

Лекция № 6

КФ ЛС, применяемых для
лечения язвенной болезни
желудка, двенадцатиперстной
кишки и гастрита.

Преподаватель:

Цику Мулиат Абубачировна

План

1. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, осложнения, диагностика язвенной болезни.
2. Принципы и цели ФТ язвенной болезни.
3. Классификация противоязвенных средств, характеристика групп и отдельных ЛП.
4. Схемы эрадикационной ФТ
5. Схемы ФТ язвенной болезни не ассоциированной с *H-pylori*
6. Критерии эффективности и длительности лечения. Профилактика язвенной болезни.
7. Тактика ФТ гастрита – самостоятельно стр. 334-336

Язвенная болезнь является одним из самых распространенных заболеваний пищеварительной системы: по данным ВОЗ встречается у 5-10 % людей – на учете находится более 3 миллионов взрослых больных. Причем приблизительно у половины из них в течение 5 лет возникает ее обострение.

Язвенной болезнью болеют преимущественно молодые и взрослые мужчины (25-40 лет). Женщины чаще заболевают в климактерическом периоде. Городское население страдает чаще, чем жители сельской местности.

Определение. Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки и образование язв, в большинстве случаев вызванное пилорическим хеликобактером (HP).

1. Этиология

Вопрос о причинах язвенной болезни до настоящего времени окончательно не выяснен. Принимается во внимание ряд факторов, приводящих и сопутствующих развитию болезни:

1. Психоэмоциональное перенапряжение: острый или хронический стресс (профессия, образ жизни, отношения в коллективе, в семье, экстремальные ситуации).
2. Закрытая травма черепа, сотрясение головного мозга.
3. Нарушение режима питания: злоупотребление раздражающей слизистую оболочку пищей.

4. Вредные привычки: табакокурение, употребление алкоголя.
5. Действие ЛВ: нестероидные, противовоспалительные и глюкокортикостероиды.
6. Инфицирование желудка хеликобактериями и кандидами.
7. Нарушение дуоденальной проходимости.

Способствующие факторы:

1. Наследственная предрасположенность.
 - Наличие O(I) группы крови.
 - Врожденный дефицит альфа-антитрипсина.
 - Генетически обусловленное увеличение количества обкладочных клеток и гиперпродукция соляной кислоты.

Патогенез

Решающее значение в патогенезе язвенной болезни имеет нарушение баланса между факторами агрессии и факторами защиты желудочного и дуоденального содержимого. К факторам агрессии относятся: соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, изолецитины, панкреатические ферменты, моторно-эвакуаторные расстройства, хеликобактер, гистамин.

К факторам защиты: щелочная реакция слюны, панкреатического сока, муцин слизи, лизоцим в секрете желудка и 12-ти перстной кишки, повышенная способность к регенерации слизистой оболочки, нормальная моторика и интенсивность кровотока в стенке желудка и 12-ти перстной кишки, непроницаемость для ионов водорода и калия, локальный синтез простагландинов.

Под действием выше перечисленных причин: факторы агрессии начинают преобладать над факторами защиты – происходит повреждение слизистой оболочки с образованием воспаления, эрозий и язв.

Патологоанатомические изменения.



Язва может быть одна или несколько. Различают простую и каллезную язву. Простая язва имеет мягкие края без выраженных рубцовых изменений. Каллезная язва отличается резким соединительнотканным утолщением краев и воспалительно-рубцовыми изменениями вокруг.

Язва чаще имеет округлую форму, размеры могут быть разными (в желудке обычно 0,5-1-2 см. в диаметре, а в 12-ти перстной кишке – от нескольких мм до 1 см) с наиболее частой локализацией в луковице 12-ти перстной кишки.

Клиническая картина. Боль – это основной симптом – с локализацией в эпигастральной области – в типичных случаях. Боль характеризуется периодичностью и ритмичностью через 0,5 – 1 ч. (ранние боли) или через 2-3 часа (поздние боли) после приема пищи. Большое диагностическое значение имеют ночные боли, которые бывают интенсивными и исчезают после приема пищи (стакан молока, глоток воды).



