

Тема: «АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ
СРЕДСТВА. СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА»

Тихонова Евгения
Владимировна

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

- В структуре патологии пищеварительного тракта у детей гастродуоденальные заболевания составляют более 76%
- За последнее десятилетие частота ЯБ выросла в 2,5 раза

Этиология и патогенез ЯБ

- Алиментарные факторы
- Нервно-психические факторы
- Гормональные нарушения
- Вредные привычки
- Наследственная предрасположенность
- Сопутствующие заболевания
- Травмы слизистой оболочки

Продолжение

- Инфицированность *Helicobacter pylori* (С наличием этой инфекции ассоциируют 70-80% хронических гастритов)
- Лекарственные воздействия (НПВС, глюкокортикоиды)

Причины повреждения:

1. Инфекция *Helicobacter pylori*

2. Повышение факторов агрессии:

А.Повышенная кислотность. Б.Повышение уровня пепсина типа 1

3. Снижение факторов защиты:

А. Уменьшение толщины слизистого слоя. Б. Снижение уровня бикарбонатов. В. Снижение кровотока в слизистой оболочке.

4. Индуцирование НПВС эрозий слизистой оболочки

Инфекция *Helicobacter pylori*

Лечение

Эрадикация *H. pylori*

Первая линия

ИПП в стандартной дозе

Амоксициллин (500 мг 4р или 1000 мг 2р)

Кларитромицин (500 мг 2р) или

Джозамицин (1000 мг 2р)

В течение 10-14 дней

Первая линия

Квадротерапия

Висмута субцитрат *(де-нол) (480 мг)

2. ИПП в стандартной дозе

3. Тетрациклин (500 мг 4 раза)

4. Метронидазол (500 мг 3 раза)

В течение 10 дней

Вторая линия

Квадротерапия первой линии

или

1. ИПП в стандартной дозу
2. Амоксициллин (1000 мг 2 раза)
3. Левофлоксацин (500 мг 2 раза)

Повышенная кислотность

Стимуляция M_3 холинорецепторов, H_2 рецепторов и гастриновых рецепторов париетальных клеток желудка



Индукция H^+/K^+ - АТФ насоса, реализующего конечный этап секреции соляной кислоты



Повышение секреции соляной кислоты

Снижение кислотности достигается с помощью

1. Ингибиторов протонной помпы (PPI)
2. Гистамино₂-лигандов (H₂-лигандов)
3. M-холинорецепторных блокаторов
4. Антацидов
5. Простагландинов

Ингибиторы протонного насоса (PPI)

Механизм действия

PPI – неактивные пролекарства

↓ кислая среда

Сульфенамид

↓

Связывание SH групп H⁺/K⁺-АТФы

↓

Снижение базальной, ночной и индуцированной гистамином, гастрином, ацетилхолином секреции соляной кислоты

Ингибиторы протонового насоса (PPI)

Омепразол (омез, лозек, гастрозол)

Лансопразол (ланзап, ланзоптол)

Пантопразол (контролок)

Рабепразол (париет)

Эзомепразол (нексиум)

Эффекты PPI

1. Снижение базальной, ночной и индуцированной гистамином, гастрином, ацетилхолином секреции соляной кислоты.
2. Бактериостатическое действие на *H. Pylori*.
3. Снижение активности ферментов P 450 (кроме пантопразола).
4. Повышение уровня гастрина (риск развития гиперплазии).

PPi

PPi назначают 1-2 раза в сутки внутривенно или внутрь перед завтраком. Продолжительность действия обусловлена необратимым ингибированием H^+/K^+ - АТФы.

Рабепразол действует более коротковременно, так как его действие на насос частично обратимо.

Взаимодействие

Целесообразна комбинация с антацидами и препаратами, вызывающими эрадикацию *H. Pylori*.

Нецелесообразно сочетание с варфарином, диазепамом, дифенином, так как PPI ингибируют их метаболизм .

Гистамино₂-литики

Три поколения H₂-литиков

1-е поколение

Циметидин (гистодил, тагамет, бекломет)

Назначаются 4 раза в сутки.

2-е поколение

Ранитидин (зантак, гертокалм, ранисам)

Назначаются 2 раза в сутки.

3-е поколение

Фамотидин (гастер, ульфамид, гастросидин), низатидин (аксид, низакс), роксатидин.

Назначаются 1 раз в сутки перед сном.

