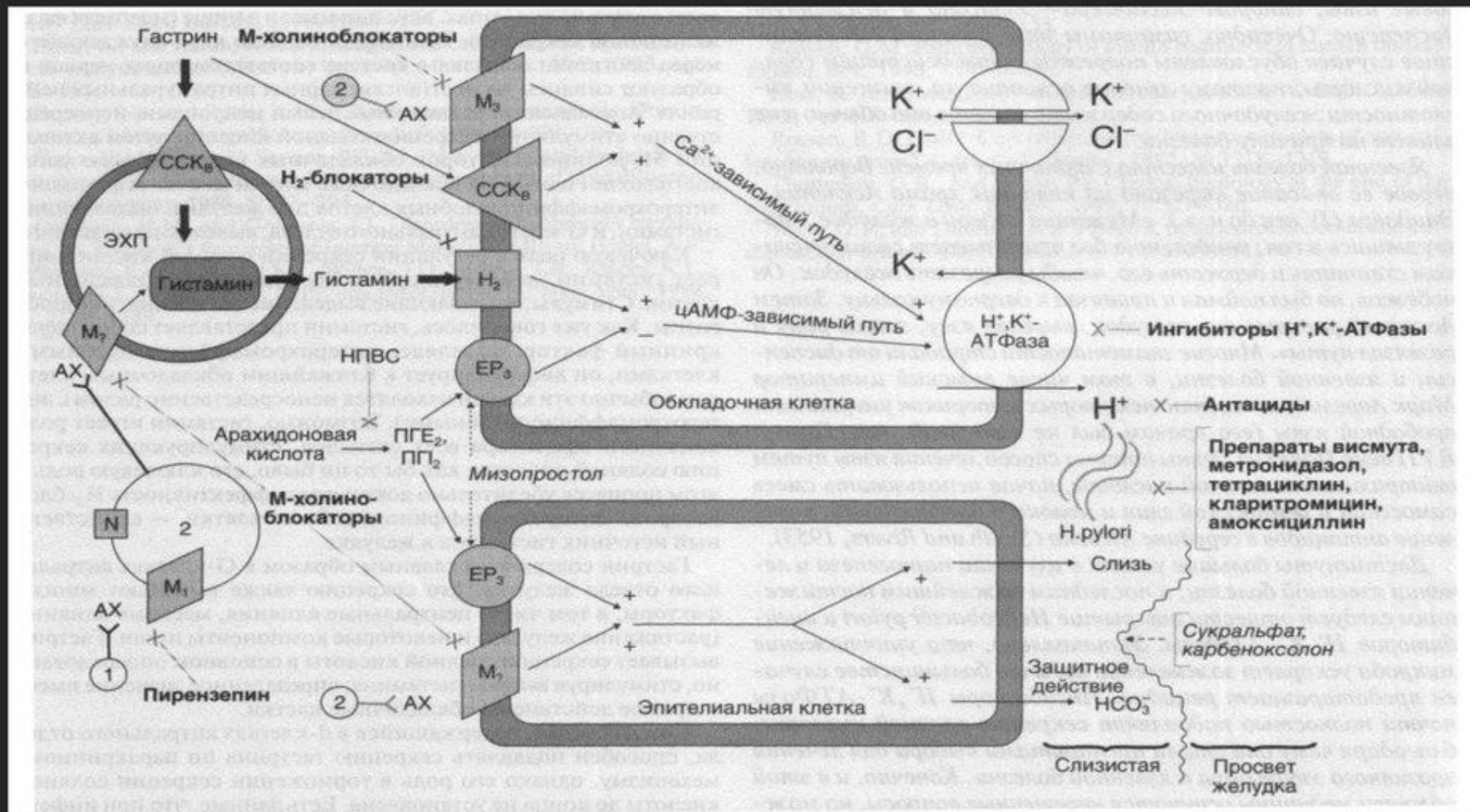


Средства, применяемые при нарушениях функции желудка

Физиология и фармакология желудочной секреции.

