокситидин



Механизм действия

- Блокада H₂-ГР, угнетение стимулированной и ночной секреции HCl

↓ секреция пепсиногена и внутреннего ф. Касла

Стимулируют выработку защитной слизи

Нормализуют моторику ЖКТ

Применение

Гиперанацидный гастрит, ЯБЖ и 12 ПК

Побочное действие

Циметидин- антиандрогенное действие (гинекомастия и импотенция у мужчин, галакторея у женщин), ингибитор цитохрома P-450, синдром отмены

В последующих поколениях – антиандрогенное действие отсутствует
Антисекреторная активность увеличивается



H2-блокаторы

1-е поколение – **циметидин**

2-е поколение – **ранитидин**

3-е поколение – **фамотидин**

Низатидин и **роксатидин** - H2-блокаторы 4-го и 5-го поколений - не нашли широко применения

Во всем мире в основном используются препараты второй и третьей генерации. 3-е поколение H2-блокаторов можно считать средствами с высокой приемлемостью (прием 1 раз в сутки на ночь) и хорошим соотношением цена/эффективность.

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.



Ингибиторы протонной помпы (PPI — Proton Pump Inhibitors), или ингибиторы H⁺-K⁺-АТФазы

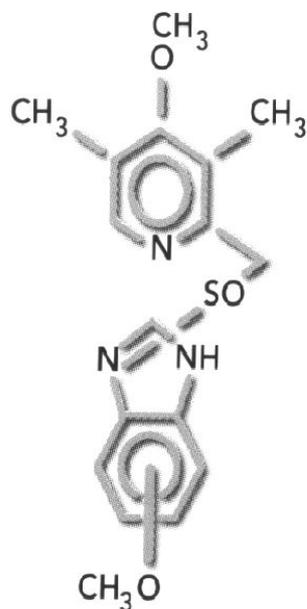
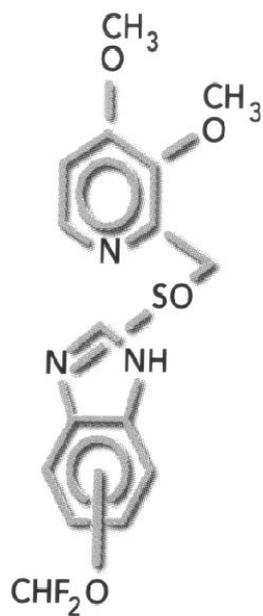
Группа препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток.

Сегодня в семейство ингибиторов протонного насоса входят препараты:

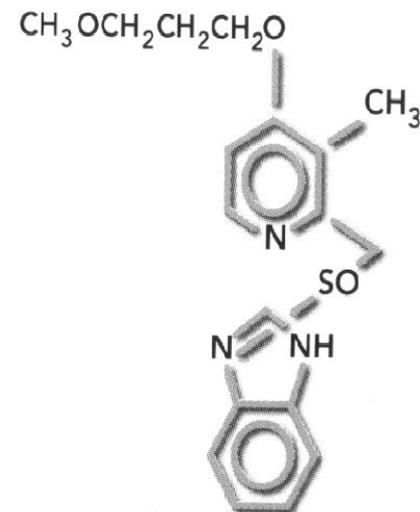
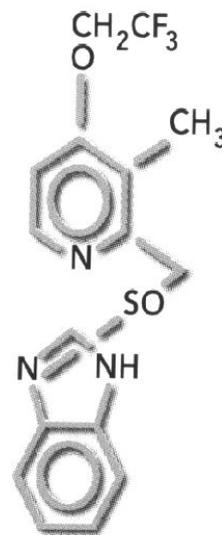
- ❖ омепразол (Лосек, Омез, Омепразол-Сандоз и др.),
- ❖ лансопразол (Ланзап),
- ❖ пантопразол (Зипантола, Нольпаза),
- ❖ рабепразол (Париет),
- ❖ эзомепразол (Нексиум).

