

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

**Яковенко Эмилия Прохоровна, профессор, д.
м. н., академик РАЕН**

*Российский государственный медицинский
университет*

**Заведующая кафедрой гастроэнтерологии
ФУВ**

- **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ - ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, КОТОРЫЕ РАЗВИВАЮТСЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ**
- **В настоящее время описано более 1000 лекарств, вызывающих гепатотоксические реакции, частота развития которых составляет 6 - 8 на 10000 пациентов. В развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности, требующей пересадки печени.**

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВ И ТОКСИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

- ◆ **СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВ (ИЛИ ТОКСИНОВ) С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ**
- ◆ **ТРАНСПОРТ С ТОКОМ КРОВИ К ПЕЧЕНОЧНЫМ КЛЕТКАМ**
- ◆ **ПОГЛОЩЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ТОКСИНА ГЕПАТОЦИТАМИ (ПЕЧЕНОЧНЫЙ КЛИРЕНС)**
- ◆ **ЭКСКРЕЦИЯ ПРЕПАРАТА С МОЧОЙ ИЛИ ЖЕЛЧЬЮ**

МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВ (ТОКСИНОВ) В ПЕЧЕНИ

- **ФАЗА 1.**
- **ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ ИЛИ ОКИСЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА С ОБРАЗОВАНИЕМ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ В ГЛАДКОЙ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ ГЕПАТОЦИТА С УЧАСТИЕМ МОНООКСИГЕНАЗ, ЦИТОХРОМ С-РЕДУКТАЗЫ И ЦИТОХРОМА P450**

- **ФАЗА 2.**
- ◆ **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ МЕТАБОЛИТА - КОНЪЮГАЦИЯ ИХ СО МНОГИМИ ЭНДОГЕННЫМИ МОЛЕКУЛАМИ - ГЛЮКУРОНИДАМИ, СУЛЬФАТАМИ, ГЛЮТАТИОНОМ**

- ◆ **АКТИВНЫЙ ТРАНСЦИТОЗОЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ МЕТАБОЛИТОВ К БИЛИАРНОМУ ИЛИ СИНУСОИДАЛЬНОМУ ПОЛЮСУ ГЕПАТОЦИТА**

- ◆ **ЭКСКРЕЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ С ЖЕЛЧЬЮ ИЛИ МОЧОЙ**

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ (ТОКСИЧЕСКИХ) ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

- **Факторы риска развития токсических поражений печени могут быть разделены на 2 категории: генетические и связанные с воздействием внешней среды**
- **Генетический и приобретенный в результате действия факторов внешней среды полиморфизм состава и активности ферментных и конъюгационных систем гепатоцита лежит в основе индивидуальной восприимчивости к токсическим реакциям и объясняет тот факт, что определенный препарат у различных пациентов способен вызывать различные ЛПП.**

Предрасполагающие факторы

- 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ С НАЛИЧИЕМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- 2. СНИЖЕНИЕ КРОВотоКА В ПЕЧЕНИ
- 3. ЖЕНСКИЙ ПОЛ
- 4. ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
- 5. ПРИЕМ АЛКОГОЛЯ

Структурные поражения печени при действии лекарств

- При лекарственно индуцированных поражениях печени в патологический процесс могут вовлекаться гепатоциты, холангиоциты, stellate и эндотелиальные клетки.
- Наиболее часто в печени возникают 2 типа патологических процессов, определяющих терапевтическую тактику ЛПП: цитолитический и холестатический

Типы ЛПП

Две группы патологических процессов:

- **Токсические, обусловленные прямым повреждающим действием препарата, которые являются предсказуемыми и дозозависимыми, возникают в пределах нескольких дней от начала терапии**
- **Идиосинкразические, которые развиваются непредсказуемо при использовании лекарств в обычных терапевтических дозах в сроки от недели до года и более от начала приема лекарств в обычных терапевтических дозах. .**
-

Токсическое повреждение гепатоцитов

- Прямое токсическое повреждение гепатоцитов обусловлено образованием с участием энзиматической системы цитохрома Р-450 большого количества токсических субстанций и высоко реактивных молекул, усиливающих перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах, сопровождающееся повышением их проницаемости, дисбалансом клеточных ионов, снижением уровня АТФ, нарушением жизненно-важных функций и развитием некроза клеток.
- Данный механизм цитолиза гепатоцитов лежит в основе большинства острых и хронических лекарственных гепатитов, включая и стеатогепатиты.