Фармакодинамика H₂- ЛИТИКОВ

Блок H₂-рецепторов париетальных клеток снижает секрецию соляной кислоты, вызванной гистамином. Эффект ниже, чем у PPI, так как не снижается секреция соляной кислоты, вызванная гастрином и ацетилхолином.

Побочные эффекты H₂- ЛИТИКОВ:

1. Повышение синтеза гистамина и ухудшение состояний больных с аллергическими заболеваниями.
2. В больших дозах могут вызвать коллапс, брадикардию, аритмии.
- 3 Провокация канцерогенеза при длительном использовании.
3. Циметидин снижает активность ферментов P 450.

Взаимодействие

Нецелесообразны комбинации с антацидами и лекарствами, биотрансформирующимися в печени.

Целесообразна комбинация с М-холиноблокаторами.

M-холиноблокаторы

Пирензепин (гастроцепин)

Телензепин

Фармакодинамика

Блок M_1 рецепторов нервной системы кишечника и в меньшей степени M_3 рецепторов париетальных клеток снижает базальную и ночную секрецию соляной кислоты.

Высокая частота возникновения антихолинергических эффектов (сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия) ограничивают их клиническое использование.

Антациды

1 . Всасывающиеся антациды:

Быстрое развитие эффекта, системное действие

1.Натрия гидрокарбонат

Растяжение желудка углекислым газом, синдром «отдачи», запор,
алкалоз

2.Кальция карбонат

Растяжение желудка углекислым газом, синдром «отдачи», запор
гиперкальциемия

3.Магния оксид и гидроксид

Послабляющее действие, сонливость

4. Ренни содержит кальций и магний

•

•

2. Невсасывающиеся антациды

Медленное развитие эффекта, отсутствие системных эффектов и реакции «рикошета»

Гель алюминия гидроокись

Антацидное, обволакивающее,
Адсорбирующее

Цитозащитное

Запоры

Альмагель

Состав:

алюминия гидроксид

магния оксид

Сорбит

Эффекты:

Антацидное, обволакивающее

Адсорбирующее

Цитозащитное

Послабляющее действие

Альмагель А

Состав:

алюминия гидроокись

магния окись

Сорбит

Анестезин

Эффекты:

Антацидное, обволакивающее, адсорбирующее

Цитозащитное

Послабляющее действие

Местноанестезирующее действие

Фосфалюгель

Состав:

Алюминия фосфат

Пектин

Агар агар

Эффекты:

Буферно-антацидное действие

Образование защитного слоя

Связывание инфекционных агентов

Гастал, маалокс, тальцид

Состав:

Алюминия и магния гидроксид

Эффекты:

Антацидное

Обволакивающее

Адсорбирующее

Послабляющее

Альгинаты

Гевискон

Гевискон форте

Являются полисахаридами 1-гулууроновой
кислоты.

Препятствуют рефлюксу, регенирируют
слизистую оболочку, являются
прокинетиками.

Снижение уровня факторов защиты

Для лечения применяют группу
гастропротекторов:

1. Простагландины (мизопростол)
2. Сукралфат
3. Висмута субцитрат *(де-нол)

Мизопростол

Фармакодинамика: является синтетическим аналогом ПГЕ₂.

1. Повышает секрецию слизи.
2. Повышает уровень бикарбонатов.
3. Улучшает кровоток в слизистой оболочке.
4. Снижает секрецию соляной кислоты.
5. Предупреждение развития язвы, индуцированной ингибиторами ЦОГ 1.

Мизопростол

Назначают внутрь во время еды 3-4 раза в сутки.

Высокая частота развития абдоминальных спазмов, сокращений матки ограничивает клиническое применение.

Сукралфат

Алюминивая соль сульфированных дисахаридов

Фармакодинамика

1. Полимеризуется в кислой среде и образует защитную пленку.
2. Повышает толщину слизистого слоя.
3. Повышает уровня бикарбонатов.
4. Увеличивает кровоток в слизистой оболочке.
5. Снижает уровень пепсина.
6. Обладает слабым противорецидивным действием.

Назначается 4 раза в день до еды и на ночь.

Вызывает запор.

Висмута субцитрат *(де-нол)

Фармакодинамика

1. В кислой среде связывается с протеином и образует защитную пленку на дне язвы.
2. Повышает секрецию слизи, уровень бикарбонатов, простагландинов.
3. Активен в отношении *Helicobacter pylori*.
Применяется в комбинациях для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Назначается внутрь 4 раза в сутки.