Ингибиторы протонной помпы

1-е поколение



2-е поколение



Омепразол

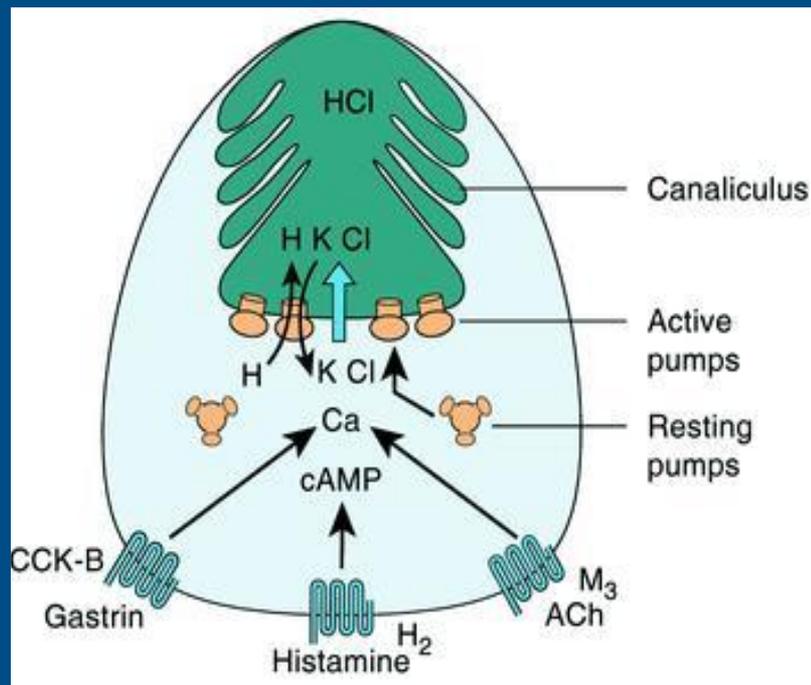
Лансопразол

Пантопразол

Рабепразол

Механизм действия ИПП

- Протонный насос является конечным звеном секреции желудочной кислоты париетальными клетками
- ИПП блокируют активность H^+ , K^+ -АТФазы в мембране париетальной клетки, подавляя высвобождение ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудочных желез и, следовательно, желудок
- ❖ Одним из обсуждаемых факторов различной эффективности ИПП является особенность фармакокинетики этих препаратов, которая может быть объяснена генетически



Shi Sh., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur J Clin Pharmacol. 2008. 64. P. 935–951.

Baldwin C. M., Keam S. J. Rabeprazole. A Review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // Drugs. 2009. Vol. 69. № 10. P. 1373–1401.

Механизм действия ИПП

- ❖ Метаболизм омепразола, лансопразола, пантопразола, эзомепразола, за исключением *рабепразола*, осуществляется в печени и в большой степени определяется активностью печеночного фермента: цитохрома P450 (CYP) и его изоформ — CYP3A4 и преимущественно CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза)
- ❖ Активность этих ферментов у человека зависит от экспрессии генов, кодирующих их структуру, что обуславливает различия в метаболизме и клинической эффективности ИПП

Пасечников В. Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 3. С. 32–40.

Механизм действия ИПП

Выделено три группы лиц:

- ❖ 1-я — у которой мутация CYP2C19 отсутствует и метаболизм лекарственных препаратов осуществляется быстро — быстрые метаболизаторы (метаболайзеры) (homozygous extensive metabolizers — homEM);
- ❖ 2-я — мутация имеется в одной аллели гена и метаболизм осуществляется медленнее — промежуточные метаболизаторы — гетерозиготы (heterozygous extensive metabolizers — hetEM);
- ❖ 3-я — мутация в обеих аллелях гена и метаболизм выражено замедлен — медленные метаболизаторы (poor metabolizers — PM)

Механизм действия ИПП

- ❖ Основным путем метаболизма является неэнзиматическое восстановление в тиозфир-рабепразола (*Пасечников В. Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 3. С. 32–40*).
- ❖ Уникальным является факт, что цитохромы CYP2C19 и CYP3A4 лишь частично участвуют в метаболизме рабепразола (*Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors — focus on rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther. 2004. 20, Suppl. 6. P. 11–19*).
- ❖ Кислотоингибирующий эффект рабепразола становится менее зависим от фенотипа CYP2C19 по сравнению с другими ИПП

(*Оганесян Т. С. Значение полиморфизма генов цитохрома-P4502 C19 и интерлейкина-1 [В] для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori. Автореф. дис... канд. мед. наук: М., 2008*).