Ранние боли характерны для высоко расположенных язв (кардиальный, субкардиальный отделы), поздние и «голодные» боли более типичны для язв привратника и 12-ти перстной кишки.

Клинические симптомы. Стр. 248-249



ОСЛОЖНЕНИЯ.

ДЕЛЯТСЯ НА 2-ГРУППЫ:

1. Связанные с прогрессированием процесса, углублением язвы, ее трансформацией.
2. Связанные с реакцией ряда органов и физиологических систем.

К первой группе относятся: кровотечение, перфорация, пенетрация, стеноз привратника, малигнизация.

Ко второй группе относятся: вегетативно-сосудистая дистония, спастическая дискинезия кишечника, дискинезия желчного пузыря, хронический холецистит, жировой гепатоз, реактивный панкреатит.

Диагностика язвенной болезни.

Кроме анамнеза, жалоб, характерных объективных изменений, решающее значение имеют рентгенологическое исследование и ФГДС (фиброгастроскопия).

При ФГДС – язвенный дефект – с соответствующей локализацией, размером или рубец белый.

При R-скопии – определяется ниша.

Желудочная секреция: при язвах кардии, тела желудка, малой и большой кривизны – кислотность нормальная, снижена или несколько повышена; при пилородуоденальных язвах кислотность высокая.

2. Принципы лечения язвенной болезни.

**Различают два вида лечения:
консервативное и хирургическое.
Консервативное проводят при
неосложненной язвенной болезни;
второе – при осложнениях:
кровотечение, пенетрация, перфорация
или малигнизация.**



КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

комплексная и включает:

- ◎ Ограничение двигательной активности;
- ◎ Назначение диеты;
- ◎ Прекращение курения и приема алкоголя;
- ◎ Медикаментозное лечение.

Все случаи не осложненной язвенной болезни лечатся в стационаре 7-10 дней и затем долечиваются амбулаторно.

Основная задача консервативной терапии - лечение рецидива заболевания и предупреждение его возникновения.

Основополагающий принцип - достижение постоянной ремиссии с помощью постоянных или прерывистых курсов профилактической терапии.

ЦЕЛИ:

1. *Нормализация психоэмоциональной сферы пациента*
2. *Санация (очищение) слизистой оболочки желудка от $H-pylori$.*
3. *Снижение кислотности желудочного сока.*
4. *Нейтрализация секретированной соляной кислоты*
5. *Повышение устойчивости слизистой оболочки к агрессивным факторам патогенеза.*
6. *Ускорение регенерации.*
7. *Нормализация моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной системы.*

Для достижения этих целей применяются ЛС. В настоящее время существует более 500 противоязвенных препаратов с «хвалебными» аннотациями фирм, что затрудняет выбор препаратов в этом информационном потоке.

3. Классификация **противоязвенных ЛС**

Характеристика групп и отдельных препаратов.

I. Противомикробные ЛС, применяемые для эрадикации *Helicobacter pylori*:

Антибиотики группы пенициллина – ампициллин, амоксициллин

Антибиотики-макролиды II поколения – джозамицин, кларитромицин;

Антибиотики группы тетрациклина – доксициклин, тетрациклин;

ЛС для лечения протозойных инфекций – метронидазол, тинидазол.

II. Блокаторы H_2 – ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ:

Препараты I поколения – циметидин

Препараты II поколения – ранитидин;

***Комбинированные препараты,
содержащие ранитидин –***

**пилорид- ранитидин+ висмута
цитрат**

**Препараты III поколения – фамотидин,
квamatел, низатидин, роксатидин**



ФД этой группы:

Препараты блокируют H_2 – гистаминовые рецепторы париетальных клеток желудка, тем самым подавляют секрецию соляной кислоты и стимулируют образование в слизистой оболочке простагландина E_2 , обладающего цитопротекторной активностью, т.е. могут в определенной мере способствовать заживлению язвенных дефектов. Кроме этого понижают сокращения антрального отдела желудка и замедляют продвижение (пассаж) желудочного содержимого. Но блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов уступают периферическим M_1 – холиноблокаторам по способности влиять на двигательную активность гастродуоденальной системы.