Иммуноиндуцированная гепатотоксичность

- Иммуноиндуцированная гепатотоксичность обусловлена способностью лекарственных метаболитов приобретать свойства гаптенa, связываться с протеинами гепатоцитов и выступать в качестве неоаутоантигенов, презентация которых на наружных клеточных мембранах активизирует Т-клетки и индуцирует продукцию аутоантител. Последние связываются с фиксированными на клеточных мембранах гепатоцитов аутоантигенами и образованные иммунные комплексы являются пусковым механизмом аутоантителозависимых цитолитических и воспалительных реакций.
- Иммуноопосредованные острые гепатиты встречаются редко, однако они часто трансформируются в хронические гепатиты и цирроз печени.

Печеночно-клеточная дисфункция

Нарушение функции ферментов, и транспортных белков без существенного органического повреждения гепатоцита

Типичными проявлениями данной патологии являются:

- Конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия
- Изолированная конъюгированная гипербилирубинемия
- Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, обусловленное индукцией энзимов цитохрома P450, при отсутствии других изменений в функциональных пробах печени.

Прогрессирующий фиброз печени

Прогрессирующий фиброз печени формируется в результате:

Прямой активации stellatных клеток лекарствами и их метаболитами

Опосредованной активации stellatных клеток вследствие некрозов гепатоцитов

Прогрессирующий фиброз печени связан с накоплением компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и капилляризацией синусоидов, с последующим формированием септального фиброза и цирроза печени.

Диагностика ЛПП

Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени учитываются следующие параметры:

- 1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции.

Этиологическая связь считается предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной – 90 дней и более.

- 2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата.

Этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предположительной – в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения печени.

- 3. Исключение других причин поражений печени
- 4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата, если это допустимо.

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом препарата при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия.

Клинические проявления ЛПП

- **Печеночные проявления** включают широкий спектр от отсутствия или наличия слабо выраженных симптомов, таких как тошнота, потеря аппетита, абдоминальный дискомфорт с незначительными нарушениями результатов лабораторных тестов, до выраженного цитолитического и холестатического синдромов с желтухой и даже развитием острой печеночной недостаточности с печеночной комой и летальным исходом.
- **Системные** иммуноопосредованные гиперчувствительные реакции, когда наряду с вовлечением в процесс печени, появляется лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, эозинофилия.
- **Латентный период**, от начала приема лекарств до проявления гепатотоксичности, зависит от механизма влияния лекарственного препарата на печень. При использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов патологические эффекты развиваются в пределах дней или недель от начала их приема. В то же время, продолжительность латентного времени при использовании препаратов, оказывающих иммуноопосредованные эффекты, составляет недели и месяцы.

Лабораторные синдромы при заболеваниях печени

- Синдром цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ, возможно билирубина и ГГТП)
- Синдром холестаза
 - внутридольковый (повышение уровня ГГТП и ЩФ менее 2 норм)
 - экстралобулярный (повышение уровня ГГТП и ЩФ более 2 норм)
- Синдром иммунного воспаления (повышение уровня АЛТ, АСТ, γ -глобулинов, ЦИК)
- Синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение протромбинового индекса, альбуминов).

Биохимические синдромы при заболеваниях печени

Некрозы гепатоцитов (активность процесса)

Повышение уровня АлАТ, АсАТ, билирубина

- Низкая активность: повышение уровня АлАТ, АсАТ до 2 норм, сывороточный билирубин – N
- Умеренная активность: повышение уровня АлАТ, АсАТ от 2 до 5 норм, сывороточный билирубин – N
- Высокая активность: повышение уровня АлАТ, АсАТ свыше 5 норм, сывороточный билирубин – повышен

Биохимические синдромы при заболеваниях печени

Патогенетические варианты цитолитического синдрома

- **Некрозы гепатоцитов без холестаза и аутоиммунных нарушений:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ
- **Некрозы гепатоцитов с гепатоцеллюлярным холестазом:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП и до 2 норм ЩФ
- **Некрозы гепатоцитов с дуктулярным холестазом:** повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП+ ЩФ в 2 и более раз
- **Некрозы гепатоцитов аутоиммунного генеза:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ, гаммаглобулинов в 1,5 и более раз, ЦИК, иммуноглобулинов

