



Клиническая фармакология препаратов для лечения ЖКТ

- 
- * Патология желудочного кислотообразования является причиной многих так называемых кислотозависимых заболеваний, среди которых патология двенадцатиперстной кишки (ДПК), желудка (язвенная болезнь, эрозивно-язвенное поражение, хронический гастрит, гастродуоденит, синдром неязвенной функциональной диспепсии), а также пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - ГЭРБ).

Антациды

- * Первыми фармакологическими средствами, которые начали применять для лечения кислотозависимых заболеваний еще несколько столетий назад, были антацидные (anti - против, acidum - кислота) средства. Только в середине XX в. они были в значительной мере "потеснены" препаратами новых фармакологических групп, прежде всего блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы, однако и в настоящее время антациды широко применяются.



- * Преимуществами антацидов перед препаратами других фармакологических групп, используемыми для лечения кислотозависимых заболеваний, является быстрое купирование боли и диспепсии. Современные антациды обладают также адсорбирующими и цитопротективными свойствами, способностью корректировать моторику кишечника, улучшать качество рубцевания язвы и др.
- * Антациды снижают кислотность желудочного содержимого путем нейтрализации соляной кислоты.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

- * Антациды непосредственно взаимодействуют с соляной кислотой в желудке, что приводит к ее инактивации. Основными фармакологическими свойствами препаратов являются:
 - снижение протеолитических свойств желудочного сока, уменьшение раздражающего действия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка,
 - повышение внутрижелудочного pH до 4,0-5,0. Повышение pH в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. Оно способствует также повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что имеет значение при ГЭРБ.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препаратов, которая зависит от лекарственной формы: суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы.

На длительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в нем.

Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и оказывает наиболее продолжительный эффект.

Классификация

- * В основу классификации антацидов положена их способность к всасыванию. Различают **системные** (всасываются в ЖКТ) и **несистемные** (не всасываются и действуют преимущественно в ЖКТ) антацидные лекарственные средства.
- * Антацидные препараты подразделяют также на анионные (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат) и катионные (гели гидроксидов алюминия и магния). Кроме того, выделяют антациды нейтрализующие и нейтрализующе-обволакивающе-адсорбирующие (например, алгелдрат, алгелдрат + магния гидроксид, алюминия фосфат).

Дополнительная классификация:

- * Средства растительного происхождения: дуба кора, зверобоя трава, льна семена, ромашки цветки, череды трава, шалфея листья, черемухи плоды.
- * Соли металлов:
 - * 1) препараты алюминия (алюминия гидроксид, алмагель, маалокс, гастал, фосфалюгель);
 - * 2) препараты висмута (висмута субнитрат основной, висмута субсалицилат основной, викалин, викаир, де-нол);

Системные (всасывающиеся) антацидные средства.

- * К этой группе относят натрия гидрокарбонат (натрия бикарбонат, питьевая сода) и натрия цитрат. Препараты быстро вступают в реакцию и нейтрализуют соляную кислоту желудка, что приводит к уменьшению активности пепсина и устранению прямого раздражающего действия на слизистую оболочку желудка и ДПК. Они хорошо растворимы в воде, быстро всасываются и при частом применении приводят к развитию некомпенсированного метаболического алкалоза, особенно быстро развивающегося при нарушении выделительной функции почек. Натрия гидрокарбонат в качестве антацидного средства применяют только для экстренного купирования изжоги при невозможности иной терапии!

- 
- * Из-за большого количества побочных эффектов всасывающиеся антациды практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения.



* Несистемные (невсасывающиеся) антацидные средства, прежде всего препараты алюминия и магния, нерастворимы в воде, в незначительной степени всасываются из ЖКТ и не вызывают изменений кислотно-щелочного равновесия. Основным механизмом действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффекты развиваются медленнее, чем системных, однако они продолжают действовать дольше. Действие препаратов длится от 40 мин до 3-4 ч, поэтому при гастритах или ЯБ желудка их назначают не менее 6 раз в сутки через 1-1,5 ч после еды или перед появлением "голодных" болей.

- * Невсасывающиеся антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами. Они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока; связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие повреждающее действие на слизистую оболочку желудка; обладают обволакивающим действием.
- * Важное свойство антацидов, содержащих алюминий, - способность адсорбировать желчные соли, попадающие в просвет желудка путем рефлюкса из ДПК.
- * Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что не всасывающиеся антациды обладают цитопротективным действием, связанным с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток и стимулировать развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка.