ПД всей группы:

1. Гематотоксическое – связываясь с H_2 – гистаминовыми рецепторами клеток крови могут вызывать аутоиммунную гемолитическую анемию, лейкопению, тромбоцитопению.
2. Кардиотоксическое – при быстром в/в введении больших доз блокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов реализуется их кардиотоксическое действие – брадикардия, гипотония, нарушение ритма сердца.

3. Обострение БА – возможно в связи со стимуляцией выброса гистамина тучными клетками: ЖКТ – анорексия, диарея, запор, головная боль, миалгия.

4. Нейротоксическое – Циметидин (в меньшей степени ранитидин) у детей до 1 года и у пациентов пожилого и старческого возраста возможно появление дезориентации, галлюцинаций, судорог – редко и более присущи циметидину.

5. Циметидин может понижать секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и увеличивать продукцию пролактина, вследствие чего у женщин возможно развитие галактореи и макромастии, а у мальчиков задержка полового развития
6. Циметидин и ранитидин обладают способностью блокировать андрогеновые рецепторы, что может привести к развитию импотенции.

III. Ингибиторы H^+ (ионов водорода), K^+ (ионов калия), АТФазы (аденизинтрифосфотазы) или протонного насоса, протонной компы

- Эзомепразол
- Лансопразол
- Омепразол
- Пантопразол
- Рабепразол

ФД

- Уменьшает секрецию соляной кислоты без блокады М-холинореактивных и H_2 – гистаминовых рецепторов
- H^+ , K^+ , АТФаза ускоряют обмен ионов водорода H^+ на ионы калия K^+ через каналцы париетальных клеток желудка, т.е. катализируют так называемую «протонную» помпу. ЛС блокируют процесс (поступление ионов водорода) и тем самым блокируют заключительную фазу секреции соляной кислоты.

- ❑ Оказывают бактериостатическое действие на *Helicobacter pylori*.
- ❑ Применение этой группы эффективно у тех пациентов, у которых секрецию соляной кислоты не удастся подавить при помощи М-холиноблокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов.
- ❑ Ингибиторы протонной помпы интенсивно и длительно подавляют все виды секреции соляной кислоты – базальную, стимулированную и ночную.

ПД

Диспепсия (тошнота, диарея), головная боль, головокружение, чувство онемения в пальцах, кашель, боли в спине.

При резком прекращении приема препаратов возможно развитие синдрома отмены.

IV. Блокаторы *M- холинорецепторов*

Лекарственные средства, блокирующие M-холинорецепторы:

Неселективные блокаторы M-холинорецепторов – атропин, гиосциамин, гиосцин, метацин;

Красавки препараты – листья красавки, настойка красавки, беллалгин (таблетки), бекарбон (таблетки), бепасал (таблетки), бесалол (таблетки), таблетки желудочные с экстрактом красавки, экстракт красавки густой, экстракт красавки сухой;

Селективные блокаторы M_1 –
холинорецепторов – спазмомен,
гастроцепин, пинаверия бромид,
отилония бромид, пиренцепин, дицетел
или лицетил.

Традиционные неселективные М – холиноблокаторы (атропин, метацин, апрофен и др.) в настоящее время для лечения язвенной болезни используют редко, вследствие проявления у них целого ряда ПД (тахикардия, сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, атония кишечника, затруднение мочеиспускания и т.д.).

Более широкое применение получили селективные М₁ – холиноблокаторы.