Диагностика ЛПП (оценка степени тяжести)

- Развитие желтухи при лекарственно индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода на 10% (Human Zimmerman).
- В качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени был введен термин «Нью's Rule» или «Нью's law», который используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АлАТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции (холестаза) или синдрома Жильбера

Синдром холестаза

Интралобулярный холестаз:

- 1) **Гепатоцеллюлярный:** повышение уровня ГГТП
- 2) **Каналикулярный или сочетанный:** повышение уровня ГГТП и содержание ЩФ, не превышающее 2 норм

Экстралобулярный (дуктулярный) холестаз: повышение уровня ГГТП и содержание ЩФ, превышающее 2 нормы

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ:

- ◆ **ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ**
- ◆ **ХОЛЕСТАЗ: КАНАЛИКУЛЯРНЫЙ, ГЕПАТОКАНАЛИКУЛЯРНЫЙ И ДУКТУЛЯРНЫЙ ХОЛЕСТАЗ**
- ◆ **СТЕАТОГЕПАТИТ**
- ◆ **ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ**
- ◆ **ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ГЕПАТИТ**
- ◆ **ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ**
- ◆ **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**
- ◆ **ВАСКУЛЯРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ**
- ◆ **ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ**

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

- 1. НЕМЕДЛЕННАЯ ОТМЕНА ПРЕПАРАТА, ВЫЗВАВШЕГО ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ** за исключением тех, которые нужны по жизненным показаниям.
- 2. ПРОВЕДЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕДУЩЕГО МЕХАНИЗМА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**
 - В качестве патогенетической терапии используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания.
 - Патологические процессы в печени, при которых используются гепатопротекторы: некрозы гепатоцитов, жировая инфильтрация гепатоцитов, холестаза интра – и экстралобулярный, фиброз.
 - Основные гепатопротекторы, используемые в лечении ЛПП: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов: α -липоевая кислота, адеметионин. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикостероиды.

Патогенетическая терапия ЛПП

Ведущий патогенетический механизм	Отличительные признаки	Лечение
Острые и хронические гепатиты низкой и умеренной степени активности		
Усиление ПОЛ, истощение детоксицирующих субстанций в гепатоците	Повышение сывороточных АЛТ, АСТ, ГГТП Нормальный уровень ЩФ, гаммаглобулинов	Эссенциале 2 капс 2 раза в день 2 мес или Легалон 140 мг 2 раза в день 2месяца или УДХК 10 мг/кг/сутки (1 капс 2-4 раза в день 2 -3 месяца). Все - в сочетании с Гептралом 400 – 800 мг № 5-10 инъекций

Патогенетическая терапия ЛПП

Ведущий патогенетический механизм	Отличительные признаки	Лечение
Острые и хронические гепатиты низкой и умеренной степени активности		
Усиление ПОЛ, истощение детоксицирующих субстанций в гепатоците	Повышение сывороточных АЛТ, АСТ, ГГТП Нормальный уровень ЩФ, гаммаглобулинов	Эссенциале 2 капс 2 раза в день 2 мес или Легалон 140 мг 2 раза в день 2месяца или УДХК 10 мг/кг/сутки (1 капс 2-4 раза в день 2 -3 месяца). Все - в сочетании с Гептралом 400 – 800 мг № 5-10 инъекций

Патогенетическая терапия ЛПП

Ведущий патогенетически й механизм	Отличительные признаки	Лечение
Острые и хронические гепатиты высокой степени активности		
1. Включение аутоиммунных механизмов (образование иммунных комплексов фиксированных на гепатоцитах) 2. Обусловленные повышением уровня ПОЛ	1. Увеличение АЛТ, АСТ, общего и конъюгированного билирубина, ГГТП (не обязательно), γ-глобулинов в 1,5 и более раз 2. Увеличение АЛТ, АСТ в 10 и более раз или общего и конъюгированного билирубина с3-х и более кратным повышением АЛТ	Преднизолон 1 неделя – 20 -30 мг/сут. 2 неделя – 15 – 20 мг/сут. 3 неделя – 10 мг/сут. 4 неделя – 5 мг/сут + Урсодеоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан, урдокса) 250 – 500 мг 2 раза в день

