

Средства, влияющие на функции органов пищеварения

Никитина Ирина Леонидовна

Д.м.н., профессор каф.
фармакологии с курсом клинической
фармакологии

2020

План лекции

1. ЛС, влияющие на аппетит

1. ↑ аппетит
2. ↓ аппетит

2. ЛС, влияющие на функцию желез желудка

1. При ↓ секреции

1. Повышающие секрецию
2. Заместительной терапии

2. При повышенной секреции

1. ↓ секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)
 1. H_2 -гистаминоблокаторы
 2. Ингибиторы H^+/K^+ -АТФазы (ИПП)
 3. Холинолитики
2. Антациды
3. Гастропротекторы

Средства, влияющие на аппетит

Раздел 1

Lecture NikitinaLL 2020

Средства, влияющие на аппетит

- **Аппетит** - (от лат. *appetitus* — стремление, желание), приятное ощущение, связанное с потребностью в пище, а также физиологический механизм, регулирующий поступление в организм пищевых веществ

Регуляция аппетита

Центральная



- «Центр голода» (латеральные ядра гипоталамуса)
- «Центр насыщения» (вентромедиальные ядра гипоталамуса)
- Лимбическая система
- Кора головного мозга (лобные доли)

Периферическая



- Вкусовые ощущения,
- Обонятельные ощущения,
- Зрительные ощущения,
- Сигналы из ЖКТ,
- Обмен веществ в тканях,
- Гормональные влияния

Пищевые центры гипоталамуса

центральные звенья регуляции аппетита

Центр насыщения

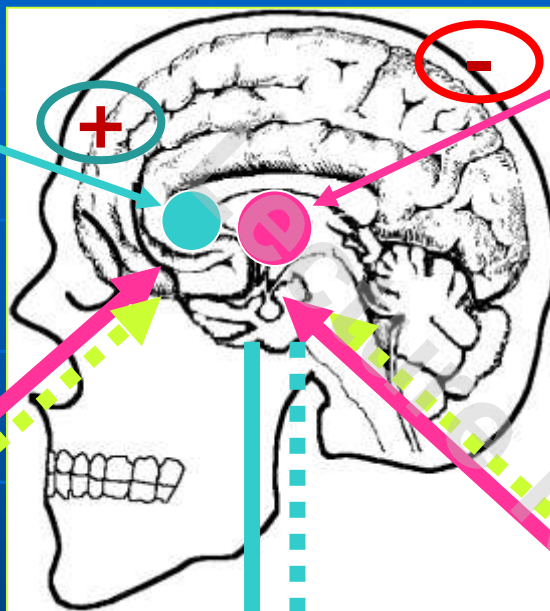
серотонинергические синапсы

в вентромедиальном гипоталамусе

Центр голода

норадренергические синапсы

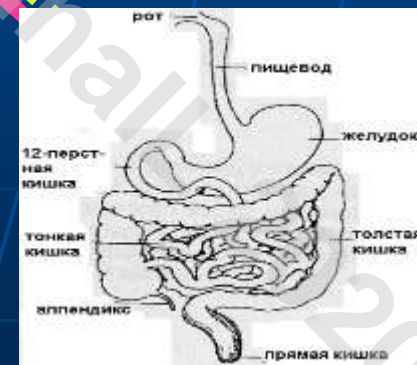
в латеральном гипоталамусе



Гуморальная регуляция:
уровень глюкозы
в крови



Нервная регуляция:
рефлексы со
слизистых



ХЭ - система

Вещества, участвующие в контроле аппетита и энергетического баланса

Повышают аппетит (орексигенное действие)

- Нейропептид Y,
- Орексины А и В,
- Грелин*,
- Гормон, стимулирующий высвобождение гормона роста,
- ГАМК и др.

* Грелин - пептид (28 аминокислот); секретируется в желудке, поступает в кровь, регулирует продукцию гормона роста, оказывает орексигенное действие в гипоталамусе, возможно, через нейропептид Y.


Подавляют аппетит (анорексигенное действие)

- Лептин*,
- α -меланоцистимулирующий гормон,
- гормоны, стимулирующий высвобождение ТТГ и КТГ,
- нейротензин,
- серотонин,
- глюкагоноподобные пептиды,
- холецистокинин

* Лептин - гормон, вырабатывается адипоцитами; в гипоталамусе угнетает продукцию орексигенных соединений и стимулирует образование анорексигенных веществ, поэтому снижает аппетит.

Расстройства аппетита

Средства, повышающие аппетит



Анорексия – (др.греч. А - без-, не-, ὄρεξις — позыв к еде) — полный или частичный отказ от приёма пищи под влиянием психопатологических расстройств (угнетение аппетита, вплоть до полной потери)

Булимия – (греч. bulimia, от bus — бык и limos — голод, синонимы: «волчий» голод, кинорексия) — резкое усиление аппетита, наступающее обычно в виде приступа и сопровождающееся чувством мучительного голода, общей слабостью, болями в подложечной области:

- заболевания ЦНС
- заболевания эндокринной системы
- психические расстройства



Средства, понижающие аппетит

Анорексия и булимия

С 1996 по 2011 год являлся арт-директором дома Christian Dior



Джон Гальяно



Элвис Пресли

Анна Каролина Рестон – лицо Dior



Джон Гальяно

Giorgio Armani

Изабель Каро - «Нет анорексии»



Оливьеро Тоскани

Средства, повышающие аппетит

■ Средства, непосредственно стимулирующие аппетит

❖ Горечи

- настой и настойка травы полыни горькой,
- настой корней одуванчика,
- настой листьев подорожника,
- настой корневища аира.

❖ Перитол

■ Средства, стимулирующие обменные процессы и вторично аппетит

❖ Анаболические стероиды

❖ Витамины

❖ Препараты железа

❖ Инсулин

Средства, повышающие аппетит

- **Горечи (amara)** – лекарственные средства растительного происхождения, содержащие вещества горького вкуса, стимулирующие аппетит

- ❖ Золототысячника травы настой
- ❖ Листьев вахты трехлистной настой
- ❖ Плодов кориандра настой
- ❖ **Алталекс®** - комплекс эф. масел 11 раст.
- ❖ **Персен®** - капсулы, сод-ие экстракты валерианы, перечной и лимонной мяты

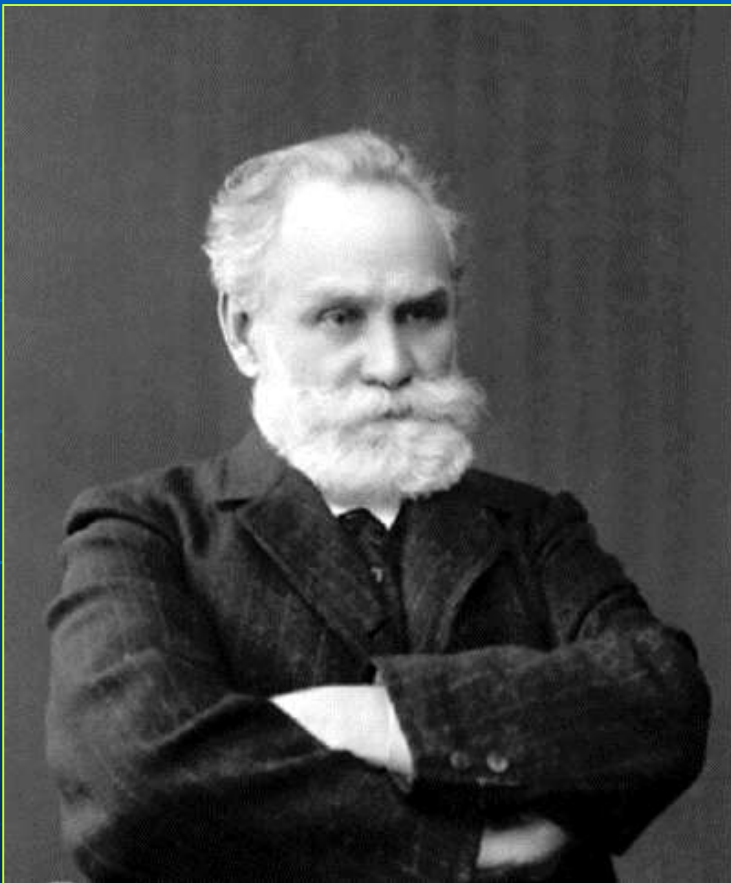
Механизм действия - рефлекторная стимуляция слюнных желез, желудка, синтеза желчи, моторики желудка, кишечника и желчного пузыря, детоксикационной функции печени, нормализация адаптивных свойств ЦНС



Lecture Nikitin 2020

**ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ МИШЕНЬЮ
ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ГОРЕЧЕЙ?**

Средства, повышающие аппетит



Иван Петрович Павлов
(1849–1936)

Академиком Павловым был изучен механизм действия горечей.

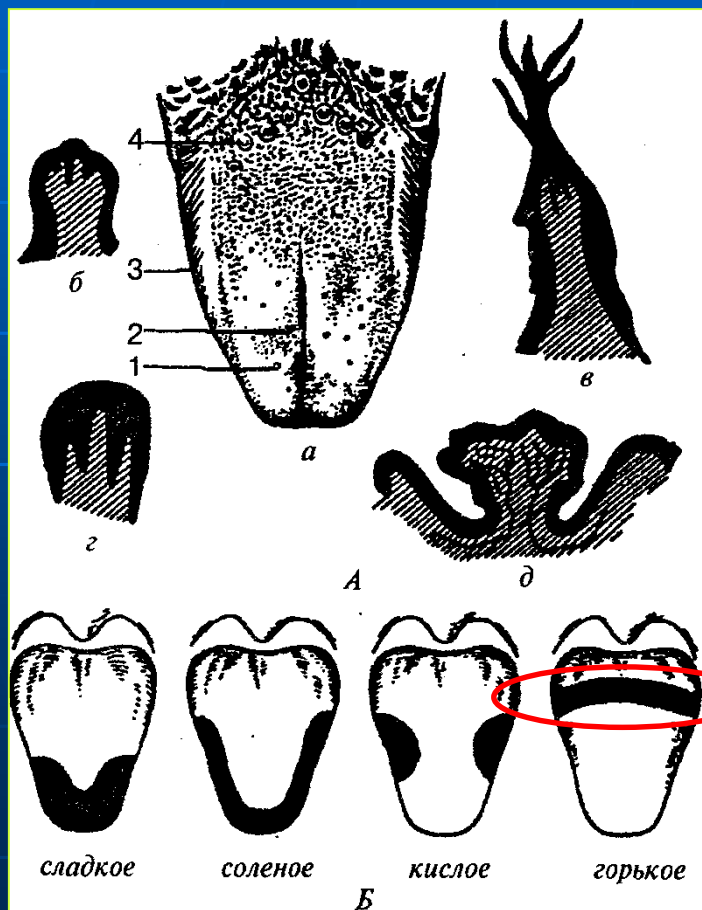
Им было показано, что усиление секреции пищеварительных желез развивается при раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки полости рта.