ФД

Эти препараты избирательно блокируют M_1 – холинореактивные рецепторы интрамуральных ганглиев парасимпатических нервных сплетений желудка и тем самым препятствуют стимулирующему влиянию блуждающего нерва на секрецию соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка.

Кроме этого оказывают цитопротекторное действие, связанное с улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке.

V. ЛС, защищающие слизистую оболочку желудка и 12-ти перстной кишки (гастропротекторы)

К препаратам этой группы относятся висмута нитрат основной;

Комбинированные препараты, содержащие висмута нитрат основной – коллоидный субцитрат висмута Де-нол – бисмофальк, висмута субсалицилат, мизопростол, сукральфат

ФД

В механизме действия ЛС этой группы отличительной особенностью является их способность образовывать на поверхности слизистой оболочки желудка и 12-ти перстной кишки защитную пленку, препятствующую раздражающему действию соляной кислоты и оказывающую противовоспалительное действие.

Препараты висмута кроме этого оказывают бактериостатическое действие на *H-pylori*.

Сукральфат обладает и антацидной активностью. Образует на некротической поверхности язв защитную пленку (избирательно).

Мизопростол – синтетический аналог ПГЕ – подавляет базальную, стимулированную и ночную секрецию соляной кислоты.

ПД

Диспепсические явления – тошнота, рвота, диарея.

Препарат висмута (субцитрат)

окрашивает язык и каловые массы в черный цвет.

Мизопростол помимо диспепсии может вызвать нарушение менструального цикла.

VI. Антацидные, обволакивающие и адсорбирующие ЛС.

- Системного действия – натрия гидрокарбонат, кальция карбонат осажденный;

- Местного действия – алюминия гидроокись;

Комбинированные препараты, содержащие алюминия гидроокись – алмагель, алмагель – А, анацид, гастал, маалокс, маалокс HRF, намагел Черри, насигел Черри.

- гелюзил, магния карбонат основной;

Комбинированные препараты, содержащие магния карбонат основной – викаир (таблетки), викалин (таблетки)

- магния окись, фосфалюгель, эндрюс ливер солт.

ФД

Антацидные ЛС по химическим свойствам являются основаниями. Попадая в желудок, они вступают в реакцию нейтрализации с соляной кислотой и уменьшают кислотность желудочного сока.

Антацидные ЛС бывают местного и системного действия.

Антацидные ЛС местного действия (алюминия гидроокись, маалокс, алмагель) нерастворимы в воде, значит, не всасываются в желудке, т.е. оказывают лишь местное кислотонейтрализующее действие. Эффект развивается относительно медленно.

Ряд препаратов, кроме антацидного действия, обладают гастропротективными свойствами (например, алюминия гидроксид, алмагель А), Гастропротективный эффект обусловлен наличием в составе ионов Al^{+++} , который улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка и повышает щелочную секрецию.

Алмагель А – комбинированный препарат содержит в своем составе местный анестезин, т.е. оказывает не только антацидное, но и местное обезболивающее действие

Антацидные ЛС системного действия (натрий гидрокарбонат, кальция карбонат осажденный)

Эти препараты очень быстро нейтрализуют соляную кислоту желудка, но обладают достаточно большим количеством побочных эффектов.

Они хорошо растворимы в воде, легко всасываются в кишечнике и попадая в кровяное русло, могут вызвать развитие некомпенсированного метаболического алкалоза, который особенно быстро может развиваться у пациентов, страдающих заболеванием почек.

Кроме системных побочных эффектов, ЛС этой группы могут вызывать местные побочные эффекты. Натрий гидрокарбонат, взаимодействует с соляной кислотой желудка, вызывая выделение углекислого газа. Углекислый газ, с одной стороны, может вызвать «вторичное» образование соляной кислоты, а с другой стороны, способствует растяжению стенки желудка, что опасно при наличии язвы, так как может привести к ее прободению. В связи с этим их применяют редко.