При нарушении функций почек может вызвать энцефалопатию.

Индукцирование НПВС эрозии слизистой оболочки

Замена НПВС ЦОГ 2 ингибиторами или
НПВС с низкоэрозивным потенциалом
с аналогами простагландинов,
назначение PPI.

Какие препараты для лечения язвенной болезни действуют только в кислой среде?

1.

2.

3.

Зачем это должен знать врач?

Заболевания кишечника

- Среди заболеваний кишечника у детей преобладают функциональные расстройства. Воспалительные заболевания кишечника у детей встречаются реже.

Средства, повышающие тонус и моторику желудочно-кишечного тракта

1. Ингибиторы холинэстеразы:

Неостигмин (прозерин), галантамин

2. Блокаторы дофаминовых рецепторов и ингибиторы холинэстеразы (прокинетики)

итоприд (ганатон)

Метоклопрамид (церукал)

Домперидон (мотилиум, мотилак)

Тримебутин (тримедат)

Показания к применению прокинетиков

1. Рвота, икота.
2. ГЭФР, срыгивание у грудных детей, пилороспазм
3. Атония желудка, кишечника, метеоризм.
4. Язвенная болезнь
5. Проведение рентгеноконтрастных исследований желудочно-кишечного тракта
6. Новорожденным с низкой массой тела

Метоклопрамид (церукал)

Фармакодинамика

1. Является дофаминолитиком.
2. Оказывает не прямое холиномиметическое действие.
3. Противорвотное, противотошнотное действия.
4. Устраняет желудочно-пищеводный рефлюкс.
5. Повышает сокращения желудка, кишечника.

Побочные эффекты метоклопрамида

1. Проникает через ГЭБ и может вызвать гиперкинезию, головокружение, экстрапирамидные нарушения.
2. Гинекомастия, галакторея.
3. Запор, диарея, редко сухость во рту.

Средства, снижающие тонус и моторику желудочно-кишечного тракта

1. М-холиноблокаторы - Гиасцина бутилбромид (бускопан), платифиллин
2. Ингибиторы фосфодиэстеразы - Дротаверин (но-шпа), Папаверин
3. Блокаторы кальциевых каналов – Отилония бромид (Спазмомен), Пинаверия бромид (дицетел).
4. Блокаторы натриевых каналов – Мебеверин (Дюспаталин)

Показания к применению спазмолитиков

1. Спазмы органов желудочно-кишечного тракта.
2. Синдром раздраженной толстой кишки.

Пинаверия бромид

Механизм действия:

1. Прямое миотропное действие.
2. М-холиноблокирующее действие.
3. Блок кальциевых каналов в клетках гладких мышц кишечника и желчных путей.

Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- это обратный ток (рефлюкс) содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод, приводящий к эзофагиту, эрозивному эзофагиту. У детей проявлениями ГЭРБ могут быть респираторные нарушения. Синдром внезапной смерти.

Для лечения ГЭФБ применяют

- 1. PPI и H₂-лители снижают секрецию соляной кислоты
- 2. Антациды нейтрализуют кислоту
- 3. Альгинаты образуют слой на содержимом желудка и препятствуют рефлюксу.
- 4. Прокинетики повышают тонус нижнего сфинктера пищевода и ускоряют опорожнение желудка

Диарея

Причины:

1. Хронические воспалительные заболевания.
2. Инфекционные агенты.
3. Лекарственная.
4. Психологические факторы.

Антидиарейные средства

1. Регидратирующие солевые растворы (регидрон, гастролит).
2. Противοинфекционные средства.
3. Пробиотики (Бион 3, Линекс).
4. Энтеросорбенты (Смекта, неосмектин, активированный уголь, энтеросгель, полифепан).
5. Опиатоподобные средства Лоперамид (имодиум)

Лоперамид (имодиум)

Фармакодинамика:

1. Стимулирует опиатные рецепторы в слизистой оболочке кишечника и тормозит процессы секреции в криптах, стимулирует процессы всасывания в тонкой кишке.
2. Снижает объем кишечного содержимого и перистальтику.

Побочные эффекты лоперамида

Запор, тошнота, головокружение, у детей до трех лет может вызвать сонливость и угнетение дыхания. Антагонист налоксон.

Запор

Причины запора:

1. Органические.
2. Функциональные (психогенные, алиментарные, гиподинамические, лекарственные).

