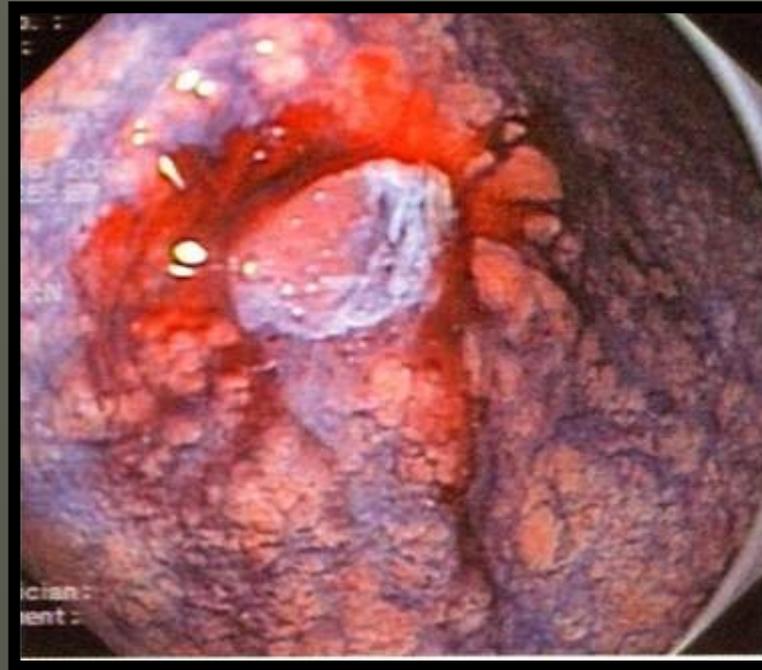


Средства, влияющие на функции органов пищеварения

*Кафедра фармакологии
Заведующий кафедрой профессор Волчегорский И. А.*

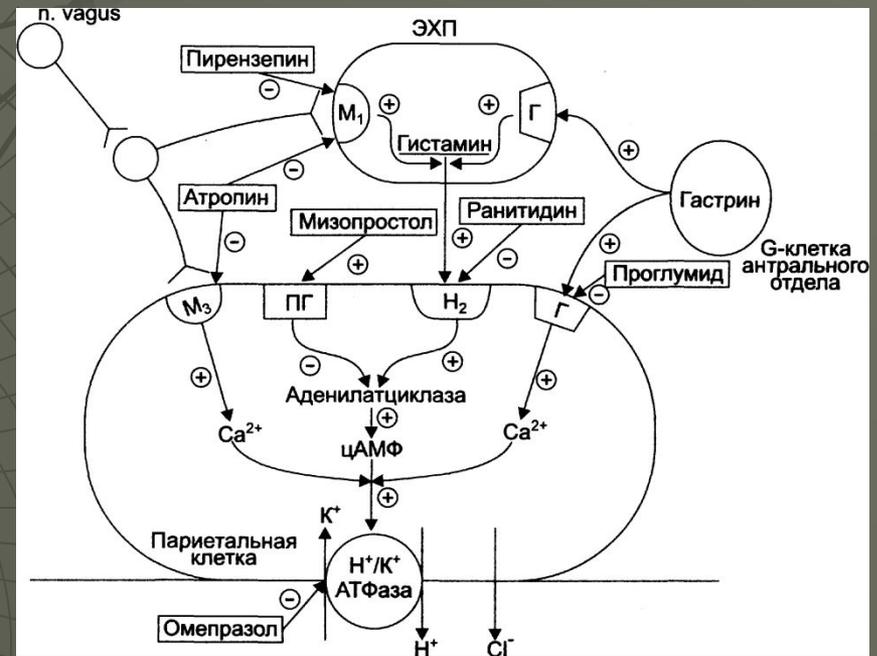
Лекарственные средства, влияющие на желудочную секрецию



Физиология выделения соляной кислоты обкладочными клетками

Регуляция секреции соляной кислоты в желудке находится под нервным и гуморальным управлением. Секреция ионов водорода в просвет желудка осуществляется «протонной помпой» или $H^+ K^+ ATФазой$ – ферментом, создающим максимальный из описанных для позвоночных градиентов ионов (pH в цитозоле обкладочных клеток составляет 7,3 - в канальцах – 0,8).