Показания к применению

- Препараты группы антацидов применяются:
- для снятия симптомов гастродуоденальных язв, рефлюкс-эзофагита при самолечении;
 - * как средство дифференциального диагноза эпигастральных язвенных и билиарных болей;
 - * для купирования симптомов ЯБ, ГЭРБ, хронического панкреатита в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;
 - * как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии.
 - * Фармакологические свойства ряда современных антацидов позволяют считать их препаратами выбора для лечения и профилактики рефлюкс-гастрита и с успехом применять при ГЭРБ и кислотозависимых заболеваниях, протекающих с нарушением моторики кишечника, для устранения синдромов гипертонуса привратника при резком повышении желудочной секреции, профилактики стрессорных язв при интенсивной терапии.

Противопоказания. Антациды противопоказаны при выраженных нарушениях функций почек, повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Побочные эффекты

- * Системное действие натрия гидрокарбоната может проявляться развитием алкалоза, клиническими признаками которого являются слабость, головная боль, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, спазмы мышц и судороги. Риск алкалоза особенно высок у пациентов с нарушением функции почек. На фоне алкалоза может развиваться гипокалиемия. Он также отрицательно влияет на водно-электролитный обмен: у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией при его применении возможно повышение АД, усиление отеков и нарастание признаков сердечной недостаточности.
- * Многие антацидные препараты содержат ионы натрия и при сердечной или почечной недостаточности могут вызвать появление отеков. В тонкой кишке они могут образовывать нерастворимые соли фосфата алюминия, приводя к нарушению всасывания фосфатов и развитию гипофосфатемии, проявляющейся недомоганием и мышечной слабостью. Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеопороз.

Побочные эффекты

Длительное применение алюминийсодержащих антацидов и/или их использование в высоких дозах могут вызвать интоксикацию, сопровождающуюся поражением костной ткани, головного мозга и развитием нефропатии. Алюминий может нарушать минерализацию костной ткани, оказывать токсическое действие на остеобласты, влиять на функцию паращитовидных желез. Накопление алюминия в мембранах клубочков почек может вызвать развитие почечной недостаточности или ее усугубление. Наиболее тяжелым осложнением после приема алюминий-содержащих препаратов является энцефалопатия по типу Альцгеймера.

- * При применении в рекомендованных дозах наиболее частым побочным эффектом является запор, связанный с угнетением моторики кишечника.

Блокáторы H₂-гистамíновых рецéпторов

- * (синонимы: H₂-блокáторы, H₂-антигистамíнные срёдства, антагонíсты H₂-гистамíновых рецéпторов) — лекарственные препараты, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счёт снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования гистаминовых (H₂-) рецéпторов париетальных клеток слизистой оболочки желудка.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

- * Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов специфически конкурируют с гистамином за H₂-рецепторы и практически не оказывают влияния на эффекты, опосредованные стимуляцией гистаминовых H₁-рецепторов. Главный эффект ЛС этой группы — снижение базальной, ночной и стимулированной (например, гистамином, гастрином, кофеином, приёмом пищи) секреции соляной кислоты в желудке. Эффект препаратов дозозависим, в больших дозах они практически полностью угнетают секрецию соляной кислоты

- * Принята следующая классификация H₂-блокаторов по поколениям:
- * I-е поколение — циметидин,
- * II-е поколение — ранитидин,
- * III-е поколение — фамотидин,
- * IV-е поколение — низатидин,
- * V-е поколение — роксатидин.

Эффекты

- уменьшают секрецию соляной кислоты,
- подавляют продукцию пепсина,
- увеличивают выработку желудочной слизи,
- повышают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка,
- увеличивают секрецию бикарбонатов,
- улучшают микроциркуляцию,
- нормализуют моторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки.

Применяют в случаях

- * гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,
- * язвенной болезни,
- * острого и хронического панкреатита,
- * диспепсии,
- * респираторных рефлюкс-индуцированных заболеваний, в том числе, рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы,
- * синдрома Золлингера — Эллисона,
- * хронического гастрита и дуоденита,
- * пищевода Барретта и других кислотозависимых заболеваний.