Лечение хронического запора

1. Коррекция диеты, образа жизни.
2. Отмена лекарств, вызывающих запор.
3. Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящих к запору.
4. Назначение осмотических слабительных средств (лактолоза, макрогол).
5. При спастическом запоре назначение спазмолитиков.

Требования к слабительным:

1. Способность восстанавливать ритм дефекации.
2. Отсутствие всасывания в желудочно-кишечном тракте.
3. Отсутствие побочных эффектов: раздражения слизистой оболочки, нарушения пищеварения, болей в животе, диареи.

Классификация слабительных

1. Раздражающие (сенна, крушина, бисакодил, касторовое масло, пикосульфат натрия).
2. Осмотические (лактолоза, Макрогол 4000 (форлакс), сульфат магния, сульфат натрия).
3. Объемные (мукофальк, отруби).

Лактулоза

Синтетическая клетчатка

Фармакодинамика:

1. Повышает осмотическое давление в толстом кишечнике.
2. Повышение объема кишечного содержимого и перистальтики.
3. Снижение роста и размножения болезнетворных микробов и повышение их выведения.
4. Нормализует циркадионные ритмы дефекации.

Назначают внутрь 1 раз в сутки во время еды. Детям до 3-х лет 5 мл, 3-4 года 5-10 мл, 7-14 лет 10 мл, взрослым 10-25 мл.

Не имеет противопоказаний.

Показания к применению лактолозы

1. Запор
2. Дисбактериоз кишечника
3. Печеночная энцефалопатия

Магния и натрия сульфаты

Повышают осмотическое давление в тонком кишечнике и снижают всасывание воды. Повышается объем кишечного содержимого и перистальтика.

Эффект развивается через 4-6 часов. Используют натрия сульфат для получения сильного однократного эффекта у детей с острыми отравлениями, вместе с противоглистными средствами. Магния сульфат используют реже. Так как всосавшийся магний может угнетать деятельность сердца.

Макрогол 4000

Форлакс

1 пакетик 10 г макрогола 4000
(полиэтиленгликоля)

Линейный полимер, удерживающий
посредством водородных связей
молекулы воды и увеличивающий объем
кишечного содержимого

Действие через 24-48 часов

Фортранс

Макрогол 4000

1 пакетик 64 г

Применяется для очистки кишечника
перед колоноскопией

Натрия пикосульфат

Гутталакс

Гидролизуется в кишечнике с образованием активной формы и возбуждает рецепторы кишечной стенки, стимулируя перистальтику.

Показания:

1. Атонический запор.
2. Подготовка к хирургическим операциям.
3. Инструментальные и рентгенологические исследования.

Начальная доза натрия пикосульфата

10 капель перед сном.

Действие через 10-12 часов.

Побочное действие:

Диарея, боли в животе, дегидратация,
нарушение водно-электролитного
баланса

Растения, содержащие антрагликозиды (корень и корневища ревеня, кора крушины, листья сенны)

Вызывают раздражение
интерорецепторов и повышают
сокращения толстого кишечника.

Эффект развивается через 8-10 часов.

Побочные эффекты:

Гипокалиемия, гипокалигистия,
повреждение слизистого и мышечного
слоев прямой кишки, нарушение
функции печени.

Причины рвоты у здоровых пациентов

1. Стимуляция механорецепторов растяжением желудка или обструкцией кишечника.
2. Стимуляция хеморецепторов, чувствительных к бактериальной патологии.
3. Стимуляция токсическими веществами.

Заболевания, вызывающие ТОШНОТУ и рвоту

1. Морская болезнь
2. Внутрочерепная патология
3. Метаболические расстройства
4. Психогенные факторы
5. Пилороспазм
6. Боль
7. Рвота, индуцированная лекарственными веществами:
Противоопухолевыми
Апоморфином, леводопой, бромкриптином, морфином
Сердечными гликозидами
Веществами, усиливающими функции 5 НТ рецепторов
8. Послеоперационная тошнота

Рвотный центр

Получает стимуляцию от:

1. хеморецепторов триггерной зоны.
2. вагусной и симпатической стимуляции из ЖКТ.
3. сердечно-сосудистой системы.
4. лимбической системы.