- ♦ Регуляторами активности протонной помпы являются ацетилхолин, гистамин (70% объема секреции), гастрин, простагландины.
- ♦ **Гистамин** - через H_2 рецепторы на мембранах обкладочных клеток, активирует аденилатциклазный путь накопления 3,5 цАМФ, что приводит к активации НКАТФазы и усилению секреции HCL.



Физиология выделения соляной кислоты обкладочными клетками



- ♦ **Ацетилхолин** стимулирует секрецию соляной кислоты, активируя инозитолтрифосфатный путь через Gq-белки M3-холинорецепторов обкладочных клеток. Паракринная и эндокринная регуляция осуществляются через стимуляцию ацетилхолином Gq-белков M1-холинорецепторов энтерохромаффинных клеток, вырабатывающих гистамин и Gi-белков M2-холинорецепторов D-клеток, вырабатывающих **соматостатин**, который снижает секрецию гастрина.
- ♦ **Гастрин** стимулирует специфические гастриновые рецепторы обкладочных клеток, что ведет к усилению секреции соляной кислоты
- ♦ **Простагландины E_2 и I_2** (простаглицин) подавляют активность $H^+K^+ATPase$ через EP3-рецепторы обкладочных клеток

Блокаторы H2 гистаминорецепторов

Механизм действия:

Конкурентная блокада рецепторов гистамина H₂-подтипа на мембранах обкладочных клеток → возникающее в результате снижение активности аденилатциклазы приводит к снижению уровня внутриклеточного 3,5 цАМФ и подавлению функции H⁺ K⁺ - АТФ-азы → снижается секреция иона H⁺ в просвет желудка и снижается количество HCl в желудочном соке.

Конкурентная блокада рецепторов гистамина H₂ подтипа на мембранах главных клеток приводит к уменьшению секреции пепсиногена по

тому же механизму .

Блокада рецепторов гистамина H₂ - подтипа не устраняет его эффекты стимуляции рецепторов H₁ подтипа



Блокаторы H2 подтипа рецепторов гистамина

Показания:

- 1) язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (во всех фазах)
- 2) рефлюкс-эзофагиты
- 3) гиперацидные эрозивные гастриты
- 4) эрозивные и язвенные поражения желудка при выраженном стрессе, кровопотере и шоке



Блокаторы H2 подтипа рецепторов гистамина

Побочные эффекты

Циметидин

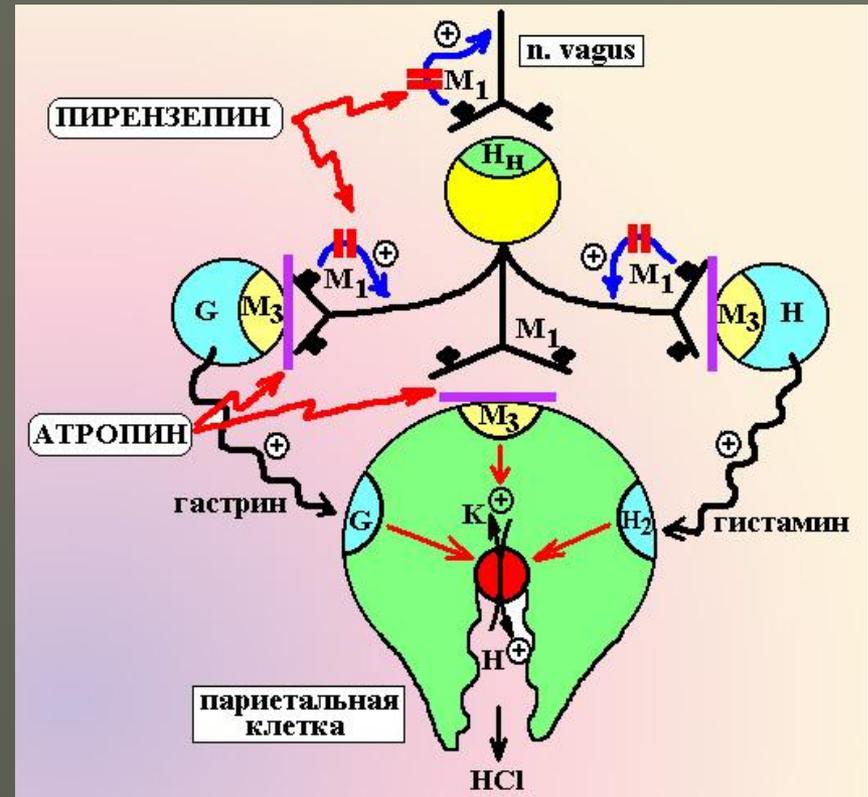
- ◆ блокирует рецепторы к андрогенам и нарушает гидроксилирование эстрадиола цитохромом P450, что может вызывать гинекомастию у мужчин и галакторею у женщин (антиандрогенное действие)
- ◆ угнетение микросомального окисления ксенобиотиков в печени (увеличение периода полувыведения и потенцирование эффекта диазепама и пропранолола)
- ◆ возможно угнетение кроветворения, в том числе лейкопения и тромбоцитопения.
- ◆ понос, головная боль, сонливость, утомляемость, миалгия, запор (характерны для H₂-гистаминоблокаторов всех поколений)