« ... Выходит, что секреция сока в желудке может быть вызвана только нервным возбуждением. Однако прямых нервных путей, которые вели бы от рта к желудку, нет, а есть только такие, которые идут от рта к мозгу и уже от мозга к желудку. ...»

У всех нас имеется около 10 000 вкусовых рецепторов, которые располагаются в основном на поверхности языка и в мягких тканях рта. Они – первое звено вкусового проводящего пути.

Периферические звенья регуляции аппетита

концевые элементы вкусового, обонятельного и зрительного анализаторов, чувствительные нервные окончания в пищеварительном тракте



- ❖ рецепторы кончика языка воспринимают **сладкое и соленое**
- ❖ рецепторы боковых поверхностей - **кислое**
- ❖ рецепторы корня языка - **горькое**

Средства, повышающие аппетит (горечи)

Горечи действуют только на фоне приема пищи (стимулированная секреция)

Показания

- Снижение аппетита различного генеза (после инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств)
- Состояния со сниженной желудочной секреции

Применение

- 2-4 раза в день за 20-30 минут до еды с небольшим количеством воды

Противопоказание

- Повышенная желудочная секреция
- Язвенная болезнь

Настойка горькая (Tinctura amara) - сложная настойка травы золототысячника, корневищ аира, листьев трилистника, травы полыни, плодов кориандра.

Назначают по 10- 20 капель за 20-30 мин перед едой.

Средства, повышающие аппетит (Перитол)

Характеристика

- МНН: **ципрогептадин**
- H_1 - гистаминолитик
- **Антисеротониновая активность**
- Стимулирует пищевой центр прямо, и \uparrow аппетит, значительно \uparrow масса тела и ускоряется рост
- М-холинолитик (слабый)
- \downarrow секрецию соматотропина и АКТГ

Побочные эффекты

- Эйфория
- Тошнота
- Головокружение

Противопоказание

- Глаукома
- Отеки
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Анорексия, кахексия (в период реконвалесценции, при хронических заболеваниях)

Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)

Анорексигенные средства не излечивают ожирения, а лишь помогают соблюдать диету

- 1) Стимуляторы норадренергической передачи в ЦНС
 - Амфетамин (фенамин)
 - Амфепрамон (фепранон*)
 - Фенилпропаноламин
- 2) **Стимуляторы серотонинергической передачи в ЦНС**
 - флуоксетин (прозак*)
- 3) **Стимуляторы норадренергической и серотонинергической передачи в ЦНС**
 - сибутрамин

Анорексигенные средства (*an* - отрицание, *orexís* - голод) применяют при алиментарном ожирении

Ожирение - фактор риска в отношении атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, ЖКБ, мочекаменной болезни, подагры, остеоартрита и ряда других заболеваний.

Механизм действия анорексигенных средств

Действуют в центре голода

- Способствуют высвобождению НА из нервных окончаний (**симпатомиметики**)
- ↑ центральные α -а/р в гипоталамусе
- ↑ гликогенолиз – гипергликемия – ↑ центра насыщения

• Сибутрамин

- Амфепрамон
- Фенилпропаноламин

Исключены из Реестра ЛС РФ (зависимость, привыкание)

Действуют в центре насыщения

- Тормозят обратный нейрональный захват серотонина) – активность центра насыщения ↑

- Флуоксетин
- Сибутрамин

- Фенфлурамин
- Дексфенфлурамин

с 2006 года внесены в список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых запрещён

Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)

Применяют:


- При патологически повышенном аппетите
- Некоторых видах ожирения, в основном, алиментарном ожирении
- Гипотиреозе (в комплексе с гормонами)
- Адипозогенитальной дистрофии

Побочные эффекты:

- **Синдром отмены** (↑ аппетита после отмены препаратов), превышение исходной массы тела)
- Тахикардия
- Сухость во рту
- Бессонница, раздражение
- Констипация

КСИМИЯ (Qsymia)

Комплексный ЛС
для лечения
ожирения «фентермин + топирамат»

- 
1. **Фентермин** (англ. phentermine) — препарат для лечения ожирения. Его действие основано на высвобождении норэпинефрина и, за счет этого, подавлении аппетита. В России и во многих странах Европы не разрешен к применению
 2. **Топирамат** (англ. topiramate) — противосудорожное средство. Применяется для лечения ожирения у пациентов, страдающих биполярными нарушениями

Одобен FDA для применения
в США в феврале 2012 года

В России не зарегистрирован

Нежелательные реакции Ксимии

1. Тератогенное действие, в том числе заячья губа, волчья пасть
2. Повышение частоты сердечных сокращений, в том числе в состоянии покоя
3. Увеличивает риск инфарктов и инсультов у людей, отнесенных к группе высокого риска по сердечно-сосудистым заболеваниям
(Не одобрен ЕМА)
4. Суицидальные мысли или действия (топирамат)

Зарубежные ЛП для лечения ожирения

- ✓ Препарат для похудения **Контрейв (Contrave)** производства компании Orexigen Therapeutics Inc. является лекарственным средством, а не очередным БАД из великого множества, продающегося в аптеках и Интернете.
- ✓ Препарат Контрейв прошел необходимые клинические испытания и был одобрен FDA, что является свидетельством его эффективности против ожирения. В составе Контрейва антидепрессант **бупропион** (↓ обратный захват дофамина и норадреналина) и применяемый для лечения опиатной наркомании **налтрексон** (антагонист опиоидных рецепторов).
- ✓ По результатам КИ, прием Контрейва приводит к снижению массы тела на 4,9-6,1 кг (в контрольной группе на плацебо — 1,3%).
- ✓ НЯ — тошнота, головокружение, сухость во рту и т.д.

Амфетамин

1. Сходен с НА
2. Один из первых эффективных анорексигенных средств
3. Выраженный **психостимулирующий эффект**
4. Эффективно снижает чувство голода
5. Увеличивает скорость насыщения
6. ↑ выделение НА, нарушает обратный нейрональный захват НА в центре голода и поэтому ↓ его активность
7. Вызывает эйфорию
8. **Не пригоден для систематического применения:** вызывает бессонницу, тахикардию, ↑ АД, развивается лекарственная зависимость, при отмене - абстиненция

Амфепранон

1. Производное амфетамина
2. Слабее снижает чувство голода, чем амфетамин – менее эффективен
3. НПР выражены меньше
4. Назначают внутрь 1 раз/день утром

Другие адреномиметики — **дезопимон, мазиндол** — в настоящее время исключены из ГРЛС

Сибутрамин

- Используется наиболее часто
- Стимулирует НА и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват НА и серотонина, не влияя на их выделение)
- Угнетают центр голода и стимулируют центр насыщения.
- Ускоряет процесс насыщения, ↑ расходование энергии и теромогенез (β_3 - рецепторы)
- Внутрь 1 раз в сутки утром.
- При систематическом применении в течение года масса тела ↓ примерно на 10%.
- Есть 2 активных метаболита (СУР3А4)

Комплексная поддерживающая терапия больных с избыточной массой тела при алиментарном ожирении с ИМТ от 30 кг/м² и более или с ИМТ от 27 кг/м² и более, но при наличии других факторов риска, обусловленных избыточной массой тела (СД2, дислиппротеидемия).

НПР сибутрамина:

- умеренное ↑ ЧСС и АД,
- головная боль;
- бессонница;
- сухость во рту;
- констипация

!! существенно повышает риск инфарктов и инсультов у людей, отнесенных к группе высокого риска по сердечно-сосудистым заболеваниям (исследование с участием 10000 пациентов с избыточным весом и ожирением)

ЕМА рекомендовало отказаться от использования сибутрамина – риск выше его благотворного эффекта!
В России применяется !!



- Meridia (sibutramine hydrochloride): Follow-Up to an Early Communication about an Ongoing Safety Review
- Audience: Cardiology and endocrinology healthcare professionals
- [Posted 01/21/2010] FDA notified healthcare professionals that the review of **additional data indicates an increased risk of heart attack and stroke in patients with a history of cardiovascular disease using sibutramine.** Based on the serious nature of the review findings, FDA requested and the manufacturer agreed to add a new contraindication to the sibutramine drug label stating that sibutramine is not to be used in patients with a history of cardiovascular disease, including:
 - History of coronary artery disease (e.g., heart attack, angina)
 - History of stroke or transient ischemic attack (TIA)
 - History of heart arrhythmias
 - History of congestive heart failure
 - History of peripheral arterial disease
 - Uncontrolled hypertension (e.g., > 145/90 mmHg)
- Patients currently using sibutramine should talk with their healthcare professional to determine if continued use of sibutramine is appropriate and discuss any questions they may have about their treatment.
- [01/21/2010 - Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia - FDA]
- Previous MedWatch Alert:
- [11/20/2009 - Meridia (sibutramine hydrochloride): Early Communication about an Ongoing Safety Review]

Сибутрамин в России

<http://grls.rosminzdrav.ru/>

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер	Дата государственной регистрации	Дата окончания действ. рег. уд.	Дата переоформления РУ	Состояние
1	Редуксин Форте	Метформин+Сибутрамин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой;	Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед ООО	Кипр	ЛП-005315	25.01.2019	25.01.2024		Д
2	Голдлайн Плюс	Сибутрамин+[Целлюлоза микрокристаллическая]	капсулы;	Изварино Фарма АБ	Швеция	ЛП-003382	28.12.2015	28.12.2020	07.05.2018	Д
3	Редуксин Мет	Метформин+ [Сибутрамин+Целлюлоза микрокристаллическая]	капсулы; таблетки; таблеток и капсул набор;	Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед ООО	Кипр	ЛП-002403	18.03.2014	18.03.2019	28.12.2016	Д
4	Редуксин	Сибутрамин+[Целлюлоза микрокристаллическая]	капсулы;	Промомед Редуксин Холдингс (Сайпрус) Лимитед ООО	Кипр	ЛС-002110	29.02.2012		23.01.2019	Д
5	Голдлайн	Сибутрамин	капсулы;	Общество с ограниченной ответственностью "Изварино Фарма" (ООО "Изварино Фарма")	Россия	ЛСР-005820/09	17.07.2009		20.03.2015	Д
6	Слимия	Сибутрамин	капсулы;	Торрент Фармасьютикалс Лтд	Индия	ЛСР-000591/09	29.01.2009		18.05.2012	Д

Всего – 6 торговых наименования, в состав которых входит сибутрамин (март 2019)

Флуоксетин

- Используется реже, чем сибутрамин
- Антидепрессант – ИОЗС
- Анорексигенный эффект умеренный

Фенфлурамин и дексфенфлурамин активируют серотонинергические синапсы центра насыщения. Вызывают поражения клапанов сердца и легочную гипертензию. Не используют!!!