Патогенетическая терапия ЛПП

Ведущий патогенетический механизм	Отличительные признаки	Лечение
Стеатоз, стеатогепатит		
Блокада синтеза транспортных белков, участвующих в выведение липидов из гепатоцитов Блокада ферментов и коферментов, участвующих в образовании ЛОНП	Гепатомегалия Функциональные пробы при стеатозе нормальные при стеатогепатите – повышены АЛТ, АСТ	Белковая диета: 1 г/кг м. т. Парентеральное введение витаминов: В12 - 500-600 мкг/сут.; В1 и В6 – по 2 мл. через день в течении 10 дней, далее - индивидуальные дозы. 1. При активности без признаков холестаза -Эссенциальные фосфолипиды или легалон или УДХК 10 мг/кг/сутки 3 и более месяцев 3. При активности и повышении уровня ГГТП Гептрал 400 – 800 мг /сутки с последующим переходом на оральный прием 400 мг 2 раза в день 2 мес

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ (продолжение)

ВЕДУЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ	ЛЕЧЕНИЕ
Холестазы.		
<p>Паренхиматозно-каналкулярный холестаз</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение текучести базолатеральной и/или каналкулярной мембраны гепатоцитов • Ингибирование Na⁺K⁺АТФазы и др. мембранных переносчиков • Нарушение целостности канальцев 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожный зуд не выражен • Повышение уровня , ГГТП, АлАТ, АсАТ и не всегда общего и конъюгированного билирубина, незначительное повышение ЩФ (<2N) 	<ul style="list-style-type: none"> • Урсодезоксихолиевая кислота 15 мг/кг в сутки или • Гептрал 400-800 мг в сутки в/в 10 дней, затем 400 мг 2 раза в день до нормализации биохимических показателей
<p>Дуктулярный холестаз</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости • Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожный зуд выражен • Существенное увеличение ЩФ (>2N) и ГГТП 	<ul style="list-style-type: none"> • Урсодезоксихолиевая кислота 15 -30 мг/кг в сутки до разрешения холестаза

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ (продолжение)

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА	ЛЕЧЕНИЕ
4. Васкулярные поражения печени.	4. Основной метод лечения – отмена лекарственного препарата
5. Доброкачественные опухоли печени.	5. Патогенетическая терапия не разработана
6. Фиброз печени.	6. Эссенциале 2 капс. 2 раза в день 3 и более месяцев, в ряде случаев в сочетании или чередование с легалоном 140 мг 2- 3 раза в день 3 месяца

Статины и печень

При назначении статинов выделяют 3 группы пациентов:

- Пациенты с отсутствием патологии печени
- Пациенты с нарушенными функциональными пробами печени (повышенным уровнем АЛТ и АСТ)
- В процессе терапии статинами выделяют 3 группы пациентов:
 - Отвечающие на терапевтические дозы статинов без побочных эффектов
 - Не отвечающие на максимальные дозы статинов
 - Развитие лекарственных поражений печени с повышением уровня АЛТ, АСТ а) до 2 норм, б) свыше 2-3 норм, ± нарушение других показателей

Статины и печень

- Пациентам высокого и очень высокого риска развития ССЗ с исходно нарушенными функциональными пробами печени (повышенным уровнем АЛТ и АСТ), не отвечающих на максимальные дозы статинов и у которых развились лекарственные поражения печени с повышением уровня АЛТ, АСТ до 2 норм, рекомендована комбинированная гиполипидемическая терапия с гепатопротекторами, в том числе УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ кислотой (УРСОСАН) 500–750 мг в сутки, позволяющая достичь большего гиполипидемического эффекта при хорошей переносимости лечения.
- При повышении уровня АЛТ и/или АСТ свыше 3 норм и/или развитие холестаза лечение прекратить

КОМБИНАЦИЯ УДХК СО СТАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ (1)

[Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]

Author/s: Cabezas Gelabert, R (R);