Наличие неэнзиматического пути метаболизма

- ❖ Обеспечивает высокую биодоступность препарата при первом приеме
- ❖ Уменьшает риск взаимодействия Рабепразола с ЛП, метаболизирующимися через систему цитохрома P450
(не ингибирует метаболизм варфарина, фенитоина, диазепама, диклофенака, кофеина, теофиллина, пропранолола, хинидина).



Клиническая
фармация в
гастроэнтерологии



Мета-анализ работ по сравнительной эффективности H2-блокаторов и ИПП

Мета-анализ показал, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов H2-рецепторов гистамина не достигает 50%

Holtmann G. The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes) In: «PPIs: Are they all the same? The Ultimate Debate». 10 UEGW, Abstract Book. Geneva, 2002. P. 10–11.

Скорость взаимодействия с $H^+ / K^+ -ATP$ -азой зависит от pH:

рабепразол > омепразол (эзомепразол) = лансопразол > пантопразол

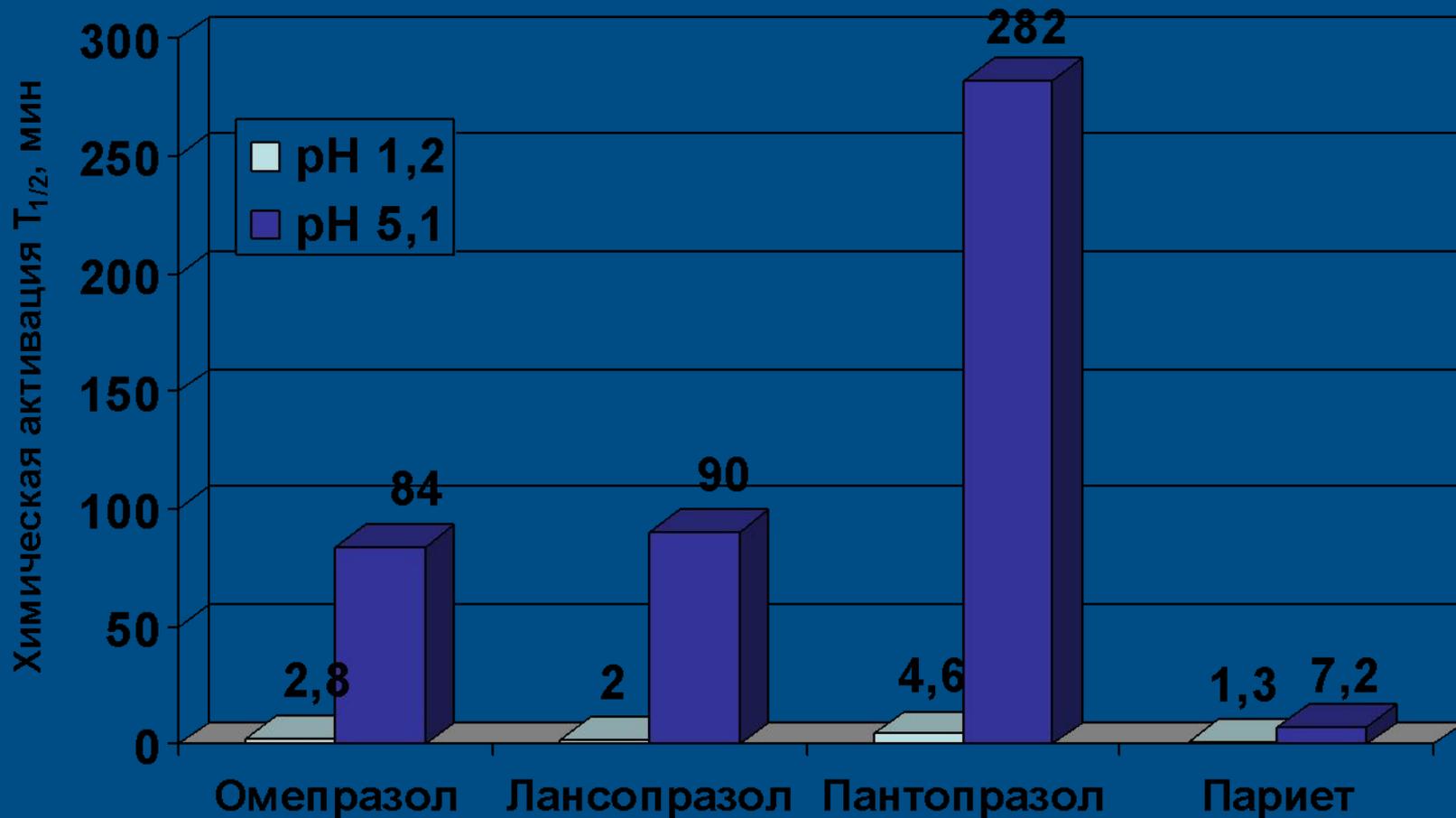
При pH=5,0 пантопразол наиболее химически стабилен и слабее всего активируется, а рабепразол наименее стабилен и обладает наибольшей эффективностью