Акарбоза

Ингибитор α -глюкозидаз; нарушает расщепление крахмала, дисахаридов и за счет этого снижает всасывание углеводов. Назначают внутрь в основном при сахарном диабете. Может быть использован также при лечении ожирения.

Орлистат

- при назначении внутрь
- ингибирует липазы желудка и двенадцатиперстной кишки и таким образом препятствует всасыванию жиров (снижает всасывание жира на 30%)
- Капсулы назначают 3 раза в день, особенно перед приемом жирной пищи.
- Длительность лечения - не более 2 лет.

По данным КИ, за 4 года пациенты, принимавшие орлистат, потеряли, в среднем, по 5,8 кг. В контрольной группе, принимавшей плацебо, — по 3 кг

Средства, влияющие на функцию желез желудка

Раздел 2

Lectures
NikitinaLL 2020

Раздел 2.1

**ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
ПОНИЖЕННОЙ СЕКРЕЦИИ
ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА**

Lecture Nikiforova 2020

ЛС при сниженной секреции желез желудка

Повышающие секрецию

- ЛС, повышающие аппетит
- Минеральные воды

Заместительной терапии

- Сок желудочный натуральный
- Пепсин
- Ацедин-пепсин (1 часть пепсина + 4 г ацедина-бетаина)
- Пепсидил (р-р в HCl продуктов ферментативного гидролиза слизистой желудка свиней)
- ЛС, содержащие ферменты поджелудочной железы и желчи

Средства, снижающие секрецию HCL

1. H₂-гистаминоблокаторы
2. Блокаторы H⁺/K⁺-АТФ азы (ингибиторы протонной помпы)
3. М-холинолитики

4. Антациды

5. Гастропротекторы

Раздел 2.2

**ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
ПОВЫШЕННОЙ СЕКРЕЦИИ
ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА**

Язвенная болезнь

Изъязвления слизистой желудка или 12-п кишки связаны с действием факторов агрессии и/или с недостаточностью защитных факторов

В 1910 году было сформулировано правило Шварца

«Нет язвы без кислоты»

Хроническое, циклически протекающее заболевание, характеризующееся язвообразованием в желудке и/или луковице 12-перстной кишки, а также (реже) в постбульбарных отделах.

Возникновение язвы - следствие **нарушения равновесия между факторами, повреждающими слизистую, так называемыми «агрессивными факторами», и факторами защищающими ее (вплоть до 1994)**

Факторы агрессии для слизистой желудка

- Пепсин
- **HCL (способствует образованию и действию пепсина; самостоятельный фактор агрессии)**
- **Helicobacter pylori** — бактерия, которая:
 - a) повреждает эпителий слизистой оболочки желудка (выделяет липазы, протеазы, повреждающие эпителий);
 - b) повреждает защитный слой слизи, покрывающий слизистую оболочку;
 - c) увеличивает секрецию HCl (выделяет уреазу, при действии которой из мочевины образуется аммоний, создающий щелочную среду около клеток, продуцирующих гастрин -секреция гастрина увеличивается; гастрин стимулирует секрецию HCl);
- Желчные кислоты (при дуоденогастральном рефлюксе желчные кислоты нарушают слой слизи в желудке)
- Курение, алкоголь
- Глюкокортикоиды, НПВС

Защитные факторы

для слизистой желудка

- **Слой слизи**, покрывающий слизистую желудка
- HCO_3^- - (обеспечивает pH 7,0 на поверхности эпителия желудка под слоем слизи)
- Высокая **регенеративная способность** эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки
- **Хорошее кровоснабжение** слизистой оболочки (наличие разветвленной сосудистой сети)
- **Простагландины**:
 - 1) ↓ секрецию HCl;
 - 2) ↑ секрецию слизи;
 - 3) ↑ секрецию HCO_3^- в желудке;
 - 4) ↑ устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам;
 - 5) расширяют кровеносные сосуды и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Средства, применяемые при пониженной секреции НСЛ

Хлористоводородная кислота:

- способствует образованию пепсина,
- обеспечивает оптимальную среду (рН 2,0) для действия пепсина,
- оказывает противомикробное действие,
- наряду с пепсином может быть фактором агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Поэтому при язвенной болезни применяют средства, снижающие секрецию НСЛ



Противоязвенные препараты

1. средства, уменьшающие секрецию HCl;
2. антацидные средства;
3. гастропротекторы;
4. противомикробные средства, действующие на *Helicobacter pylori*.

С помощью лекарственных средств у большинства больных язвенной болезнью может быть достигнуто рубцевание язвы после курса лечение в течение 4 - 6 недель.

Строение желудка

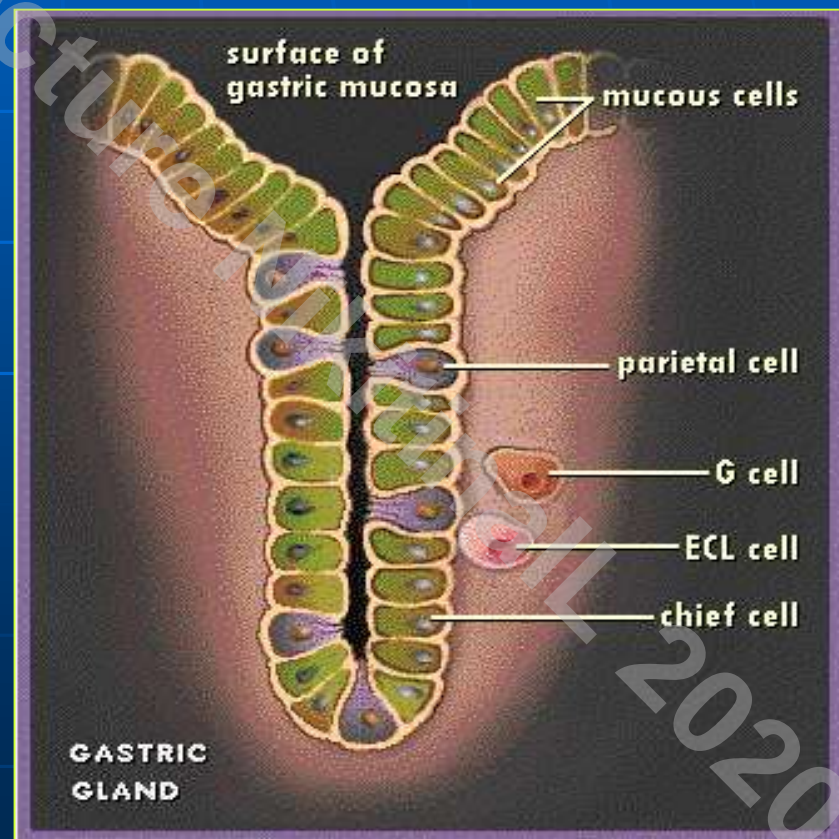
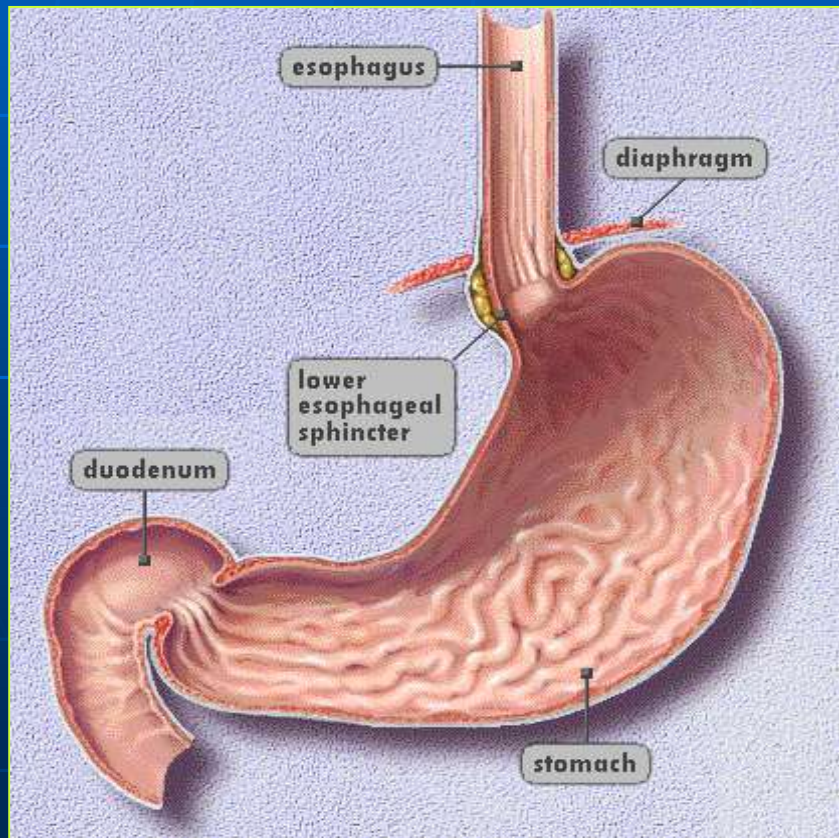
G – клетки