VII. Вяжущие лекарственные средства:

- Зверобоя трава (брикеты), калефлон, ольхи соплодия; подорожника сок, ромашки цветки, тансал

VIII. ИЗ ДРУГИХ ГРУПП ЗАСЛУЖИВАЮТ ВНИМАНИЕ:

- Даларгин -оказывает антисекреторное действие, ускоряет заживление язв желудка и 12-ти перстной кишки, снижает АД. Применяют при алкоголизме и облитерирующих заболеваниях нижних конечностей.
- Разные препараты стимулирующие метаболические процессы: метилурацил, пентоксил, этаден, солкосерил.
- Нейролептики: сульпирид, транквилизаторы - сибазон, седуксен, реланиум.
- Витамин К - филохиноны.
- Облепиховое масло.

4. «Семидневные схемы эрадикационной терапии инфекции H-pylori»

Название схемы	ЛП и их дозы	
	«базисный» препарат	Антибактериальный препарат
Тройная терапия на основе препаратов висмута	Коллоидный субцитрат висмута – Де-нол 120 мг * 4 раза (или галлат висмута, или субсалицилат висмута)	тетрациклин 500 мг * 4 раза + метронидазол 250 мг * 4 раза (или тинидозол 500 мг * 2р)

Тройная
терапия с
блокаторами
 H^+ , K^+ ,
АТФазы
париетальны
х клеток

Омепразол
(омез,
зероцид) 20
мг*2р., или
пантопразол
40 мг*2р., или
лансопразол
30 мг*2р.

амоксциллин
500 мг*3р.,
+метронидазол
400 мг*3р (или
тинидазол 500
мг.*2 р.

амоксциллин
1000мг*2р
+кларитромицин
500мг*2р

Квадротерапия

Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол) 120 мг * 4 р (или галлат висмута, или субсалицилат висмута) +
омепразол 40мг.
пантопразол 80 мг, или
лансопразол 60 мг*2 р.

тетрациклин
500 мг *4 р.
+метронидазол
250 мг.*4 р
(или тинидазол
500 мг.*2 р.)

<p>Схема с блокаторами H_2 – гистамин рецепторов</p>	<p>Ранитидин (гистак, зантак, зоран, ранисан) 300 мг или фамотидин (гастродин, фамосан, квамател) 40 мг * 2 р.</p>	<p>амоксициллин 2000 мг +метронидазол 1000 мг в сут. дозе</p>
<p>Схема с ранитидин – висмут цитратом (пилорид)</p>	<p>Ранитидин – висмут цитрат 400 мг * 2 р (пилорид)</p>	<p>тетрациклин 500 мг*2 р +метронидазол 1000 мг, или кларитромицин 500 мг +метронидазол 1000 мг</p>

«10 ДНЕВНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ»

Ранитин (зантак, гистак и др аналоги)
300 мг * 2р. в день или фамотидин
(фамосан, квамател) 40 мг 2 р. в день
утром и вечером (не позже 20 ч.) с
гастростатом (3 вида таблеток по 15
шт.)



Зеленый цвет	+ калиевая соль двузамещенного цитрата висмута 108 мг 5 р. в день после еды или Де-нол 120 мг * 4 р. в день
Красный цвет	+ метронидазол 200 мг 5 р. в день или 250 мг * 4 р. в день после еды
Желтый цвет	+ тетрациклин гидрохлорид 250 мг * 5 р. или 500 мг * 4 р в день после еды.



После окончания лечения с использованием любой из схем переходят на монотерапию одним из препаратов.

1. Ранитидин (зантак) – 1 т. (300 мг) 1 раз в сутки внутрь в 19-20 ч.
2. Фамотидин (квamatел, гастросидин) – 2 т. (40 мг) 1 р. в сутки в 19-20 часов
3. Пилорид – по 1т*2р в сутки после еды через 12 часов

Пациентам, страдающим язвенной болезнью 12 –ти перстной кишки, курс монотерапии в течение 5 недель, а пациентам с язвенной болезнью желудка – в течении 7 недель

5. Схемы лечения язвенной болезни не инфицированной *H-pylori*.