В связи с этим при pH=5,0 все ИПП практически перестают быть активными **кроме рабепразола**, который продолжает оказывать антисекреторное действие

1. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. Лопина О.Д. РЖГТК, №2, 2002.

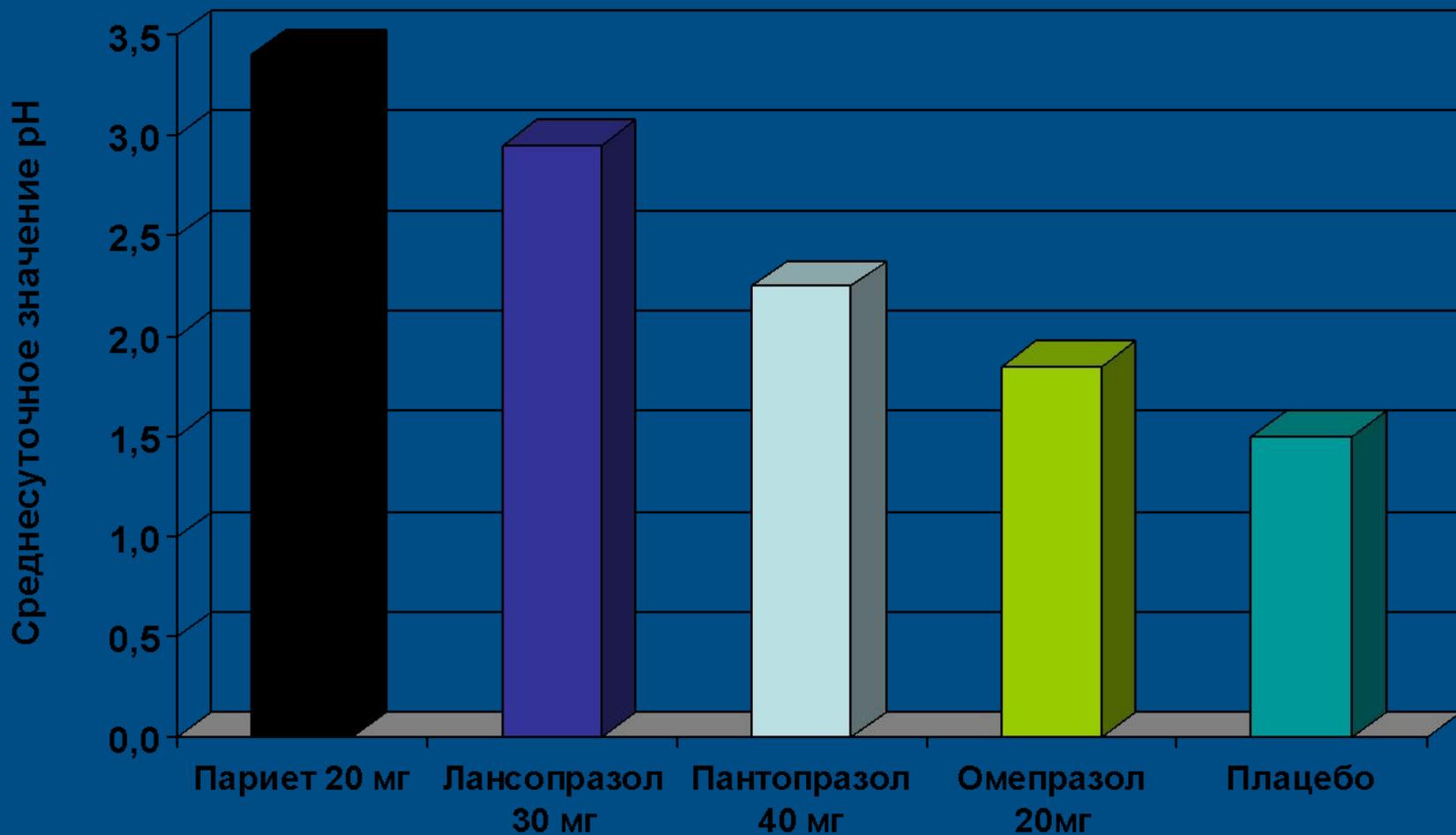
2. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, et al. A placebo-controlled trial of the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1079-89.