M-холиноблокаторы

Атропин и другие неселективные M-холиноблокаторы уменьшают секрецию соляной кислоты, так как блокируют:

- M3-холинорецепторы париетальных клеток (уменьшается продукция соляной кислоты);
- M1-холинорецепторы энтерохромаффиноподобных клеток (уменьшается выделение гистамина, стимулирующего париетальные клетки);
- M3-холинорецепторы G-клеток, выделяющих гастрин (уменьшается продукция гастрина, стимулирующего энтерохромаффиноподобные клетки);
- M2-холинорецепторы D-клеток желудка, продуцирующих соматостатин (при блокаде M2-холинорецепторов выделение соматостатина усиливается; соматостатин снижает активность энтерохромаффиноподобных клеток и выделение гастрина).



M-холиноблокаторы

Селективный блокатор холинорецепторов M1- подтипа - пирензепин (гастроцепин) – трициклическое соединение бензодиазепина, подавляет выделение гистамина из мастоцитов подслизистой, блокируют интрамуральные парасимпатические ганглии желудка - в результате подавляется секреция гастрина, пепсиногена и соляной кислоты; не подавляет продукцию слизи, тормозит протеолитические процессы в эпителии, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой оболочки желудка



Ингибиторы H, K⁺-АТФазы

Ингибиторы H⁺,K⁺-АТФа-зы (омепразол, лансопразол, рабепразол и пантопразол) — являются неактивными предшественниками, активирующимися в кислой среде.

Они попадают через кровь в обкладочные клетки и, будучи слабыми основаниями, накапливаются в секреторных канальцах, в кислой среде которых происходит активация препаратов с образованием сульфенамидов и сульфеновых кислот. Благодаря сродству к сульфгидрильным группам эти метаболиты ковалентно связываются с остатками цистеина, входящими во внеклеточный домен H⁺,K⁺-АТФазы.

Лечебные дозы ингибиторов H⁺,K⁺-АТФазы подавляют секрецию соляной кислоты более чем на 95%. Секреция возобновляется лишь после встраивания в мембрану новых молекул H⁺,K⁺-АТФазы. Кроме того, омепразол избирательно ингибирует карбоангидразу слизистой желудка, что также способствует снижению кислотности желудочного содержимого.



Показания.

Ингибиторы H⁺,K⁺- АТФазы назначают главным образом для лечения рефлюкс-эзофагита (при неэффективности H₂-блокаторов) и язвенной болезни, а также при синдроме Золлингера-Эллисона.