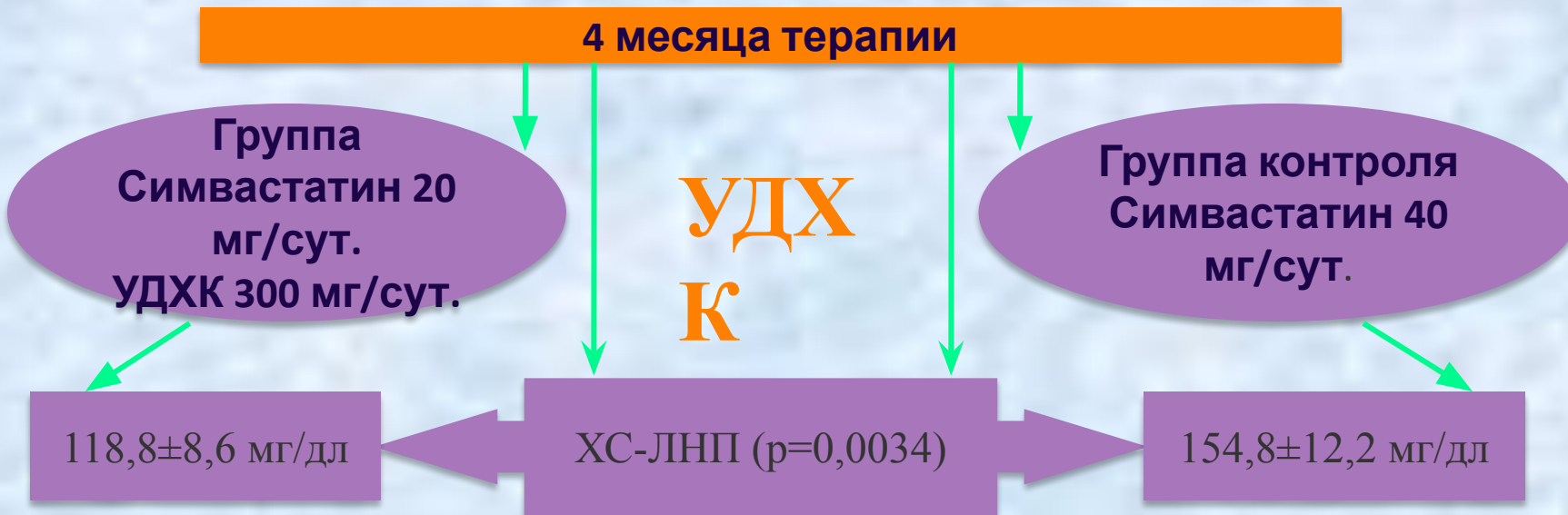
Revista clinica espanola (Rev Clin Esp), published in Spain. (Language: spa)

Reference: 2004-Dec; vol 204 (issue 12) : pp 632-5



Пациенты с гиперхолестеринемией, не ответившие на терапию статинами

4 месяца терапии



Gabezas G., 2004 г

Патогенез НПВП – ассоциированных поражений слизистой оболочки желудка

Токсические эффекты НПВП на слизистую оболочку могут быть сгруппированные в 2 категории:

- 1. Независимые (первая фаза действия) от ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), участвующего в синтезе простагландинов, которые включаются с приема первой дозы препарата. В первую фазу, продолжающуюся в среднем до 2 недель, НПВП оказывают местно-раздражающее действие: проникают через мембрану эпителиальных клеток в цитоплазму, где накапливаются в очень высокой концентрации, вызывая локальные токсические эффекты. Возникают подслизистые гемorragии и эрозии, которые в условиях ацидопептической агрессии трансформируются в язвы.
- Токсические эффекты уменьшаются при использовании препаратов в энтеросолюбильной оболочке, а также при парентеральном и ректальном введении

Патогенез НПВП – ассоциированных язв (продолжение)

- **2. Зависимые (вторая фаза) от ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) Включаются через 10 – 14 дней от начала приема препарата. При использовании НПВП сроком более 3 месяцев в том числе в энтеросолюбильной оболочке, а также при парентеральном и ректальном введении, резко возрастает риск нарушений простагландинзависимых механизмов защиты СО желудка от ацидопептической агрессии с образованием эрозий и язв. Использование селективных НПВП, ингибирующих преимущественно ЦОГ-2, оказывают на СО желудка менее токсический эффект.**

Стрессовые язвы

- **Стрессовые язвы - это группа язв с различной этиологией и патогенезом, которые развиваются у тяжелых больных находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации медицинских учреждений.**
- **Эрозивно – язвенные поражения возникают у 40 – 100%, а клинически значимые кровотечения из них наблюдаются у 25 -30% больных, находящихся в критическом состоянии в течение первых часов пребывания в стационаре**

Патогенетические факторы развития стрессовых язв

Пусковым звеном в патогенезе развития стрессовых язв является артериальная гипотензия, приводящая к нарушению защитных свойств СОЖ, в условиях которого нормальный и даже сниженный уровень желудочной секреции существенно повышает свой агрессивный потенциал.