Главные клетки

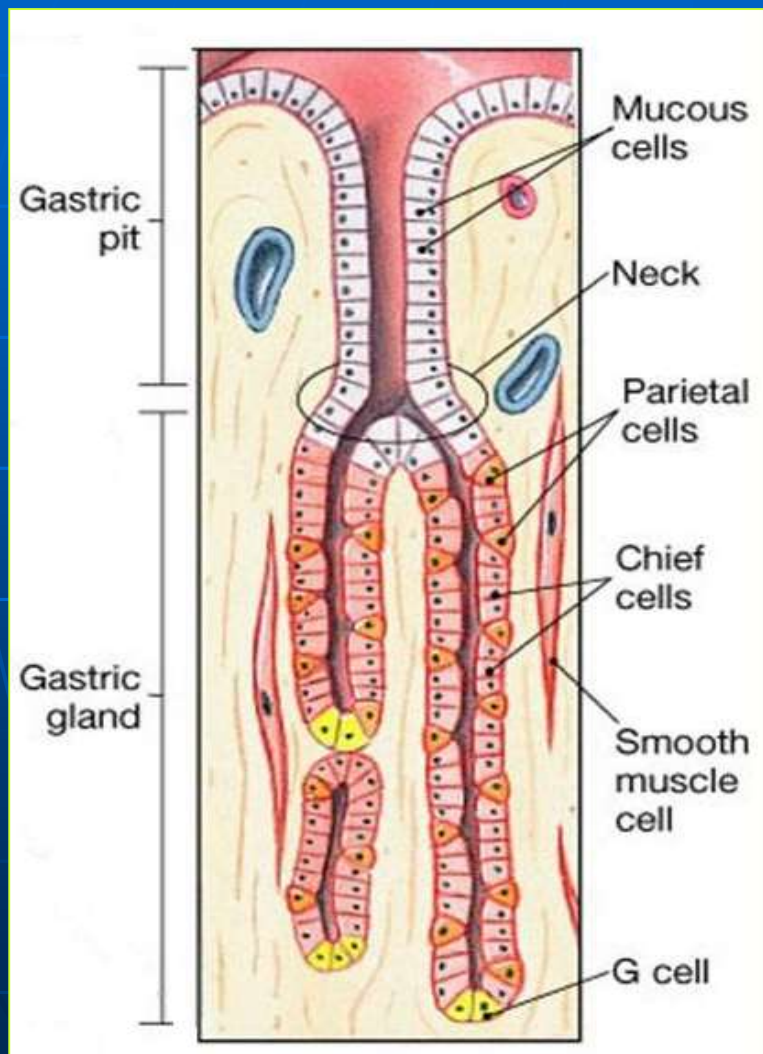
D – клетки

ECL – клетки
(энтерохромафино-подобные)

Париетальные клетки
(обкладочные)



Секреторный аппарат желудка



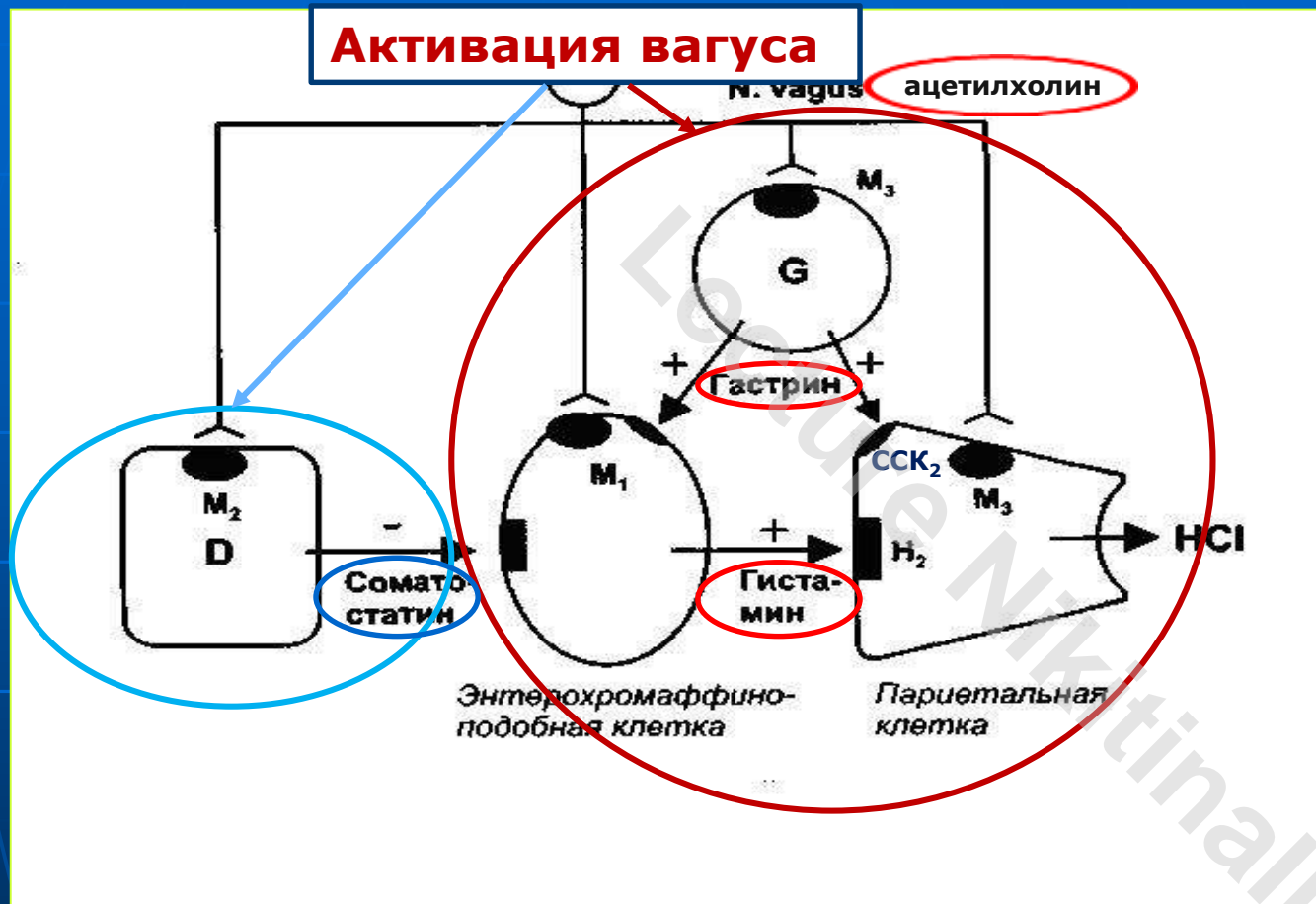
Секреторные клетки:

1. **Слизистые** - слизь
2. **Главные** - пепсиноген
3. **Париетальные** - HCL и внутренний фактор для всасывания vit B12 (Кастла)

Эндокринные клетки:

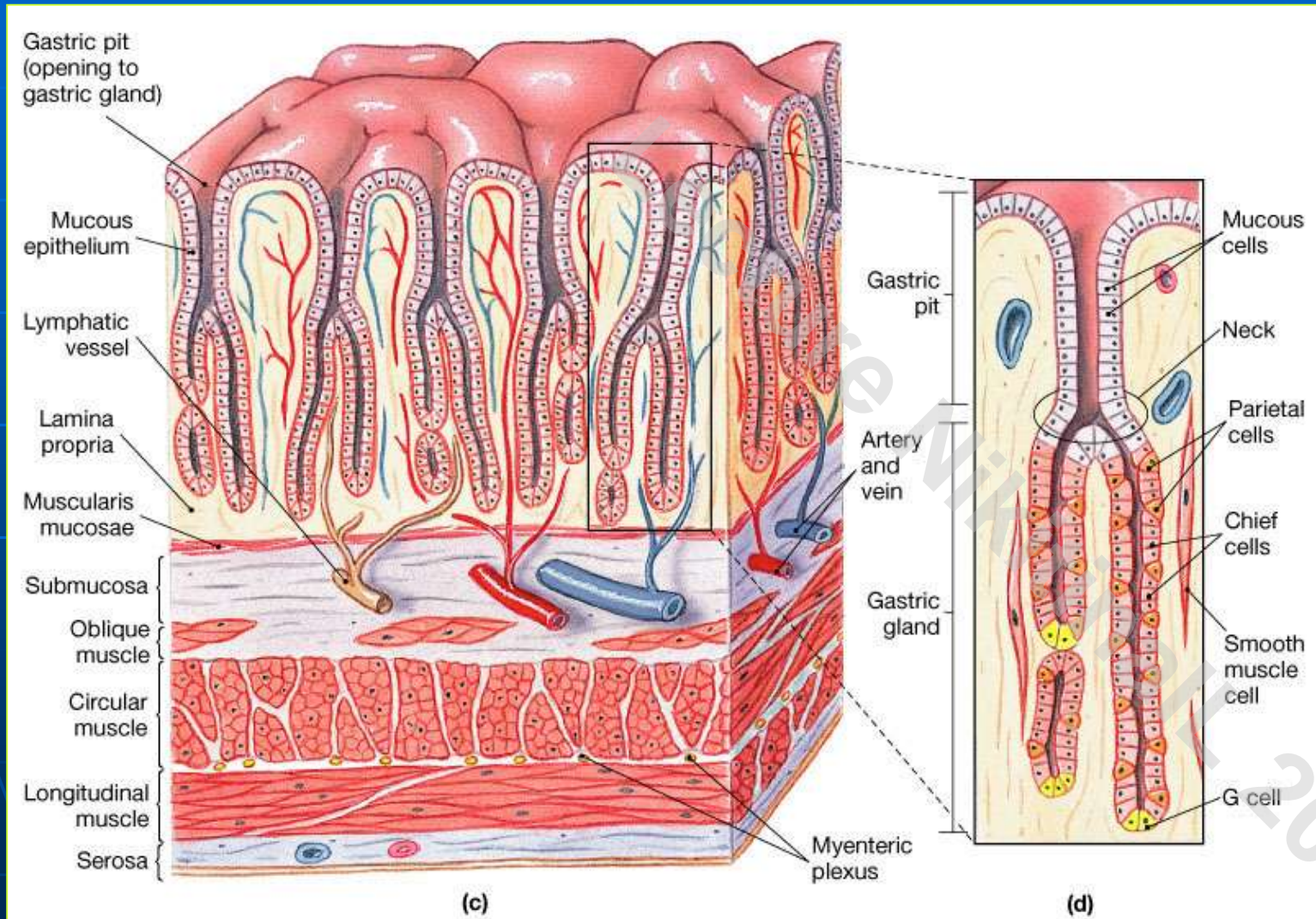
1. **G-клетки** - гастрин
2. **D-клетки** - соматостатин
3. **Энтерохромафиноподобные** клетки – гистамин

Регуляция секреции НСЛ



При активации вагуса ↑ активность париетальных клеток, ECL-клеток, G-клеток (продуцируют гастрин) и снижается активность D-клеток (продуцируют соматостатин, который угнетает ECL-клетки).