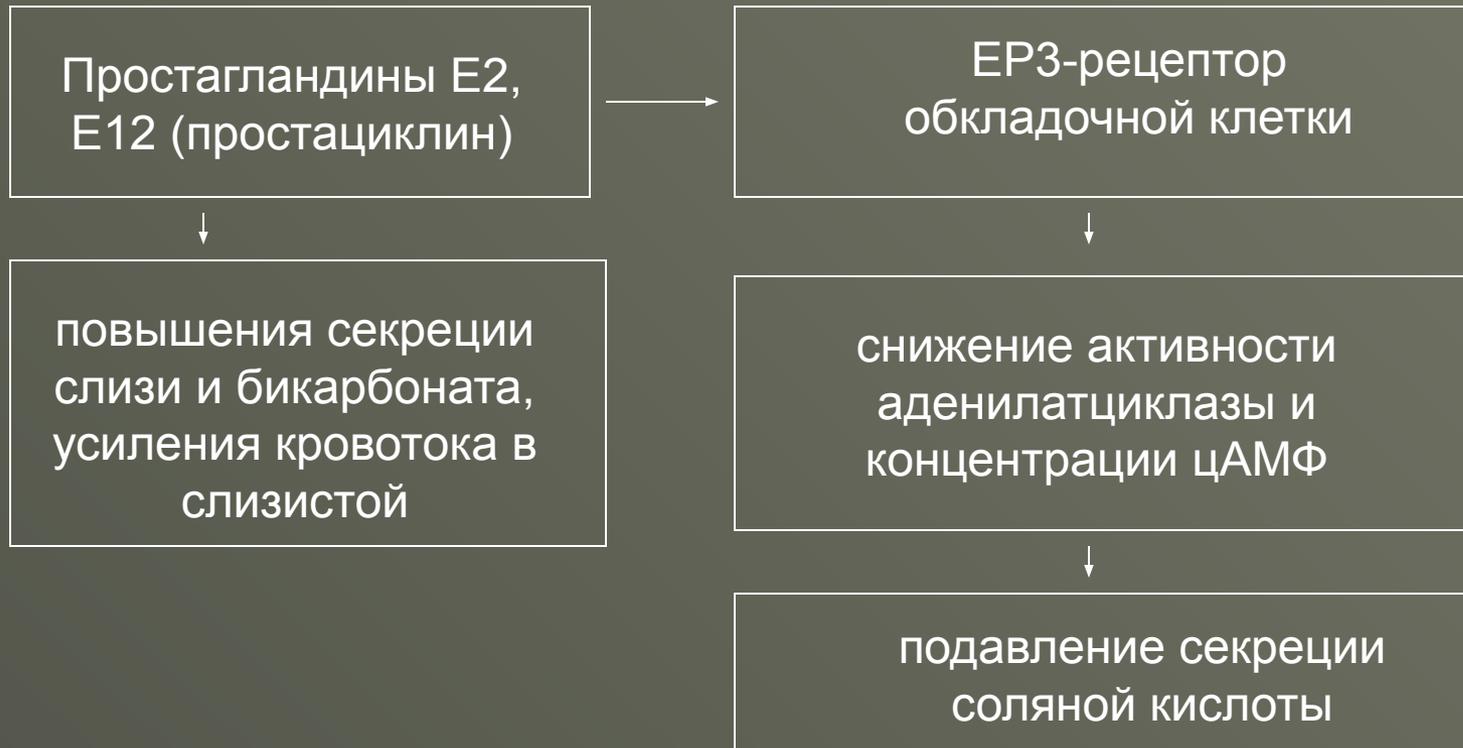
Побочные эффекты :

- ◆ тошнота
- ◆ боль в животе
- ◆ запор
- ◆ метеоризм и понос
- ◆ изредка встречаются подострая миопатия
- ◆ артралгия, сыпь и головная боль.

Длительное лечение омепразолом

- ◆ нарушает всасывание витамина В 12
- ◆ в 5—10% случаев существенно повышается сывороточная концентрация гастрина (> 500 нг/л). К **компенсаторной гипергастринемии** приводит блокада кислотного насоса» и уменьшение HCl в желудке и 12-перстной кишке

Простагландины



Мизопростол - синтетический аналог простагландина E.

Мизопростол вызывает дозозависимое подавление желудочной секреции; 100-200 мкг снижают базальную секрецию соляной кислоты на 85—95%, а секрецию во время еды — на 75—85%.

Механизм действия:

- ◆ 1) стимулирует P_g - рецепторы, что ведет к угнетению "протонной помпы"
- ◆ 2) стимулирует P_g - рецепторы мукоцитов - усиливает секрецию слизи
- ◆ 3) обладает гастропротективным действием

Показания:

- ◆ 1) язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- ◆ 2) лечение и профилактика язвенных поражений, вызванных применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС
- ◆)

МИЗОПРОСТОЛ

Побочные эффекты.