При падении АД с развитием шока в желудке появляются очаговые зоны ишемии с последующими геморрагическими высипаниями и изъязвлениями. Эти изменения связаны с повреждением сосудов в результате повышенного влияния симпатической нервной системы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – золотой стандарт в ведении кислотозависимых заболеваний.

Терапевтические эффекты:

- **КУПИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- **ОБЕСПЕЧЕНИЕ РУБЦЕВАНИЯ ЯЗВ И ЭРОЗИЙ ЗА СЧЕТ ПОДАВЛЕНИЯ СЕКРЕЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И АКТИВНОСТИ ПЕПСИНА**
- **СНИЖЕНИЕ АГРЕССИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО РЕФЛЮКСАТА (ПРИ ГЭРБ)**

Ингибиторы протонной помпы

- **Лансопразол 30 мг**
- **Омепразол 20 мг**
- **Пантопразол 40 мг**
- **Рабепразол 20 мг**
- **Эзомепразол 20 мг**

Критерии выбора ИПП

Свойства, которые учитываются при выборе ИПП, являются:

1. **Высокая и стабильная биодоступность, которая способствует достижению максимального кислотосупрессивного эффекта, начиная с первой принятой дозы препарата**
2. **Постоянная линейная предсказуемая фармакокинетика, что позволяет поддерживать максимальный уровень депрессии кислотной продукции в течение всего времени приема препарата**
3. **Низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие кумулятивного эффекта при длительном применении**
4. **Наличие лекарственной формы препарата для парентерального введения.**

Преимущества пантопразола (Контролока) в ведении кислотозависимых заболеваний

- **Контролок (пантопразол) обладает высокой биодоступностью (77 %), начиная с первой дозы**
- **Только Контролок обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой (максимальный антисекреторный эффект достигается с первым приемом препарата и сохраняется на протяжении всего срока терапии омепразол 20 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 20 мг- максимальный антисекреторный эффект достигается к 7 дню терапии)**
- **Контролок длительно (более 12 часов после введения 40 мг) подавляет образование соляной кислоты, что при двукратном введении дает возможность добиться блокады ее секреции на протяжении суток**
- **Отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами**
- **Наличие парентеральной формы введения**

Эрозивно-язвенные поражения СО желудка, обусловленные приемом НПВП

- **Терапия:**
- **Контролок 40 мг 2 раза в сутки в течение месяца (до заживления язв и эрозий)**

Показания для профилактической терапии НПВП-ассоциированных гастропатий при использовании антиагрегантной терапии

- **Язвенная болезнь в анамнезе**
- **Использование двух антиагрегантов в комбинации с антикоагулянтами**
- **Наличие более одного из следующих факторов риска:**
 - Возраст 60 лет и более**
 - Прием глюкокортикостероидов**
 - Неязвенная диспепсия или ГЭРБ**

Профилактическая терапия

Контролок 20 мг 1 раз в день за 30 мин до завтрака на период приема антиагрегантов и антикоагулянтов

Схема профилактики и терапии стрессовых язв

ИПП - Пантопразол (Контролок) 40 мг внутривенно каждые 12 часов в среднем 3 суток.

После перевода больного на энтеральное питание Контролок назначается 40 мг каждые 12 часов за 0,5 часа до завтрака и ужина per os:

- 1) при отсутствии в анамнезе кислотозависимого заболевания до полной стабилизации гемодинамических показателей (в среднем 1 - 2 недели)**
- 2) при наличии – 4 недели и более**

При этом чрезвычайно важно продолжить энтеральную терапию также контролоком, который использовался внутривенно для профилактики желудочного кровотечения (с учетом его преимуществ)