(по Goodman и Gillmann, Pharmacological basics of therapeutics, 2006)



Представлены взаимоотношения между энтерохромаффиноподобными клетками, выделяющими гистамин, обкладочными клетками, образующими соляную кислоту, и эпителием, который вырабатывает слизь и ионы бикарбоната, обеспечивая защиту слизистой. Черными стрелками обозначены стимулирующие (+) и тормозные (-) регуляторные влияния; пунктирными стрелками — действие препаратов, имитирующее или усиливающее физиологические эффекты; серыми линиями с крестиками — блокирующее действие препаратов.

1 — преганглионарные парасимпатические нейроны, 2 — постганглионарные парасимпатические нейроны. АХ — ацетилхолин, PGE_2 — простагландин E_2 , PGI_2 — простациклин, ЭХП — энтерохромаффиноподобная клетка, CK_{B} — рецепторы гастрина (холецистокининовые CK_{B} -рецепторы), EP_3 — EP_3 -рецепторы, Н — гистаминовые рецепторы, М — М-холинорецепторы, N — N-холинорецепторы.

Нервная и гуморальная регуляция секреции желудочного сока



Средства, усиливающие секрецию желудка. Заместительная терапия.

- * Диагностические средства: гастрин (пентагастрин), гистамин, экстрактивные вещества.
- * Лечебные средства: углекислые минеральные воды
- * Заместительная терапия: натуральный или искусственный желудочный сок, пепсин, кислота хлористоводородная разведенная.

Антисекреторные средства

- ЛС, угнетающие секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка.
- * Блокаторы H₂-рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин.
- * Блокаторы «протоновой помпы» (H⁺, K⁺ -зависимая АТФаза): омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол.
- * М-холиноблокаторы:
 - неселективные М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин);
 - Селективные М₁-холиноблокаторы (пирензепин).

Блокаторы H₂-рецепторов

- * Снижают базальную (днем, в покое, вне приема пищи) секрецию соляной кислоты;
- * уменьшают выделение кислоты в ночное время;
- * тормозят выработку пепсина, блокируют влияние гистамина, выделяемого энтерохромаффинными клетками.