Побочные эффекты и противопоказания

- * **Побочные действия** — головная боль, чувство усталости, сонливость, тошнота, рвота, диарея, миалгия, кожная сыпь. При применении циметидина и ранитидина возможно повышение активности трансаминаз, содержания креатинина в сыворотке крови. При длительном применении циметидина (более 6 нед) возможны развитие нейтро- и панцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, снижение синтеза гонадотропина, появление гиперпролактинемии, импотенции, гинекомастии, галактореи, брадикардии, артериальной гипотензии, кишечной непроходимости и диареи, психических расстройств, дерматитов, аллергии, поражений нервно-мышечной системы, парестезии, депрессии. При быстром внутривенном введении препараты могут вызвать нарушения ритма сердца.
- * **Противопоказания** — беременность, лактация, выраженные нарушения функций печени и почек.

* Из-за побочных эффектов циметидин в настоящее время не применяется. Ранитидин, чья кислотоподавляющая способность немного проигрывает фамотидину (или хотя бы не превосходит), но обладает более широким спектром побочных эффектов, также уходит из лечебной практики (ранитидина висмута цитрат, используемый для антихеликобактерной терапии является исключением). Другие однокомпонентные H₂-блокаторы также не имеют заметных преимуществ перед фамотидином и, вынужденные, кроме того, конкурировать с ингибиторами протонного насоса, не получили широкого распространения в российском (а также мировом) здравоохранении. Поэтому сегодня в России из H₂-блокаторов, с точки зрения практической гастроэнтерологии, актуален только фамотидин.

Синдром рикошета

- * или «синдром отмены» — свойство H₂-блокаторов при резком прекращении их приёма вызывать увеличение кислотности и, как следствие, обострение заболевания.

Лекарственное взаимодействие

- * При назначении в сочетании с другими ЛС необходимо учитывать, что циметидин и (значительно реже) ранитидин угнетают в печени активность изоферментов цитохрома Р-450, что может привести к повышению концентрации в крови многих ЛС (например, теофиллина, эритромицина), особенно подвергающихся выраженному эффекту первого прохождения через печень (например пропранолола, верапамила, морацизина, пропафенона).
- * Курение снижает эффективность ранитидина. Ранитидин повышает концентрацию в крови и увеличивает $T_{1/2}$ метопролола с 4,4 до 6,5 ч. Ранитидин и фамотидин уменьшают всасывание итраконазола и кетоконазола. Антациды, сукральфат замедляют всасывание ранитидина и фамотидина (интервал между приёмами этих препаратов должен составлять не менее 1—2 ч).
- * При сочетании фамотидина с ЛС, угнетающими кроветворение в костном мозге, увеличивается риск развития нейтропении.

Ингибиторы протонного насоса

- * Ингибиторы протонного насоса (ИПП) - омепразол, лансопрозол, эзомепразол, пантопрозол и др. - лекарственные препараты, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ за счет снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования протонного насоса - H^+/K^+-ATP азы.

Клиническая фармакокинетика

- * Препараты этой группы относительно неустойчивы в кислой среде, поэтому их выпускают в виде капсул, таблеток, покрытых оболочкой, или порошка для приготовления раствора для инфузии.
- * Максимальная концентрация в крови омепразола при приеме в виде капсул достигается через 0,5 ч. После ежедневного приема в дозе 20 мг в течение 7 дней омепразол угнетает секрецию соляной кислоты более чем на 95%, восстановление секреции происходит через 4-5 дней после отмены препарата. В связи с эффектом первого прохождения через печень биодоступность препарата невысокая и возрастает при увеличении дозы (40,3% при приеме 10 мг, 58,2% - 40 мг, 96,9% - 90 мг). Омепразол практически полностью подвергается биотрансформации с образованием неактивных омепразола сульфона, омепразола сульфида, гидроксидомепразола (пик концентрации метаболитов в плазме крови достигается через 2 ч). Препарат быстро элиминируется, $T_{1/2}$ составляет 0,5-1,5 ч.
- * Следует отметить, что для ИПП характерна функциональная кумуляция, т. е. накопление антисекреторного эффекта.