- ◆ Понос
- ◆ Возможны обострения хронических воспалительных заболеваний кишечника

Противопоказан

- ◆ при беременности, так как повышает сократимость матки и может вызвать самопроизвольный аборт.
- ◆ хронические воспалительные заболевания кишечника



Защитные системы слизистой желудка и влияющие на них средства

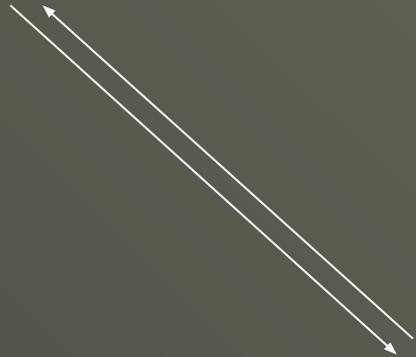
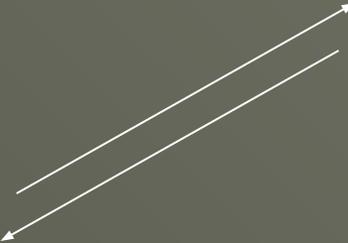
Гастрит и язвенная болезнь, как нарушение равновесия между защитными системами слизистой и повреждающими факторами.

Защитные системы слизистой:
бикарбонат,
слизь,
простагландины,
окись азота,
факторы роста и
другие пептиды

Соляная кислота и пепсин

НПВС
Глюкокортикоиды
(блокада ЦОГ1 и синтеза
простагландина E2
и простациклина)

Helicobacter pylori
Продукция уреазы,
нарушение синтеза соматостатина в D-клетках,
ослабление их тормозного влияние на выработку гастрина,
повышение секреции соляной кислоты в желудке,
снижение секреции
бикарбоната в двенадцатиперстной кишке



Гастропротекторы

К гастропротекторам или средствам, уменьшающим действие на слизистую оболочку желудка повреждающих факторов относятся препараты алюминия и висмута. Повреждающее действие соляной кислоты усугубляется пепсином, который гидролизует белки слизистой, способствуя появлению эрозий и язв.

СУКРАЛФАТ

СУКРАЛФАТ (октасульфат сахарозы с включением гидроксида алюминия) в кислой среде ($\text{pH} < 4$) полимеризуется, трансформируется в полианион с множеством свободных отрицательных зарядов, которые образуют прочные связи с положительными радикалами белковоподобного эксудата (альбумин, фибриноген). Образовавшийся вязкий, липкий гель, обволакивает эпителий и, в особенности, участки изъязвления слизистой.

Дополнительные эффекты:

стимуляция синтеза простагландинов и эпидермального фактора роста.

связывание желчных кислот

Поскольку препарат активируется в кислой среде, назначается натощак, за 1 ч до еды; в течение 30 мин до и после приема сукральфата не следует принимать антациды.

Побочные эффекты:

запор (у 2% больных).



ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ (ДЕ-НОЛ)



противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*, обладает также противовоспалительным и вяжущим действием. При pH 4 и ниже (желудочный сок) осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом (нерастворимое защитное покрытие в месте язвы).

Дополнительные эффекты:

- ♦ увеличение синтез PGE₂, а соответственно – образование слизи и бикарбоната
- ♦ накопление эпидермального фактора роста в зоне дефекта
- ♦ снижение активности пепсина и пепсиногена
- ♦ изменение поверхностного натяжения слизистой, затрудняющее прикрепление *Helicobacter pylori*

ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

Побочные эффекты:

- ◆ тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.
- ◆ При длительном применении в высоких дозах развивается энцефалопатия, связанная с накоплением висмута в ЦНС. При передозировке - возникают нарушения функции почек.