Противорвотные средства

1. Антагонисты дофаминовых рецепторов
метоклопрамид, домперидон
2. Антагонисты М-холинорецепторов
скополамин
3. Антагонисты H_1 -рецепторов гистамина
меклозин (бонин), прометазин (пипольфен),
дифенгидрамин (димедрол), дименгидранат
(драмина)
4. Антагонисты рецепторов $5-HT_3$ ондансетрон
(зофран), трописетрон, гранисетрон
5. Фенотиазины: хлорпромазин (аминазин),
дроперидол, галоперидол

Показания к применению противорвотных средств

- Дофаминолитики (см. показания к прокинетикам)
- М-холиноблокаторы и антигистаминные средства применяют для профилактики морской и воздушной болезни, ВСД и т.п.
- Антагонисты серотониновых рецепторов для предотвращения тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией, послеоперационной тошноты
- Аминозин применяют при пилороспазме у детей 1-2 месяцев жизни, лучевой и химиотерапии терапии, послеоперационной тошноте, рвоте беременных

Выберите препарат, максимально подавляющий секрецию соляной кислоты:

- 1) пирензепин;
- 2) циметидин;
- 3) мизопростол;
- 4) антациды;
- 5) омепразол.

. Максимальное количество побочных эффектов среди H₂-блокаторов имеет:

- 1) циметидин;
- 2) роксатидин;
- 3) низатидин;
- 4) ранитидин;
- 5) фамотидин.

Угнетает цитохром P-450:

- 1) омепразол;
- 2) пирензепин;
- 3) циметидин;
- 4) фамотидин;
- 5) лансопразол.

Синдром отдачи вызывают:

- 1) синтетические простагландины;
- 2) антациды;
- 3) блокаторы «протоновой помпы»;
- 4) М-холинолитики;
- 5) H₂-блокаторы.

При язвенной болезни
двенадцатиперстной кишки
рационально назначать антациды:

- 1) до еды;
- 2) во время еды;
- 3) через 1, 5-2 часа после еды;
- 4) через 5 часов после еды;
- 5) вне зависимости от приема пищи.

Для профилактики язв, вызванных приемом НПВС, наиболее эффективны:

- 1) антациды;
- 2) H₂-блокаторы;
- 3) блокаторы «протоновой помпы»;
- 4) синтетические простагландины;
- 5) M-холинолитики.

В эрадикационной терапии для уничтожения *H. pylori* используется следующий антибиотик:

- 1) карбенициллин;
- 2) эритромицин;
- 3) цефоперазон;
- 4) кларитромицин;
- 5) хлорамфеникол.

Большое практическое значение имеет развитие устойчивости *H. pylori* к:

- 1) ванкомицину;
- 2) метронидазолу;
- 3) тетрациклину;
- 4) нитрофуранам;
- 5) цефотаксиму.

Бактерицидным действием против *H. pylori* обладает:

- 1) сукральфат (вентер);
- 2) субцитрат висмута (де-нол);
- 3) альмагель;
- 4) фамотидин;
- 5) пирензепин.

В эрадикационной терапии для уничтожения *H. pylori* используются:

- 1) антациды;
- 2) синтетические простагландины;
- 3) блокаторы «протоновой помпы»;
- 4) М-холинолитики;
- 5) гликопептиды.

Какой из ингибиторов протонной помпы не имеет лекарственной формы для внутривенного введения?

- а) пантопразол
- б) омепразол
- в) лансопразол
- г) эзомепразол
- д) пантопразол

Укажите средства, угнетающие секрецию желудка

- а) миотропные спазмолитики
- б) М-холиноблокаторы
- в) Н₂-гистаминоблокаторы
- Г) висмута трикалия дицитрат

Наибольшей антисекреторной активностью обладают

- а) блокаторы H-2 рецепторов гистамина
- б) блокаторы H⁺-K⁺-АТФ-азы
- в) селективные M-холиноблокаторы
- г) неселективные M-холиноблокаторы

Блокатором H_2 - гистаминорецепторов не является

а) фамотидин

б) низатидин

в) пирензепин

г) ранитидин

Препаратом, блокирующим «протонный» насос обкладочных клеток является

- а) левамизол
- б) рабепразол
- в) мизопростол
- г) метопролол
- г) ранитидин

Укажите препарат не обладающий
антихеликобактерной активностью

а) метронидазол

б) тетрациклин

в) кларитромицин

г) амоксициллин

д) эритромицин

д) верно все

Отметьте показания для назначения антацидов

- а) входят в схемы эрадикации НР при лечении язвенной болезни
- б) дополнение к антисекреторным препаратам для купирования изжоги при заболеваниях с повышенной кислотностью
- в) монотерапия НПВП-гастропатии