Эпителий желудка



Хлористоводородная кислота

1. способствует образованию пепсина (пепсиноген → пепсин);
2. обеспечивает оптимальную среду (рН = 2) для действия пепсина;
3. оказывает противомикробное действие;
4. может быть фактором агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в частности, вызывает боль)

Секрецию HCl снижают:

- М-холиноблокаторы;
- Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов;
- Простагландины группы E;
- Ингибиторы H⁺K⁺-АТФазы.

Поэтому при язвенной болезни применяют средства, снижающие секрецию HCl.

М-холиноблокаторы

Средства, ↓ секрецию HCl

■ Эффективно снижает секрецию HCl, так как:

- ↓ стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на:
 1. париетальные клетки (↓ M3-х/р)
 2. ECL-клетки (↓ M1-х/р);
 3. G-клетки, продуцирующие гастрин (↓ M3-х/р);
- ↓ угнетающее влияние парасимпатической иннервации на D-клетки, продуцирующие соматостатин (↓ M2-х/р); секреция соматостатина ↑; соматостатин угнетает ECL-клетки
- Однако в дозах, при которых снижается секреция HCl, вызывает НПР

Атропин (Atropine)

1. преимущественно ↓ M 1-х/р, поэтому ↓ активность ECL-клеток
2. в средних терапевтических дозах избирательно угнетает секрецию HCl, вызывая лишь небольшую сухость во рту.
3. Назначают внутрь.
4. Обладает выраженной антисекреторной активностью, снижая базальную секрецию на 50-60% (при в/в введении до 80-90%) и превосходя по эффекту как антациды, так и неселективные холиноблокаторы)

Пирензепин (Гастроцепин)

Атропин

1. снижает секрецию слюнных желез
2. уменьшает секрецию муцина и протеолитических ферментов железами желудка и тонкой кишки
3. в меньшей степени тормозится продукция соляной кислоты в желудке

Побочные эффекты неселективных М-холиноблокаторов

Доза	Выраженность эффектов	Побочные эффекты
Минимальная	Минимальная	<ul style="list-style-type: none">• Незначительная сухость во рту, уменьшение потоотделения• Отчетливая сухость во рту, тахикардия, незначительное расширение зрачков• Тахикардия, резкая сухость в рту, мидриаз, повышение внутриглазного давления; нарушение зрения вблизи• Резко выраженная указанная выше симптоматика, затруднение глотания, сухость, повышение температуры тела, затруднение мочеиспускания, снижение перистальтики
↓	↓	
Максимальная	Максимальная	

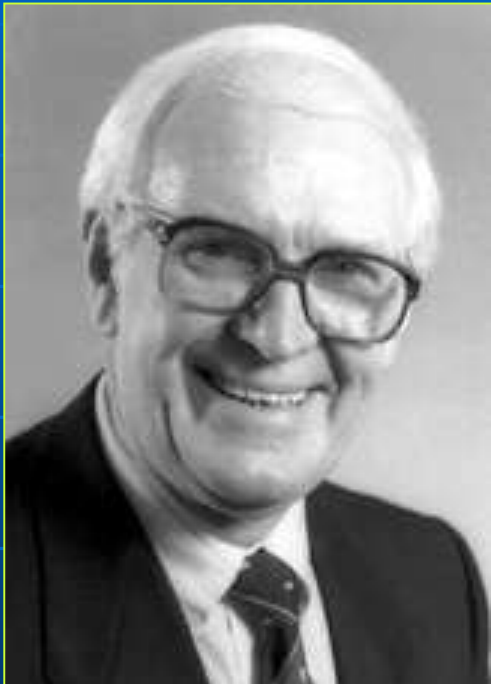
ВВ!!! Для лечения язвенной болезни применяют редко
Их используют, например, при выраженном болевом синдроме, при наличии пилороспазма

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов

- Блокируют гистаминовые H₂-рецепторы париетальных клеток и ↓ секреторное действие гистамина.
- Полное угнетение париетальных клеток не наступает, так как эти клетки стимулируются еще АХ и гастрином.

Lecture Virtualall 2020

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов



Sir James W. Black
The Nobel Prize in
Physiology or
Medicine 1988

« ... In 1972 Black characterized a new group of histamine receptors, H₂-receptors, and subsequently developed the first clinically useful H₂-receptor antagonist, cimetidine. A new principle in the treatment of peptic ulcer was thereby introduced.»

- **Циметидин** – 1 поколение
- **Ранитидин** – 2 поколение
- **Фамотидин** – 3 поколение
- **Низатидин** – 4 поколение*
- **Роксатидин** – 5 поколение*

Механизмы действия H₂-гистаминоблокаторов

1. Угнетение продукции HCL (базальной и стимулированной):

- путем воздействия на H₂-гистаминовые рецепторы париетальных клеток дна и тела желудка
- ↓ мембранной гистаминзависимой аденилатциклазы париетальных, главных клеток желудка и панкреатоцитов → снижение образования цАМФ

2. ↑ регенерации краевых клеток язвенного дефекта (↓ дегрануляции ТК → ↓ количества гистамина → ↑ ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток)

3. ↑ синтеза ПГ

4. ↓ синтеза и активности пепсина (на 30-90%)

5. ↑ защитных свойств слизистой в результате усиления кровотока

6. ↑ (мало) бикарбонатов и мукополисахаридной слизи

Заживление ЯБДК через 4 недели у 70 – 80%; ЯБЖ – через 8 недель у 87 – 94% пациентов

Побочные эффекты циметидина

■ Стимулирует секрецию пролактина

- пролактин ↑ молочные железы
- ↓ продукцию гонадотропных гормонов – ФСГ и ЛГ

■ Блокирует андрогенные рецепторы

- Галакторея (у женщин),
- Гинекомастия (у мужчин),
- Аменорея (у женщин),
- Снижение либидо (у мужчин),
- Импотенция (у мужчин),
- Уменьшение объема спермы (у мужчин).

■ Ингибирует микросомальные ферменты печени

- P-450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
- поэтому ↑↑ действие других ЛС

■ Могут быть головная боль, сонливость, депрессия, тошнота, рвота, диарея, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кожные сыпи

■ Синдром отмены (возможен рецидив ЯБ)

Необходима поддерживающая терапия после курса.

Сравнение различных H₂-блокаторов:

10 – 12 ч; 2 р/д

Препарат	Доза, мг/кг
Циметидин	800 – 1000
Ранитидин	300
Фамотитидин	40- 80
Низатидин	300
Роксатидин	150

3 р/д + на ночь

Отличия от циметидина

- Более активны
- Не влияют существенно на:
 1. секрецию пролактина
 2. андрогенные рецепторы
 3. на CYP 450
- Назначают 1–2 р в сутки
- ЛП 4 и 5 поколения:
+ ↑ выработки слизи +
нормализация моторики ЖКТ

Эквивалентные дозы

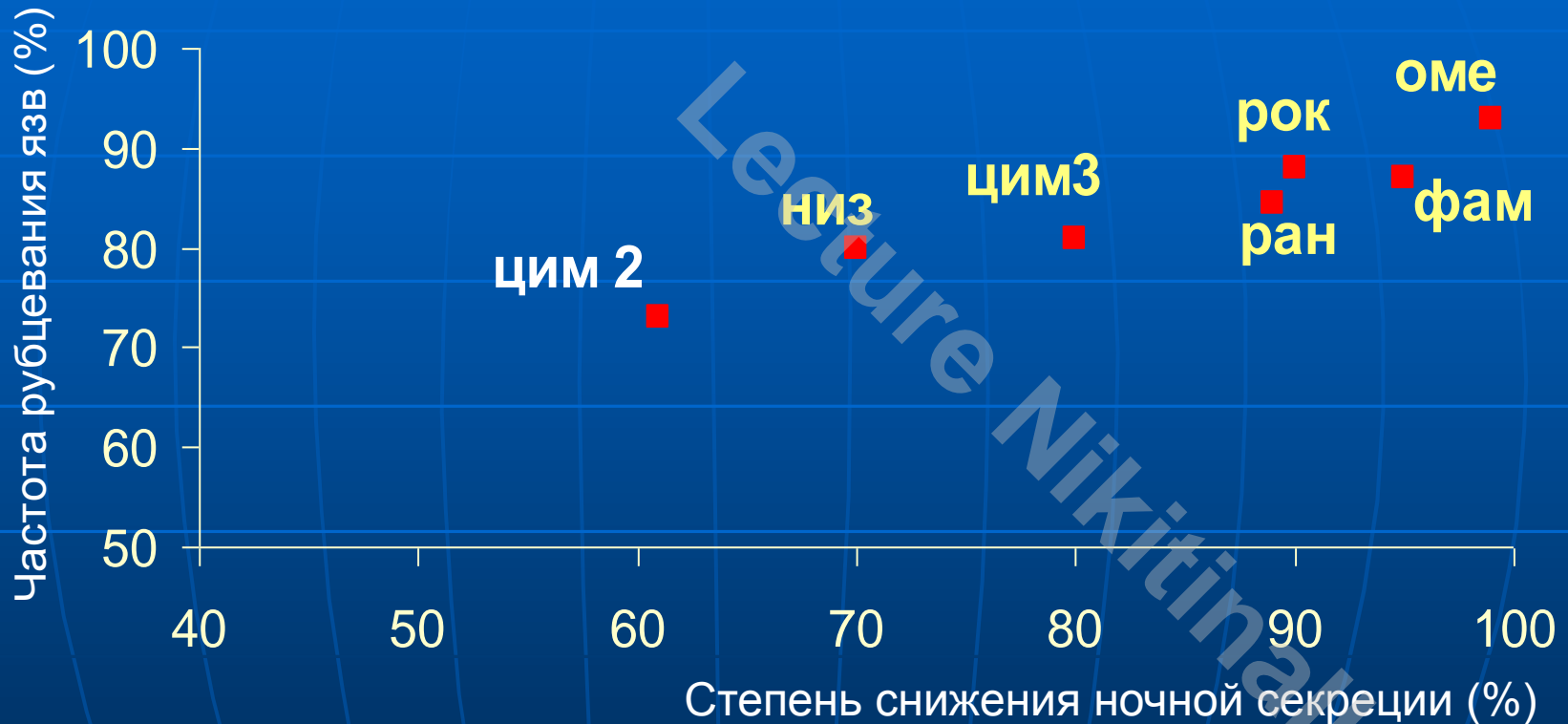
Основные преимущества фамотидина

- В 40 раз активнее циметидина и в 8-10 раз – ранитидина
- Min ED50
- Большая длительность действия (20 мг: 10–12ч)
- Вероятность побочных эффектов < 1%
- Антиандрогенная активность « – »
↑ уровня пролактина « – »
- Не повышает биодоступность алкоголя
- Наличие лекарственной формы для в/в введения
- Стимуляция защитных свойств СОЖ и СОДК