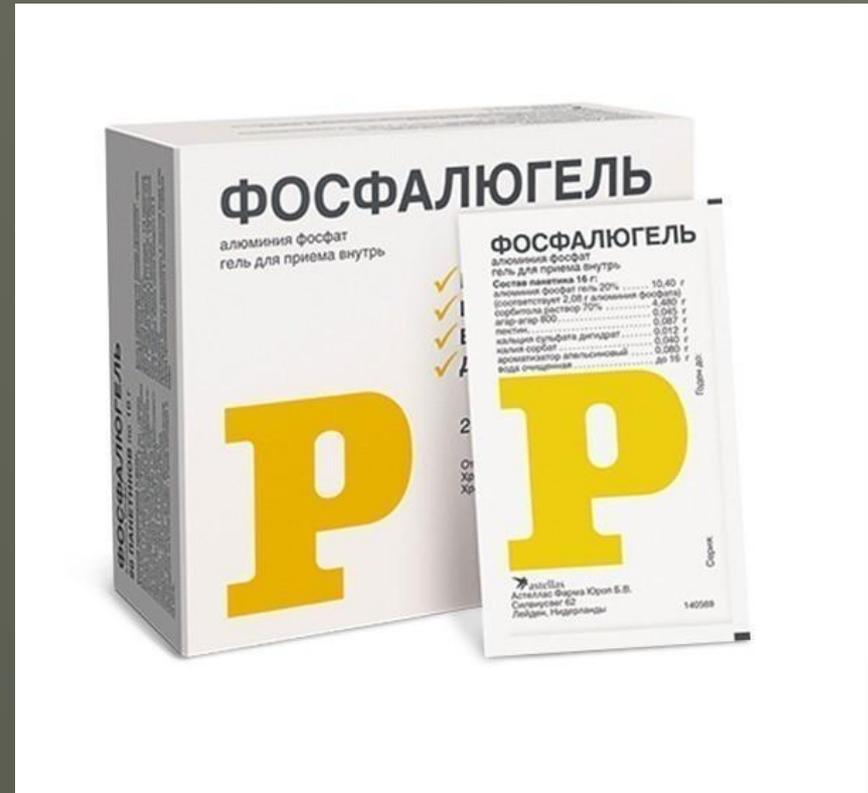


Антациды

- ◆ Это слабые основания способные взаимодействовать с соляной кислотой и нейтрализовать её.
- ◆ Антациды не оказывают влияния на секрецию желудочных желез.

Показания:

- 1) комплексная терапия язвенной болезни желудка
- 2) гиперацидные состояния
- 3) эзофагиты
- 4) изжога



Антациды

карбонат натрия,
бикарбонат натрия,
карбонат кальция

→ системный алкалоз (нейтрализация антацидами соляной кислоты ведет к отсутствию расходования и всасывания собственного бикарбоната), гипернатриемия, выделение углекислого газа при взаимодействии с HCL желудка, растяжение желудка выделяющимся CO₂, вторичная волна секреции, метеоризм, отрыжка, изжога, усугубление пищеводного рефлюкса

алюминий

→ расслабление гладких мышц желудка, замедление опорожнения желудка, запор, на фоне почечной недостаточности усугубляет остеопороз, энцефалопатию и проксимальную миопатию

магний

→ стимуляция гладких мышц желудка, ускорение опорожнения желудка, понос

Повышая pH желудочного содержимого и мочи, антациды влияют на растворение, всасывание, биодоступность и почечную экскрецию многих препаратов. Mg(OH) и Al(OH) способны адсорбировать другие препараты, образуя нерастворимые невсасывающиеся комплексы. При неизменной биодоступности препарата, замедление его всасывания при регулярном приеме не играет важной роли. Одновременного приема других препаратов с антацидами лучше избегать; предотвратить большинство лекарственных взаимодействий позволяет назначение антацидов за 2 ч до или через 2 ч после других препаратов.

При нормальной функции почек небольшое накопление Al³⁺ и Mg²⁺ не опасно, ионы Ca²⁺ всасываются примерно на 15%; что в норме вызывает преходящую гиперкальциемию, и при ХПН прием даже 3-4 г CaCO₃ в сутки может быть опасен.

Сравнительная характеристика антацидов

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

Препарат	Состав 1 таблетки или 5 мл суспензии, мг				Количество нейтрализованной кислоты, ммоль
	Al(OH) ₃	Mg(OH) ₂	CaCO ₃	Симетикон	
Таблетки					
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон	400	400	—	30	21
Кальция карбонат	—	—	600	—	11
Магния гидроксид/кальция карбонат	—	150	350	—	12
Магалдрат/симетикон	Магалдрат, 1080	—	20	30	
Магния гидроксид/кальция карбонат	—	110	550	—	14
Кальция карбонат	—	—	750	—	15
Суспензии					
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон	400	400	0	30	24
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон	500	450	0	40	28
Алюминия гидроксид/магния гидроксид	600	300	0	0	28
Магния гидроксид	0	400	0	0	14
Алюминия гидроксид/магния гидроксид/симетикон	400	400	0	40	25

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.

- ◆ **Солевые слабительные**

Оказывают действие на всем протяжении кишечника (тонкий+толстый).