ИПП: время активации в зависимости от pH



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

Контроль секреции в первый день приема препарата



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

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



Что мы ждем при использовании ИПП?

- ❖ Быстрое облегчение симптомов
- ❖ Активность действия
- ❖ Продолжительный эффект
 - Помогает в дневное/ночное время
 - Подходит для кратковременного и продолжительного приема
 - Эффективность не зависит от возраста, расы и пола
 - Независимо от наличия сопутствующих заболеваний (печень, почки)
 - Покрытие полного спектра, связанных с APD (GU, DU, GERD)
- ❖ Минимальный диапазон взаимодействия с другими препаратами
- ❖ Путь введения - парентеральный



Использование парентеральных форм ИПП

- ❖ кровотечения из верхних отделов ЖКТ
- ❖ стресс-индуцированные язвы слизистой ЖКТ
- ❖ профилактика НПВС-гастропатии у пациентов в ОРИТН
- ❖ лечение эрозивных форм ГЭРБ
- ❖ профилактика развития язв при тяжелых травмах, соматических заболеваниях и использовании лекарственных препаратов провоцирующих поражение слизистой оболочки

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.

Клиническая
фармация в
гастроэнтерологии

Гастропротекторы: ЛС, повышающие секрецию слизи

Мизопростол - синт. аналог Е1

Стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов, сурфактантоподобных ФЛ.

↑ кровотока в стенке желудка

Применение

Профилактика и лечение ЯЗЖ и ДПК у лиц принимающих НПВС и глюкокортикостероиды

Противопоказание

Беременность

Карбеноксолон – глицирризиновая к-та(корень солодки)

Стимулирует секрецию слизи, увеличением в ней сиаловых кислот
Нарушает обратную диффузию H^+

Повышает регенераторную способность слизистой желудка

Побочное действие

Структурное сходство с альдостероном → проявлением минералоглюкокортикоидными эфф. (задержка воды, Na^+ , отеки, АД↑)

Гастропротекторы

❖ ЛС, образующие защитную пленку

Сукральфат - в кислой среде с белками поврежденной слизистой оболочки образует сложный нерастворимый комплекс, удерживается до 6ч.

Назначение препарата 4-6 нед. → рубцевание язв в 76-80% случаев

↓ активность пепсина, адсорбирует забрасываемые в желудок ЖК.

Локальное антацидное действие, не влияя на pH всего желудочного содержимого, только в области язвы. Не оказывает резорбтивного действия

Висмута трикалия дицитрат (Де-нол)

Коллоид. препарат В₁, в кислой среде образует защитную пленку на поверхности язв.

Стимулирует образование Е₂, увеличивает выработку защитной слизи. Противомикробная активность *Helicobacter pylori*