Квамател®, Ульфамид®, Фамосан®, Гастросидин®

Антисекреторная активность H₂-гистаминоблокаторов

и частота рубцевания дуоденальных язв



цим2 - циметидин 400 мг 2 раза
цим3 - циметидин 800 мг на ночь
рок - роксатидин 150 мг на ночь
оме - омепразол 20 мг утром

низ - низатидин 300 мг на ночь
ран - ранитидин 300 мг на ночь
фам - фамотидин 40 мг на ночь

Показания для назначения H₂-гистаминоблокаторов

1. Язвенная болезнь желудка и 12-п кишки (в т.ч. профилактика обострений)
2. Симптоматические язвы
3. Эрозивный и рефлюкс-эзофагит
4. Синдром Золлингера-Эллисона (гастронома, выделяющая гастрин; препараты не всегда достаточно эффективны)
5. Профилактики синдрома Мендельсона

Существенный недостаток блокаторов H₂-рецепторов:

1. при прекращении приема секреция HCl быстро ↑ (**синдром «отмены»**; **синдром «рикошета»**) и возникает рецидив язвенной болезни.
2. поэтому после курса лечения блокаторы H₂-рецепторов назначают длительное время в поддерживающих дозах.

Синдром Мендельсона

(кислотно-аспирационный синдром)

гиперергическая реакция на аспирацию в дыхательные пути кислого желудочного содержимого вследствие рвоты или пассивного вытеснения содержимого желудка в ротоглотку при коматозном состоянии больного, наркозе, при угнетении гортанно-глоточных рефлексов любой этиологии.



Синдром Мендельсона — это острый экссудативный пневмонит (аспирационный синдром). Синдром впервые был описан С.Л. Мендельсоном в 1946 г. как наиболее тяжелое осложнение наркоза в акушерской практике.

Показания к назначению блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Различные состояния, когда необходимо снижение желудочной секреции:
 - ❖ Хронические гастриты, дуодениты.
 - ❖ Симптоматические эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ
 - ❖ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
 - ❖ Синдром Золлингера-Эллисона.
- Острый, хронический рецидивирующий панкреатит
- Неспецифический язвенный колит
- Профилактика аспирационных пневмоний при эндотрахеальном наркозе

Циметидин

блокирует Р-450:
CYP1A2, CYP2C9,
CYP2C19, CYP2D6,
CYP3A4

Ранитидин

блокирует Р-450
CYP2D6, CYP3A4.

нарушение биотрансформации
эндогенных и экзогенных веществ,
метаболизирующихся
путём микросомального окисления с участием
этих изоферментов

**3 – 5 поколение H₂-г/б практически не
влияют на систему цитохрома Р-450**

Циметидин

блокирует Р-450:
CYP1A2, CYP2C9,
CYP2C19, CYP2D6,
CYP3A4

Ранитидин

блокирует Р-450
CYP2D6, CYP3A4.

Нарушают метаболизм ЛС:

теофиллина, эритромицина, этмозина*,
непрямых антикоагулянтов, фенитоина,
карбамазепина, метронидазола,
антидепрессантов, бензодиазепинов, β -
блокаторов, блокаторов кальциевых каналов,
амиодарона, лидокаина

**3 – 5 поколение H_2 -г/б практически не
влияют на систему цитохрома Р-450**

Простагландины группы E

- 1. ПГЕ1, ПГЕ2 ↑ ПГ -рецепторы париетальных клеток**
2. При этом через G_i -белки → ↓ аденилатциклаза → ↓ активность H^+K^+ -АТФазы → **секреция HCL ↓:**
 - базальная,
 - стимулированная,
 - ночная.
3. ↑ образование слизи и HCO_3^- в желудке
4. ↑ устойчивость слизистой к повреждающим факторам
5. ↓ базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина.
6. У больных, принимающих НПВС, ↓ частоту развития язв

Энпростил
нет в России

Мизопростол

Сайтотек® Миролют®
Мизопростол ®

Эрозии ЖКТ, язвенная болезнь желудка и 12-п кишки, НПВС-гастропатии

1. Слабо стимулирует гладкую мускулатуру ЖКТ > диарея.
2. Индуцирует сокращение гладких мышц миометрия и расширение шейки матки. Облегчает раскрытие шейки.
3. Повышает тонус матки и может спровоцировать выкидыш.

Ребамипид

Ребагит ®

Индуктор синтеза ПГ E2, улучшает кровоснабжение слизистой желудка. ЯБЖ, ЯБДК, эрозии ЖКТ, НПВС-гастропатии

Ингибиторы H⁺ /K⁺- АТФазы (блокаторы протонового насоса)

- **Омепразол**
- **Пантопразол:** при эрозивных формах ГЭРБ и панкреатитах
- **Рабепразол:** быстро ↓ HCl, не ↓ СУРЗА4
- **Эзомепразол:** > эффективен при ГЭРБ, в педиатрии «+»
- **Лансопразол:** риск остеопороз-ассоциированных переломов
- **Декслансопразол**

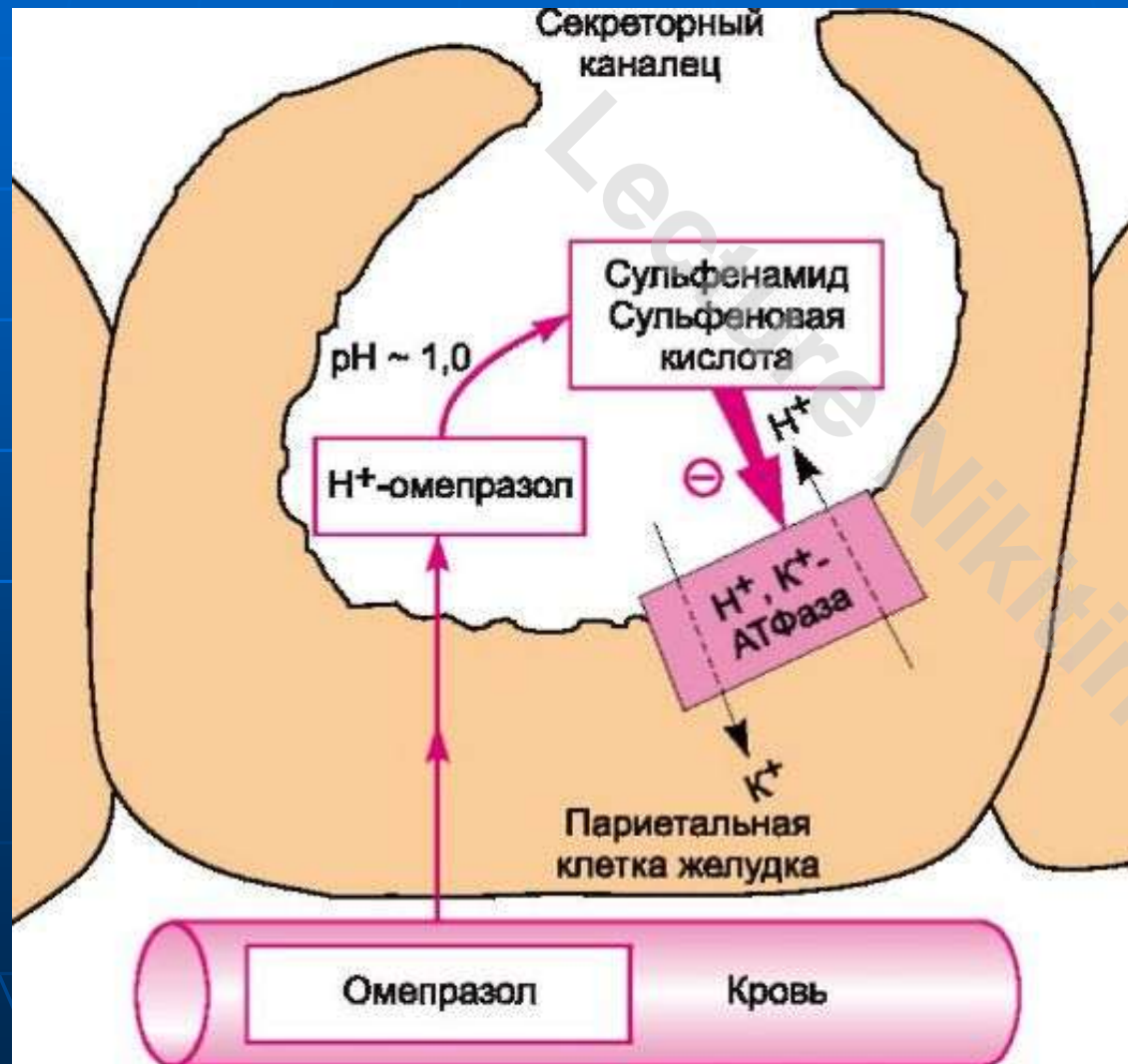
Сходны по эффективности и переносимости

пролекарства

В кислой среде канальцев париетальных клеток (pH = 1) они **превращаются в сульфеновую кислоту**, а затем в **сульфенамид**, который **необратимо ↓ H⁺/K⁺- АТФазу**