Механизм действия:

в просвете кишечника диссоциируют на плохо всасывающиеся ионы (катион магния и сульфат-анион). Это ведет в увеличению осмотического давления в кишечнике - снижается всасывание жидкости - увеличивается объем кишечного содержимого - усиливается стимуляция механорецепторов кишечника - усиливается кишечная перистальтика - слабительный эффект (развивается быстро - в течение 2-4 часов, для ускорения эффекта солевые слабительные целесообразно запить 1-2 стаканами воды)



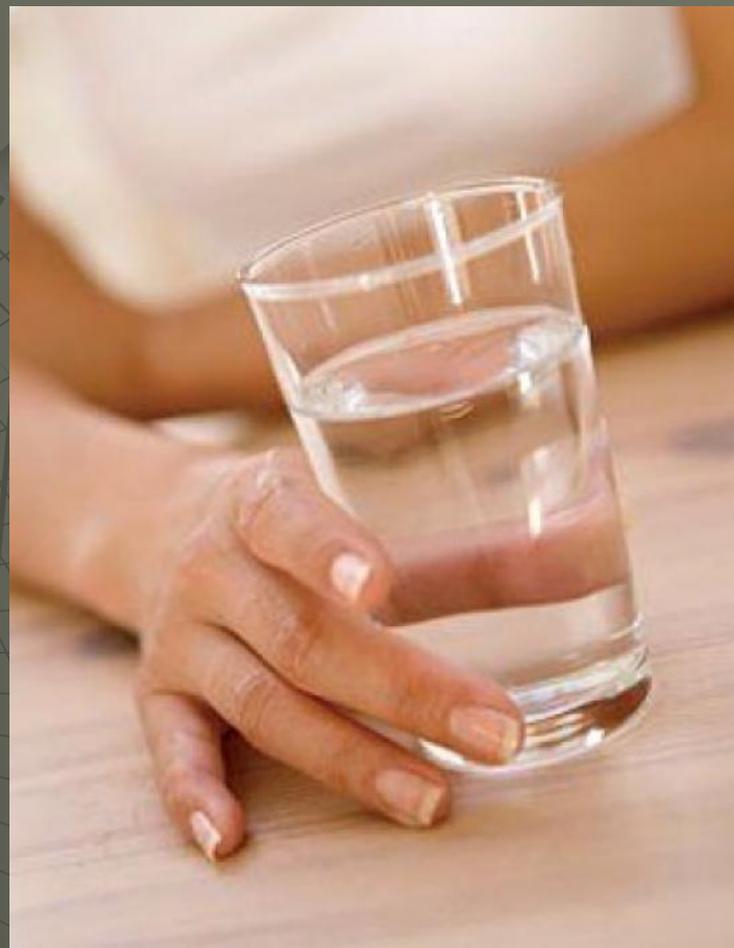
Солевые слабительные

Показания:

- ◆ 1) остро развившийся запор
- ◆ 2) отравления веществами, поступившими через рот

Противопоказания:

- ◆ 1) хронические запоры (солевые слабительные вызывают мальабсорбцию)
- ◆ 2) кишечная непроходимость



«Осмотические» слабительные



Аналогичным действием обладают, так называемые, "осмотические" слабительные - форлак, лактулоза, сорбитол. Эти вещества гидролизуются в толстом кишечнике под действием ферментов кишечной микрофлоры с выделением осмотически активных органических кислот - что снижает всасывание воды именно в толстом кишечнике, и по вышеописанному механизму вызывает слабительный эффект. Эти "осмотические" слабительные не влияют на тонкий кишечник, не нарушают всасывание нутриентов и поэтому могут применяться и при хронических запорах.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ МАСЛА

Масло касторовое - действует на протяжении всего кишечника.

Механизм действия - под действием панкреатической липазы в просвете тонкого кишечника из касторового масла высвобождается рициноловая кислота, которая оказывает раздражающее действие на рецепторы кишечника, а также нарушает всасывание электролитов и воды - это ведет к усилению эвакуаторной функции кишечника. Эффект наступает через 2-6 часов после приема.



Масло касторовое



Показания:

- ♦ 1) остро развившийся запор

Противопоказания -

отравления
жирорастворимыми
соединениями (способствует
их абсорбции из ЖКТ).
Препарат нельзя принимать
в качестве слабительного
дольше трех дней, следует
помнить, что касторовое
масло также вызывает
рефлекторные сокращения
миометрия.