Показания к применению

- * Основные показания к применению препаратов - ЯБ желудка и ДПК в стадии обострения, симптоматические, в т. ч. стероидные, язвы желудка, хронический гастрит, эрадикация *Helicobacter pylori* (в составе комбинированных схем), рефлюкс-эзофагит, ГЭРБ, синдром Золлингера -Эллисона.
- * При обострении ЯБ ДПК и желудка омепразол назначают в дозе 20-40 мг/сут (у 90% больных происходит заживление язвенного дефекта в течение 4 нед.).

Противопоказания. Хронические заболевания печени (в т. ч. в анамнезе), повышенная чувствительность к данной группе препаратов.

Побочное действие

- * Препараты ИПП могут вызвать тошноту, диарею, головную боль, головокружение, кожную сыпь, редко импотенцию, гинекомастию, симптомы приступа подагры, слабость, онемение пальцев, насморк.
- * При применении омепразола возможны также лихорадка, фотосенсибилизация, развитие интерстициального нефрита, алопеция, нарушение вкусовых ощущений, стоматит, кандидоз. Со стороны органов кроветворения при применении омепразола возможны тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Лекарственное взаимодействие

- * ИПП замедляют всасывание лекарственных средств, относящихся к слабым кислотам, и ускоряют всасывание оснований. Антациды замедляют и уменьшают всасывание ИПП, поэтому их следует назначать за 1 ч до или через 1-2 ч после приема, например, лансопразола.
- * Пациентам с недостаточной кислотностью желудочного сока, равно как и больным на терапии препаратами, предназначенными для снижения кислотности среды желудка, например ИПП, не рекомендуется назначать итраконазол (противогрибковый препарат широкого спектра действия), практически не растворимый в разбавленном растворе кислоты.

Лекарственное взаимодействие

- * ИПП (в частности омепразол) повышают (взаимно) концентрацию в крови кларитромицина. Омепразол замедляет элиминацию лекарственных средств, метаболизируемых в печени (например, диазепам, фенитоин, непрямых антикоагулянтов), на 10% уменьшает клиренс теофиллина.
- * Сукральфат снижает биодоступность омепразола на 30%, поэтому принимать эти препараты следует с интервалом 30-40 мин. При повышении pH желудочного сока в результате терапии омепразолом снижается растворимость ингибитора ВИЧ-протеазы индинавира, что может привести к нарушению всасывания и ослаблению антиретровирусной активности препарата. Напротив, степень всасывания антацида висмута (висмута трикалия дицитрат) увеличивается при сопутствующем назначении омепразола (40 мг/сут в течение 1 нед.). В то же время длительное применение омепразола в дозе 20 мг/сут в комбинации с кофеином, клофелином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводит к изменению их концентрации в плазме

Клиническая фармакология гепатопротекторов

- * В целом, ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Однако среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу оказывающих избирательное действие на печень – гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени.

Основные требования к идеальному гепатопротектору

- * достаточно полная абсорбция;
- * наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- * выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- * возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- * подавление фиброгенеза;
- * стимуляция регенерации печени;
- * естественный метаболизм при патологии печени;
- * экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- * отсутствие токсичности

* К сожалению, на сегодняшний день ни один из использующихся в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере требованиям, предъявляемым к препаратам этой группы, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств.

Классификация гепатопротекторов:

- * 1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши:
 - * гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор.

- * 2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений:
 - * хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив).

- * 3. Органопрепараты животного происхождения:
 - * сирепар, гепатосан.

- * 4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды:
 - * эссенциале, фосфоглив, эсливер, эплир.

- * 5. Препараты разных групп:
 - * бемитил, адеметионин (гептрал), кислота липоевая (тиоктацид), гепа-мерц (орнитин), урсодеоксихолевая кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат).

Механизмы действия гепатопротекторов:

- * усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении;
- * торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.) и репарация структур клеточных мембран;
- * противовоспалительное действие;
- * блокировка фиброгенеза за счет:
 - * – купирования некрозов гепатоцитов;
 - * – предотвращения поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера;
 - * – стимуляции активности коллагеназ в печени и блокады ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани.

- 
- * Однако при назначении гепатопротекторов, особенно фитопрепаратов, всегда следует помнить об их возможной гепатотоксичности. Критический анализ с точки зрения доказательной медицины показывает, что какого-либо идеального гепатопротектора до настоящего времени не существует.

Спасибо за внимание!