Гистаминовые H₂-рецепторы и их блокаторы

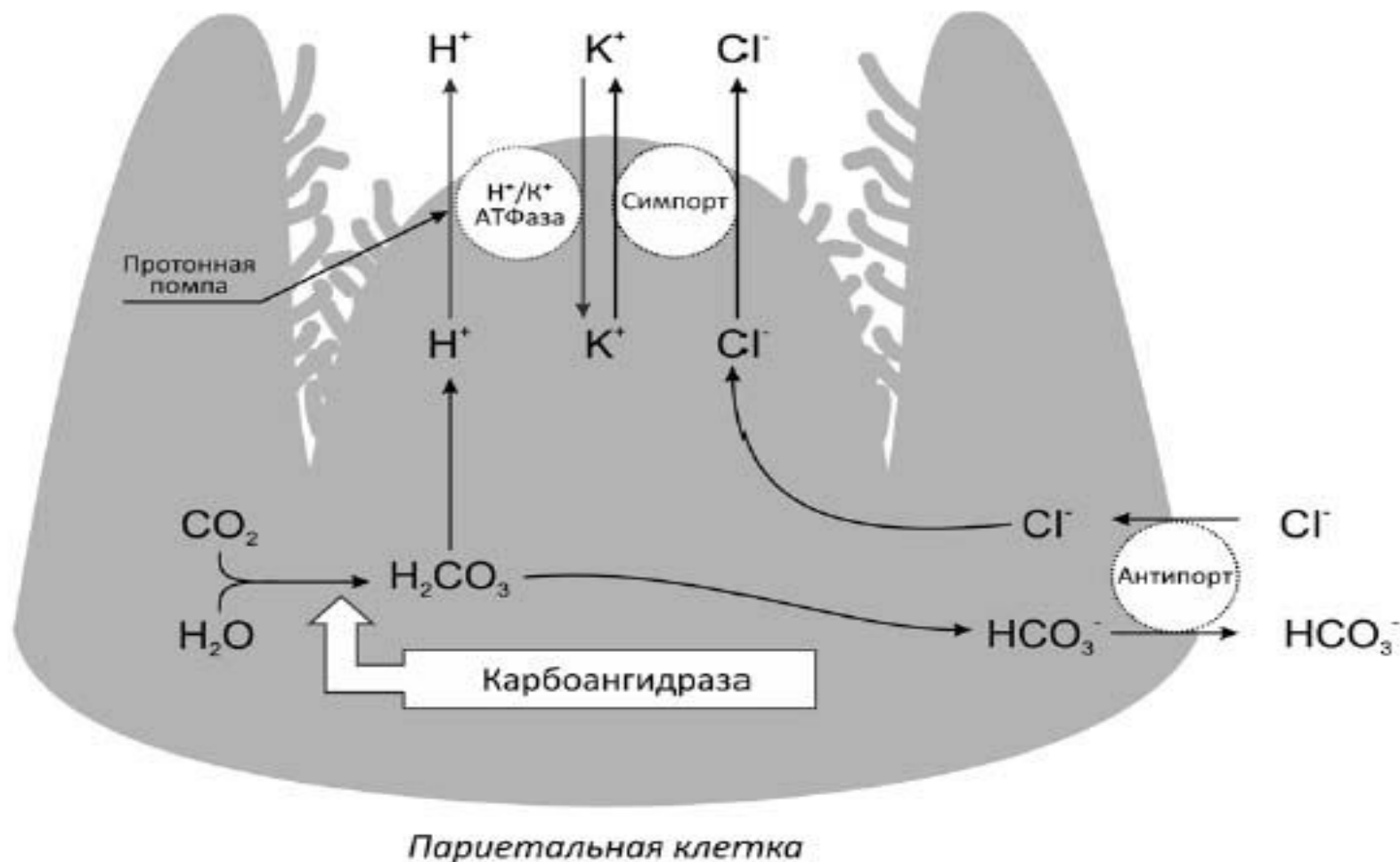
Подтип гистаминовых рецепторов	Эффекты, связанные с возбуждением гистаминовых H ₂ -рецепторов		Блокаторы гистаминовых H ₂ -рецепторов
	Локализация рецепторов	Эффект	
H ₂	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка	Повышение секреторной активности	Циметидин Ранитидин Фамотидин Низатидин
	Сердце	Повышение частоты сокращений, положительный инотропный эффект	
	Гладкие мышцы артериальных сосудов	Снижение тонуса	
	Миометрий	Угнетение сократительной активности	
	Нейроны ЦНС	Разные эффекты	
	Тучные клетки	Угнетение дегрануляции	
	Базофильные лейкоциты	То же	
	Нейтрофильные лейкоциты	Снижение хемотаксиса, угнетение высвобождение лизосомальных ферментов	
	Т-лимфоциты	Снижение цитотоксической активности, понижение продукции фактора, угнетающего миграцию макрофагов	
	Жировая ткань	Повышение высвобождения жирных кислот	

Сравнительная оценка ряда блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов

Препарат	Относительная активность	Длительность действия, ч	Блокирование андрогенных рецепторов	Ингибирование микросомальных ферментов печени
циметидин	1	6	+	+
ранитидин	5-10	8	-	<u>±</u>
фамотидин	33	12	-	-
низатидин	5-10	8	-	-

Рисунок 1

Секреция соляной кислоты париетальной клеткой желудка. Основные транспортные системы, роль H^+/K^+ -АТФазы [4]



Ингибиторы H^+,K^+ - АТФазы

- * Антисекреторные препараты, угнетающие функцию протонного насоса париетальных клеток желудка. Используемые в настоящее время препараты, ингибируют фермент H^+,K^+ -зависимую АТФазу необратимо, секреция кислоты восстанавливается лишь после синтеза фермента de nova. Эта группа препаратов угнетает секрецию соляной кислоты наиболее эффективно.