I схема

*Ранитидин (зантак) по 1 т. (300 мг) 1 р. в
сутки в 19-20 ч.*

*+маалокс (антацидный препарат местного
действия) по 1-2т. или пакетуку через
1-1,5 ч. после еды.*

*+ Алюминия фосфат по 1-2 пакетика через
1-2 ч. после еды (при возникновении болей)*

II схема

Фамотодин (квामотел, гастросидин) 2 т. (40мг) 1р. В сутки в 19-20 ч.

- маалокс по 1 т. или пакетику через 1-1,5 ч. после еды.
- при возникновении болей – алюминия фосфат по 1-2 пакетика через 1-2 ч. после еды.

III СХЕМА

Сукральфат (вентер)

гастропротектор по 1 т. (1 г.) 3
раза в сутки за 30-60 мин. до еды
и 1 раз 2т. вечером спустя 2 ч.
после еды - в течение 4 недель,
затем длительно в зависимости от
эффекта по 2т. 2 раза в день

6. Критерии эффективности.

Профилактика.

Эффективность и длительность лечения определяют исходя из эндоскопического контроля, который проводят при язве 12-ти перстной кишки 1 раз в 4 недели, а при язве желудка 1 раз в 8 недель.

У 80% пациентов при использовании антисекреторных ЛС (ингибиторов $H^+ K^+$ - АТФазы и Блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов) рубцевание гастродуоденальных язв обычно происходит за 3-4 недели.

У пациентов с отягощенным анамнезом или длительно принимающим «ульцерогенные» ЛС, например, ацетилсалициловую кислоту, при язве 12-ти перстной кишки продолжительность лечения может быть увеличена до 12-16 недель (пролонгированная курсовая терапия) – это вторичная профилактика.

Для профилактики обострения язвенной болезни используют две схемы фармакотерапии: постоянную и прерывистую «по требованию» - поддерживающую терапию.

Показания для проведения прерывистой терапии (по требованию)

- 1.** Впервые возникшая язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки.
- 2.** Постоянное течение язвенной болезни с коротким анамнезом (не более 4-х лет)

3. Частота рецидивирования язвенной болезни не более 2 раз в год
4. Наличие при последнем обострении доброкачественного язвенного дефекта без грубой деформации стенки желудка и/или 12-ти перстной кишки.
5. Для прерывистого курса профилактики язвенной болезни используют:
 - Ингибиторы H^+ , K^+ и АТФазы и блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов, которые в течение 2-4 дней 1 раз в сутки, а затем в половинной суточной дозе, последующие 2-3 недели в поддерживающей дозе 1 раз в сутки после ужина.

Показания для проведения постоянной схемы поддерживающей терапии:

1. Неэффективность прерывистого курса профилактики после которого возникает 3 или более обострений в год.
2. Осложненное течение язвенной болезни (перфорация язвы или желудочное кровотечение в анамнезе).
3. Наличие сопутствующих заболеваний, требующих прием «ульцерогенных» ЛС.

4. **Наличие грубых рубцовых изменений в стенке желудка и/или 12-ти перстной кишки**
5. **Сопутствующие язвенной болезни желудка рефлюкс-эзофагит или гастродуоденит**
6. **Пациентам старше 60 лет.**

В стадии ремиссии показано санаторно-курортное лечение с применением слабощелочных минеральных вод, грязелечения, диеты, аутотерапии.

Диспансерное наблюдение проводится долго (в течение пяти лет после очередного рецидива). Оно включает профилактические курсы лечения, особенно весной и осенью (иногда целый год).

**Проводится санация
инфекционных очагов,
сопутствующих заболеваний,
периодическое
рентгенологическое,
эндоскопическое исследование.**

**Пациент считается
выздоровевшим и снимается с Д
учета при отсутствии рецидивов
заболевания в течение 5 лет.**