- Наиболее эффективные антисекреторные средства.
- Почти полностью угнетают секрецию HCl (на 95%).
- **Снижается рост *H. pylori*.**
- **Применяют:** ЯБЖ и ЯБДК, эрозивный рефлюкс-эзофагит; при синдром Золлингера-Эллисона; гиперсекреция HCl другая

Ингибирующее действие метаболитов омепразола на протоновый насос (H^+,K^+ -АТФазу) париетальных клеток желудка



Механизм действия ИПП

1. Всасываются в тонком кишечнике
2. Проходят в незаряженном виде через мембраны париетальной клетки в секреторные каналцы
3. Протонирование и концентрирование в каналцах
4. Внутримолекулярная перестройка (образование циклического сульфенамида)
5. Образование ковалентной S-S-связи с SH-группой H⁺/K⁺-насоса – необратимое ↓

- **превосходят другие антисекреторные средства**
- контролируют 24 часа выделение HCL независимо от вида стимуляции
- **создают $\text{pH} > 3,0$ на > 18 ч/сутки**
- не возникает толерантность
- нет синдрома "рикошета"
- нет выраженных НПР
- одновременно с макролидами (рокситромицином или кларитромицином) ↑ биодоступность обеих групп препаратов

Побочные эффекты ИПП

Омепразол

- Тошнота, головная боль
- Активация CYP 450
- Атрофия слизистой
- Гиперплазия ECL клеток и париетальных клеток (у 10 -20%)

- **Со стороны органов пищеварения:** диарея или запор, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, сухость во рту, нарушения вкуса, стоматит, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов в плазме; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — гепатит (в т.ч. с желтухой), нарушение функции печени.
- **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** мышечная слабость, миалгия, артралгия.

- **Со стороны НС:** головная боль, головокружение, возбуждение, сонливость, бессонница, парестезии, депрессия, галлюцинации; у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени — энцефалопатия.
- **Со стороны системы кроветворения:** лейкопения, тромбоцитопения; в отдельных случаях — агранулоцитоз, панцитопения.
- Со стороны кожных покровов: зуд; редко (в отдельных случаях) — фотосенсибилизация, мультиформная эритема, алоpecia.
- **Аллергические реакции:** крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.
- **Прочие:** нарушение зрения, периферические отеки, усиление потоотделения, лихорадка, гинекомастия; редко — образование желудочных glandулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный обратимый характер).

ИПП: Время активации при различных рН



Рабепразол отличается высоким профилем безопасности и минимальным взаимодействием с другими лекарствами

- ИПП
- Диклофенак
- Фенитоин
- Варфарин
- Толбутамид

- ИПП
- Этилэстрадиол
- Кортизол
- Эритромицин
- Нифедипин
- Этилморфин
- Циклоспорин

CYP 2C19 Метаболизируется в печени при участии

CYP 3A3, 3A4, 3A5

Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном приеме увеличиваются на 24 и 50% соответственно. Это повышает эффективность данной комбинации при эрадикации *Helicobacter pylori*.

признак	омепразол	рабепразол
Время активации при pH=1,2 – 5,1	2 мин – 1,4 часа	1,3 мин – 7,1 мин
Время достижения pH, опт. для эрадикации H.pylori	4-5 дней	1 день
Эффект «первой дозы»	30%	88%
Взаимодействие с P450	+++	<u>±</u>
Профиль межлекарственных взаимодействий	+++	<u>±</u>
Антихеликобактерный эффект	+	++++
Скорость купирования симптомов	3-7 дней	2-3 дня
Инд.вариабельность антисекреторного эффекта	++	<u>±</u>
Биодоступность при приеме повторных доз	Повышается	Не изменяется
«ночные прорывы» кислотности	+	-

Особенности фармакокинетики ИПП

биодоступность **пантопразола и рабепразола** при длительном применении практически **не изменяется**

Способны ↓ внутрижелудочную кислотопroduкцию →
↑ собственную биодоступность

Неустойчивы в кислой среде

Коммерческие ЛФ:
кишечнорастворимые гранулы, заключенные в жел. капсулы или кишечнорастворимые таблетки

Разработка ИПП



разработчики удостоены Нобелевской премии в области химии в 2001 г

Преимущества ИПП 2-го поколения над ИПП 1-го поколения

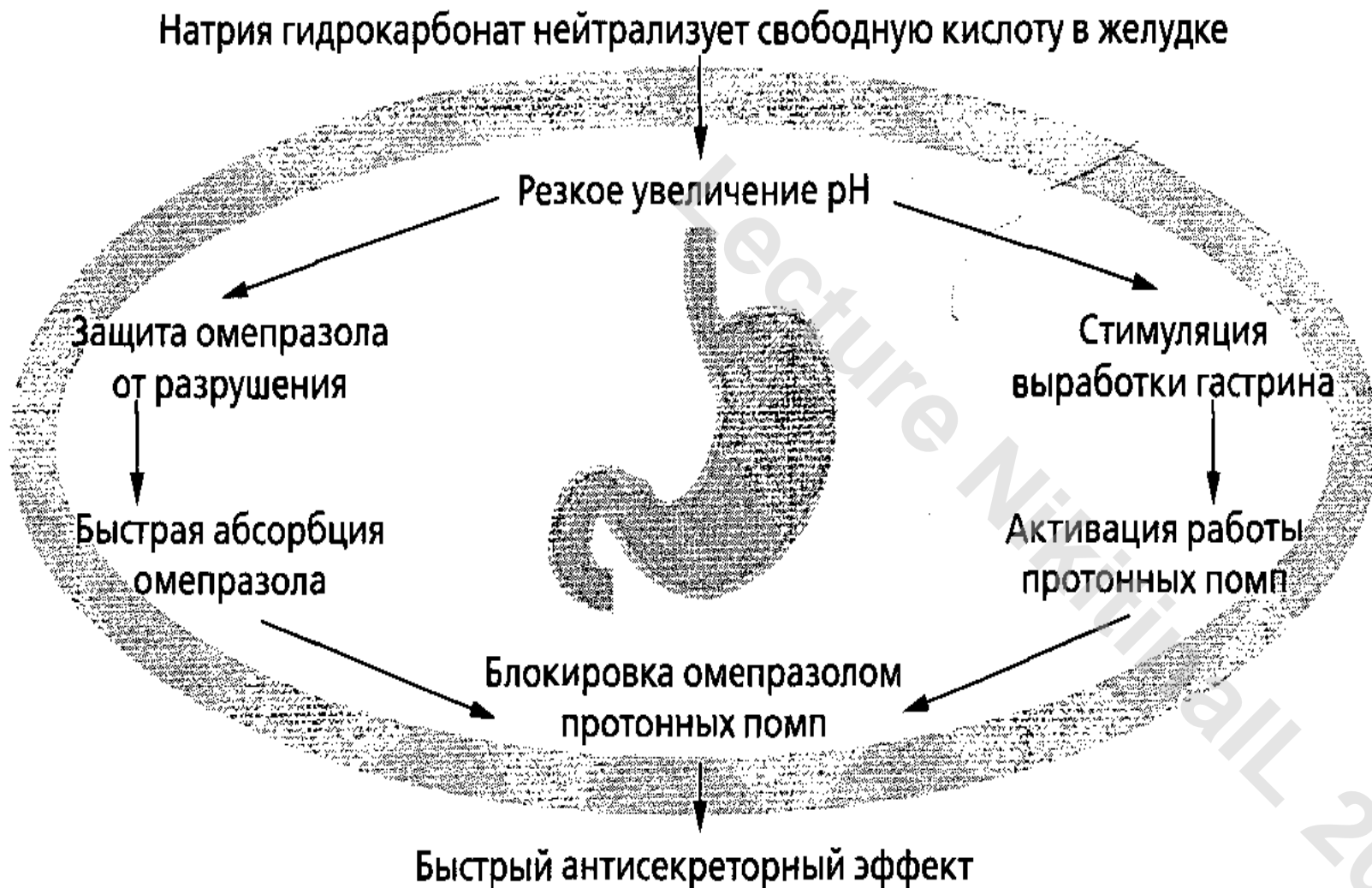
- не взаимодействуют или слабо взаимодействуют с системой цитохрома P450
- рабепразол оказывают более выраженный и быстрый антисекреторный эффект, более стойко и длительно удерживают $\text{pH} > 4$
- лучше переносятся пациентами, быстрее купируют основные клинические симптомы ГЭРБ и приводят к заживлению пептических эрозий и язв

1. При назначении ингибиторов $\text{H}^+ / \text{K}^+ - \text{AT}$ Фазы в течение нескольких дней секреция HCl может быть \downarrow на 95%
2. После отмены препаратов эффект сохраняется 4 - 5 дней (время, необходимое для синтеза нового фермента)

Как натрия гидрокарбонат повлияет на эффект омепразола?

**МОЖНО ЛИ ОМЕПРАЗОЛ
ИСПОЛЬЗОВАТЬ С NaHCO_3 ?**

Рис. 7. Механизм потенцирования гидрокарбонатом натрия эффектов омепразола



Антациды

ЛС, ↓ содержание уже выделившейся HCl в желудке (*anti* - против, *acidum* - кислота)

По выражению академика Б.Е. Вотчала, «щелочи подметают желудок».



- Слабые основания, способные нейтрализовать HCl и повышать pH до 4 - 4,5.
- При таком pH активность пепсина значительно ↓.
- **Применяют антациды при:**
 - изжоге,
 - гиперацидном гастрите,
 - рефлюкс-эзофагите (ГЭРБ),
 - ЯБ (уменьшают боль, а при систематическом применении могут способствовать рубцеванию язвы)
- Действие препаратов **кратковременное - 0,5 - 1 ч натощак** и около 2 ч - после приема пищи.