Фармакокинетика ингибиторов протонового насоса

Препарат	Биодоступность, %	Tmax, ч	Связывание с белками плазмы, %	T _{1/2} ,ч	Количество приемов в сутки
Омепразол	50-55	1	95-96	Около 1	1-2
Пантопразол	Около 77	2-2,5	Около 98	Около 1	1-2
Лансопразол	70-90	1-1,5	Около 97	0,6-1,4	1-2

Характеристика ингибиторов протонного насоса

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Омепразол	Необратимо ингибирует мембранную H^+,K^+ -АТФазу. Обладает высокой избирательностью в отношении париетальных клеток. Эффективно подавляет базальную и вызванную любым раздражителем секрецию соляной кислоты. Снижает общий объем желудочной секреции и угнетает выделение пепсиногена. Гастропротективная активность.	Является пролекарством. В кислой среде превращается в активный метаболит сульфенамид. Превращение происходит быстро в течение 2-4 мин.	Язвенная болезнь желудка и 12ПК, язвенный пептический эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона.	Гиперчувствительность к препарату. Дети до 2 лет и менее 20 кг (для лечения ГЭРБ) и дети до 4 лет (при лечении ЯБ 12ПК, вызванной <i>H.pylori</i>).	Диарея, тошнота, кишечные колики, слабость, головная боль. Компенсаторная гипергастринемия. Активация цитохрома P450. Возможность развития атрофии слизистой оболочки желудка.

М-холиноблокаторы

-уменьшают влияние парасимпатической системы на париетальные клетки слизистой оболочки желудка и энтерохромаффиноподобные клетки, регулирующие активность париетальных клеток. В связи с этим М-холиноблокаторы снижают секрецию соляной кислоты.

Пирензепин (гастроцепин)

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Пирензепин	Избирательно блокирует М1-холинорецепторы энтерохромаффинных (гистамин) и G-клеток (гастрин), расположенных в стенке желудка. Таким образом, блокада М1-рецепторов приводит к угнетению соляной кислоты. Угнетает базальную и вызванную специфическими раздражителями секрецию HCl и пепсиногена. Вызывает также снижение высвобождения гастрина в ответ на пищевое раздражение. Повышает устойчивость клеток слизистой оболочки желудка к повреждению. Незначительно снижает секрецию слюнных желез.	Из ЖКТ всасывается не полностью (1/2-1/3 дозы). Вещество в незначительной степени метаболизируется. Через ГЭБ и плаценту не проходит. Выделяется почками, а также желчью в неизменном виде.	Язвенная болезнь желудка и 12ПК (лечение и профилактика); хронический гиперацидный рефлюкс-эзофагит; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, в т.ч. вызванные противоревматическим и противовоспалительными ЛС; стрессовые язвы ЖКТ; синдром Золлингера-Эллисона; кровотечение из эрозий и изъязвлений в верхних отделах ЖКТ.	Гиперчувствительность.	Сухость во рту, парез аккомодации, диарея, аллергические реакции.

Гастропротекторы (цитопротекторы)

- * - группа препаратов, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и в той или иной степени препятствующие повреждающему воздействию на нее химических и физических факторов (кислот, щелочей, ферментов и др.)
- * Цель применения: сохранение структуры и основных функций слизистой оболочки и ее компонентов (особенно эндотелия сосудов).
- * Показания к применению: ЯБЖ и 12ПК.

Классификация гастропротекторов

1. Препараты, создающие механическую защиту слизистой оболочки (язвенной поверхности):
сукральфат, висмута трикалия дицитрат.
2. Препараты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов:
карбеноксолон, мизопростол.

Характеристики гастропротективных средств

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные реакции
Сукральфат (антепсин)	Основная алюминиевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной слизистой оболочки сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии и язвы. Снижает активность пепсина, адсорбирует забрасываемые в желудок желчные кислоты. Обладает локальным антацидным действием.	Препарат не оказывает резорбтивного действия, выводится из организма в неизменном виде	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение), повреждение слизистой оболочки ЖКТ, обусловленное стрессом или приемом НПВС (профилактика и лечение), гиперацидный гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.	Гиперчувствительность, дисфагия или непроходимость ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, тяжелая почечная недостаточность, детский возраст (до 4 лет).	Тошнота, запор, сухость во рту.