АНТРАГЛИКОЗИДЫ

Всасываются в тонком кишечнике, расщепляются до активных компонентов (антрахинонов) в печени, попадают с током крови в толстый кишечник - раздражают рецепторы толстого кишечника, нарушают всасывание в нем воды и электролитов - за счет этой совокупности эффектов оказывают послабляющее действие. Действуют на уровне толстого кишечника, не нарушают переваривания и всасывания в тонком кишечнике. Слабительный эффект наступает через 8-12 часов (желательно принимать перед сном, чтобы эффект развился на следующий день).



АНТРАГЛИКОЗИДЫ



Показания:

- ◆ 1) хронические запоры
- ◆ 2) комплексная терапия геморроя и трещин прямой кишки (цель предотвращения запоров - облегчение достаточно болезненной дефекации)

Нежелательные побочные эффекты:

- ◆ 1) привыкание (целесообразно применять при этом "мягчительные" средства - вазелиновое масло - нейтральное, не переваривающееся средство, размягчающее каловые массы и за счет этого, обладающее послабляющим эффектом)
- ◆ 2) потеря электролитов (гипокалиемия)
- ◆ 3) повреждение слизистой оболочки и мышечного слоя толстой кишки (особенно при сформировавшихся каловых камнях)

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА раздражающего действия

Фенолфталеин - всасывается в тонком кишечнике, с током крови достигает толстого кишечника и выделяется там. Раздражает рецепторы толстого кишечника, нарушают всасывание в нем воды и электролитов - за счет этой совокупности эффектов оказывают послабляющее действие. Действуют на уровне толстого кишечника, не нарушают переваривания и всасывания в тонком кишечнике. Слабительный эффект наступает через 6-8 часов. Показания - такие же, как у антрагликозидов.

Нежелательные побочные действия:

- ◆ 1) кумуляция при длительном применении с развитием нефротоксического действия
- ◆ 2) может окрашивать экскременты и мочу в красный цвет
- ◆ 3) вызывает привыкание при длительном приеме



СИНТЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА раздражающего действия



Бисакодил – это дифенил уксусной кислоты, непосредственно воздействующий на нервные окончания слизистой оболочки и подслизистого слоя прямой кишки толстого кишечника. Стимулирует перистальтику кишечника, препятствует абсорбции электролитов, увеличивая содержание воды в фекалиях, вызывая разжижение каловых масс

Показания к применению:

- ♦ Краткосрочное симптоматическое лечение запоров, в том числе хронических запоров у лежачих больных и у пожилых людей.
- ♦ Также используется в рамках подготовки к диагностическим процедурам, хирургическим и акушерским операциям.

АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

Лоперамид (имодиум, лопедиум) – производное пиперидина, по структуре схож с фентанилом.

Механизм действия:

- ◆ агонист мю-опиодных рецепторов кишечника (за счет этого оказывает спазмогенное влияние на кишечник, а также пресинаптически блокирует выделение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний в кишечной стенке – снижает М-ХР-зависимую стимуляцию перистальтики)
- ◆ увеличивает тонус прямокишечных сфинктеров



Лоперамид



Характеризуется выраженным эффектом "первого прохождения", практически полностью и очень быстро разрушается в печени, поэтому оказывает действие на уровне кишечника и практически не достигает большого круга кровообращения, таким образом, практически не проникает в ЦНС.

Показания - диарея в связи с:

- ◆ эмоциональным стрессом
- ◆ аллергией
- ◆ лучевой терапией
- ◆ переменной стереотипа питания
- ◆ сменой климатогеографических условий проживания

Лоперамид

Противопоказания:

- ◆ 1) выраженное нарушение функций печени (возможно проникновение лоперамида в системный кровоток, ЦНС и развитие симптомокомплекса по типу острого отравления наркотическими анальгетиками - ступор, нарушения координации движений, сонливость, миоз, мышечная гипертония, угнетение дыхания, кишечная непроходимость)
 - ◆ 2) диарея в связи с кишечной инфекцией
 - ◆ 3) дети младше 7 лет
- Терапия передозировки лоперамидом проводится с помощью антагониста опиоидных рецепторов - налоксона.



Спасибо за внимание