Классификация антацидов

1. Системные (резорбирующиеся)

- способны увеличивать щёлочность плазмы крови
- натрия гидрокарбонат - NaHCO_3
- кальция карбонат - CaCO_3

2. Несистемные (местного действия)

- не влияют на кислотно-основное состояние крови
- алгелдрат, алмагель, маалокс, магния трисиликат, магния оксид, магния гидроксид,

1. Анионные

- натрия гидрокарбонат - NaHCO_3
- кальция карбонат - CaCO_3

2. Катионные

- гели гидроксидов алюминия ($\text{Al}(\text{OH})_3$) и магния ($\text{Mg}(\text{OH})_2$)

1. Нейтрализующие

- натрия гидрокарбонат
- натрия цитрат

2. Нейтрализующе-обволакивающе-адсорбирующие

- алюминия гидроксид*
- трисиликат магния
- альмагель*
- алюминия фосфат (фосфалюгель*)

Химизм нейтрализующего действия антацидов

Действующее вещество	Реакция в желудке	Реакция в кишечнике
Натрия гидрокарбонат	$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$	$\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3 \rightarrow$ нет реакции
Кальция карбонат	$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$	$\text{CaCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{CaCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния окись	$\text{MgO} + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния гидроокись	$\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Магния трисиликат	$2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n + 4\text{HCl} \rightarrow 2\text{MgCl}_2 + \text{SiO}_2 + (\text{H}_2\text{O})_n + 2\text{H}_2$	$\text{MgCl}_2 + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{MgCO}_3 + \text{NaCl} + \text{HCl}$
Алюминия гидроокись	$\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} \rightarrow \text{AlCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$	$2\text{AlCl}_3 + 3\text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{Al}_2(\text{CO}_3)_3 + 3\text{NaCl} + 3\text{HCl}$

Антацидный эффект:

1. **кислотонейтрализующий** (если 1 молекула антацида нейтрализует 1 молекулу HCl),
2. **кислотопоглощающий** (если 1 молекула антацида нейтрализует более 1 молекулы HCl)

Кислотонейтрализующая активность (КНА) антацидов выражается в миллиэквивалентах (мЭКв),

Кислотонейтрализующая активность (КНА) антацидов выражается в миллиэквивалентах (мЭКв), что эквивалентно количеству 1N HCL, которое титруется до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время (обычно 10-15 мин).

Фосфалюгель	10 мл	4,32	Гелюсил	5 мл	24,0
Викалин, Викаир	1 таб.	9,5	Алмагель	15 мл	25,5
Алмагель	5 мл	15,5	Маалокс-70	5 мл	35,0
Ренни	5 мл	16,0	Маалокс	15 мл	40,5
Маалокс	1 таб.	18,5	Маалокс-70	10 мл	70,0
Гелюсил	1 таб.	21,0	Маалокс-70	15 мл	105,0

Оптимальной для антацидов является КНА ~200 мЭКв/сут, позволяющая добиться рубцевания до 75% язв через 4 недели применения препарата

Антациды

↑ рН в желудке, → ↓ образование ряда протеолитических ферментов,
↓ действие агрессивных факторов и
↑ тонус нижнего пищеводного сфинктера

- 1) Антипептическая способность
- 2) **Усиление слизиобразования**
- 3) Повышение резистентности слизистой оболочки желудка – **гастропротективный эффект**
- 4) **↑ моторики**
- 5) Вяжущие свойства - образуют защитное покрытие
- 6) Предупреждают высвобождение пепсина
- 7) **Слабое противовоспалительное действие**

Свойства Mg-содержащих антацидов:

- 1) Антипептическая способность
- 2) **Усиление синтеза ПГЕ2**
- 3) Вяжущие свойства - образуют защитное покрытие
- 4) Адсорбция желчных кислот и пепсина **лизолецитин, токсины, газы, бактерии**
- 5) **↓ моторики**
- 6) **↑ тонус нижнего пищеводного сфинктера.**

Свойства Al-содержащих препаратов

Применение антацидов

- **При гастродуоденитах и язвенной болезни:**
 - через 1 час после еды;
 - через 3 часа после еды;
 - на ночь и сразу после сна до завтрака;
- **При ГЭРБ:**
 - через 20-30 минут после приема пищи; на ночь.

бикарбонат натрия и гидроксид магния
растворяются быстро

Натошак продолжительность
не превышает 20-40 мин

**V наступления антацидного
эффекта** определяется V
растворения препарата:
**чем > скорость, тем быстрее
развитие буферного эффекта**

**Продолжительность
антацидного действия
зависит от того, как долго
препарат остается в
желудке**

Гидроксид алюминия и карбонат
кальция растворяются медленно

Через 1 час после еды –
эффект 3 часа

Антациды

- **Наиболее предпочтительны - комбинированные антациды**, особенно препараты со средней КНА и достаточной длительностью действия:
 - **комбинация** алюминия гидроокись / магния гидроокись
 - **магальдрат** (алюминия магния гидроксид сульфат)

Входящий в их состав висмута субнитрат или нитрат основной обладает вяжущим и антибактериальным эффектом

- **Резорбирующиеся препараты** сохраняют **очень ограниченное применение** только как средства быстрого разового купирования боли и изжоги

Смешанные антациды отличаются от комбинированных введением в состав **солей висмута и растительных извлечений**



2020

Побочные эффекты антацидов

1. Всасывающиеся антациды:

- феномен «кислотного рикошета»
- при частом применении - некомпенсированный **метаболический алкалоз**
- **гипокалиемия** (следствие алкалоза)
- **фосфатный нефролитиаз**
- натрийсодержащие препараты - **отёки**

2. Алюминий-содержащие антациды

могут возникнуть при длительном приёме или приеме высоких дозах

1. в тонкой кишке образуют нерастворимый $AlPO_4$ → нарушается абсорбция фосфатов - **гипофосфатемия**
2. нарушают минерализацию костей, токсически действуя на остеобласты → **резорбция костной ткани.**
3. Al ↓ **синтез** активного метаболита витамина D3 - **1,25-дигидрооксихолекальциферола.**
4. **Запоры**

Гастропротекторы

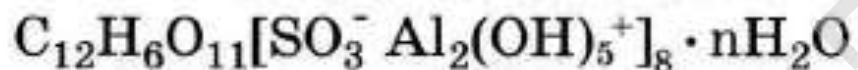
Механически защищают слизистую желудка и 12-п кишки или **повышают устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам.**

При этом секреция HCl не изменяется → не нарушается пищеварительное действие пепсина и противомикробное действие HCl.

1. ЛС, действие которых связано с механической защитой слизистой оболочки (**пленкообразующие**)
 - Сукральфат (Вентер)
 - Препараты коллоидного висмута (Де-нол)
2. Влияющие на физиологические механизмы защиты слизистой оболочки (**пленконеобразующие**)
 - *Карбеноксолон (Биогастрон)*
 - *Экабет натрий (Экабет)*
 - Простагландины: • Мизопростол (Сайтотек®) • Энпростил

Гастропротекторы

Сукралфат (Sucralfate) -
алюминиевая соль
сульфатированной сахарозы



Механизм действия:

1. В кислой среде ($pH < 4$) из сукралфата **высвобождается $Al_2(OH)_5$** (может \uparrow синтез гастропротекторных ПГ).
2. Оставшийся **актасульфат сахарозы образует клейкую массу** (ее аффинитет к денатурированным белкам в 6 раз \uparrow , чем к клеткам здорового эпителия).
3. На поверхности язвы образуется плотный защитный слой, **(удерживается 6 ч.)**
4. Назначают 2- 4 раза в день (зависимо т дозы) за 1 ч до еды и на ночь .

Побочные эффекты

- тошнота, сухость во рту, констипация;
- бессонница;
- уртикарии (крапивница);
- повышение AL в плазме крови при снижении функции почек;
- гипофосфатемия .

!!! Значительно уступает ингибиторам протонной помпы и сейчас занимает скромное место в лечении этого заболевания

Гастропротекторы

Висмута трикалия дицитрат (*Bismuthate tripotassium dicitrate*; де-нол®)

1. В кислой среде ($\text{pH} < 4$) **образует клейкую массу**, которая взаимодействует (образует хелатные комплексы) с денатурированными белками язвы и образует там плотный слой, который **удерживается** около 6 ч.
2. **Противомикробное действие на *Helicobacter pylori***
3. **Абсорбирует** пепсин и желчные к-ты
4. ↑ синтез ПГЕ2
5. ↑ уровень эпидермального фактора роста (в месте дефекта)
6. Внутрь за 1 ч до еды 3 раза в день и на ночь; не следует применять совместно с антацидами или средствами, → ↓ секрецию HCl (**при повышении pH не происходит образование клейкой массы**)

1. **почернение** языка, почернение стула (образование сульфата висмута);
2. незначительное ↑ Vi в плазме крови;
3. при длительном применении в больших дозах - обратимая энцефалопатия

Гастропротекторы

Карбеноксолон (Биорал®)

1. Получают из корня солодки.
2. Механизм действия точно не установлен, но предполагается:
 - благодаря сходству с минералокортикоидами ↑ секрецию слизи, повышает содержание сиаловых кислот
 - ↑ образование коллагена в области язвы и процессы ее эпителизации
 - активирует синтез ПГ.
3. Назначают по 50-100 мг 3 раза в день после еды в течение 4-8 недель.
4. **Применение препарата ограничено из-за большого количества побочных эффектов (сходство с альдостероном):**
 - задерживает Na^+ и H_2O ,
 - усиливает выделение K^+
 - развитие отеков, ↑ АД.

Гастропротекторы

Экабет натрий

- Натриевая соль 12-сульфодегидроабиетовой кислоты
- Механизм действия:
 - ↑ восстановление эпителиальных клеток,
 - ↑ цитопротекторные свойства слизистой
 - ↓ 5-липоксигеназу и, соответственно, синтез ЛТ В₄.
- Антисекреторная активность (сопоставимая с циметидином)
- Препятствует адгезии НР, повышает % эрадикации

Мизопростол

- Синтетический аналог простагландина Е 1
- Хорошо всасывается в кишечнике
- ↓ секрецию НСІ (слабо)
- ↑ секрецию слизи и НСО₃- в желудке
- ↑ устойчивость слизистой оболочки к повреждающим факторам

- Индуктор синтеза ПГ Е1
- П/о 100 мг 3р/с
- ↑ кровоснабжение слизистой оболочки ...

Ребамипид



Гастропротекторы

- Висмута трикалия дицитрат
- Висмута субнитрат

- **Викаир** = Викалин, но не содержит рутозид + келлин (нет противовоспалительного и спазмолитического эффектов)

Гиперацидный гастрит + язва желудка + 12 ПК по 1 – 2 таблетки после еды

- **Викалин** = висмута субнитрат + натрия гидрокарбонат + магния карбонат (дополнительное антацидное действие) + крушины ольховой кора (**слабительный**) + рутозид + келлин (**противовоспалительный и спазмолитический эффект**)