Характеристики гастропротективных средств

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Висмута трикалия дицитрат (де-нол)	Коллоидная суспензия под влиянием HCl образует белый осадок, обладающий высоким сродством с гликопротеинами слизистой оболочки, особенно некротических тканей язвенной поверхности. В результате язва покрывается защитным белым слоем полимер-гликопротеинового комплекса. Стимулирует образование ПГ E ₂ , увеличивает выработку защитной слизи. Угнетает развитие <i>H.pylori</i>	препарат практически не всасывается из ЖКТ. Выводится преимущественно с калом. Незначительное количество висмута, поступившее в плазму, выводится из организма почками.	язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, в т.ч. ассоциированная с <i>Helicobacter pylori</i> ; хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в т.ч. ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> ; синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ.	индивидуальная непереносимость препарата; выраженное нарушение функции почек; беременность; период грудного вскармливания.	тошноты, рвоты, появление более частого стула, запоров. кожная сыпь, зуд кожи. При длительном применении в высоких дозах — энцефалопатия, связанная с накоплением висмута в ЦНС.

Карбеноксолон

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Карбеноксолон (биогастрон)	Стимуляция секреции слизи, увеличением содержания в них сиаловых кислот, нарушение обратной диффузии ионов водорода, повышение регенеративной способности слизистой оболочки ЖКТ. Препарат ингибирует ферменты, принимающие участие в инактивации ПГ. Угнетает активацию пепсиногена и перехода его в пепсин.	Всасывается препарат из желудка. 90% связывается с белками плазмы. Подвергается кишечной печеночной рециркуляции. Выделяется в основном кишечником. Более благоприятный эффект при ЯБЖ.	ЯБЖ и 12ПК	-сердечная недостаточность - Беременность - Деский возраст (до 14 лет)	Связаны с тем, что препарат обладает минералокортикоидной активностью. - Задержка в организме воды и натрия. - Отеки - Гипертензия - Гипокалиемия

Мизопростол

Препарат	Механизм действия	Фармакокинетика	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Мизопростол	Синтетический аналог ПГ Е1. стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов и сурфактантоподобных ФЛ, а также увеличивает кровоток в стенке желудка.	После приема внутрь быстро и полно всасывается. Одновременный прием с пищей снижает биодоступность. В стенках ЖКТ и печени подвергается биотрансформации и до фармакологического и активного диэстерифицированного метаболита — мизопростоловой кислоты. $T_{1/2}$ терминальный составляет 20–40 мин. 80% дозы выводится почками (64–73% в первые 24 ч) и с фекалиями (15%).	Профилактика и лечение эрозий и язв желудка и 12ПК у лиц, принимающих НПВС и препараты ГКС.	Беременность	Головная боль, тошнота, диарея

Антациды

-средства, нейтрализующие соляную кислоту в желудке.

- * Всасывающиеся антацидные средства: магния оксид, магния карбонат, натрия гидрокарбонат, кальция карбонат.
- * Невсасывающиеся антацидные средства: алгелдрат (алюминия гидроокись), алмагель, маалокс, магния трисиликат.

Сравнительная характеристика антацидных средств

Препарат	Антацидный эффект			Дополнительные эффекты	Образование в желудке CO ₂	Возможность развития системного алколоза	Побочные эффекты
	Выраженность	Скорость развития	Продолжительность				
Натрия гидрокарбонат	высокая	быстрая	кратковременная		+	+	Возможна задержка в тканях ионов натрия и воды (отеки)
Кальция карбонат осажденный (CaCO ₃)	высокая	быстрая	длительная		+	Возможен при приеме в больших дозах	Гиперкальциемия, гиперкальциурия. Возможно запирающее действие
Магния окись	высокая	медленная	длительная				Выраженное послабляющее действие. гипермагниемия
Магния трисиликат	умеренная	медленная	длительная	Адсорбирующее действие			Возможна гипермагниемия. Маловыраженное послабляющее действие.
Алюминия гидроокись	низкая	медленная	длительная	Адсорбирующее и вяжущее действие			Запирающее действие. Связывание в кишечнике фосфатов (гипофосфатемия).

