



НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СЕКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ ТРАВНОГО ТРАКТУ

проф. Хайтович М.В.

13.03. 2022, Київ

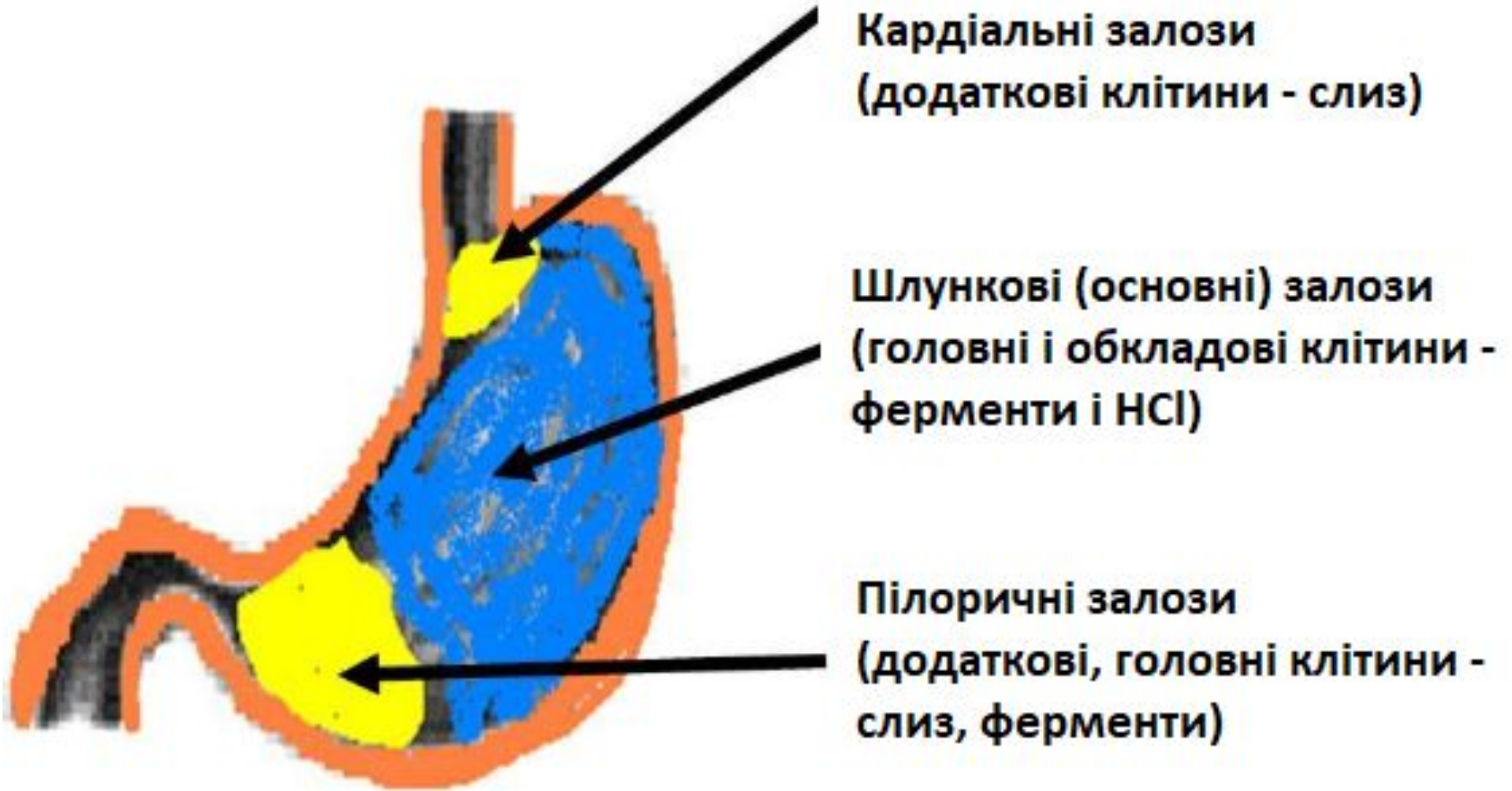
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ТЕМИ

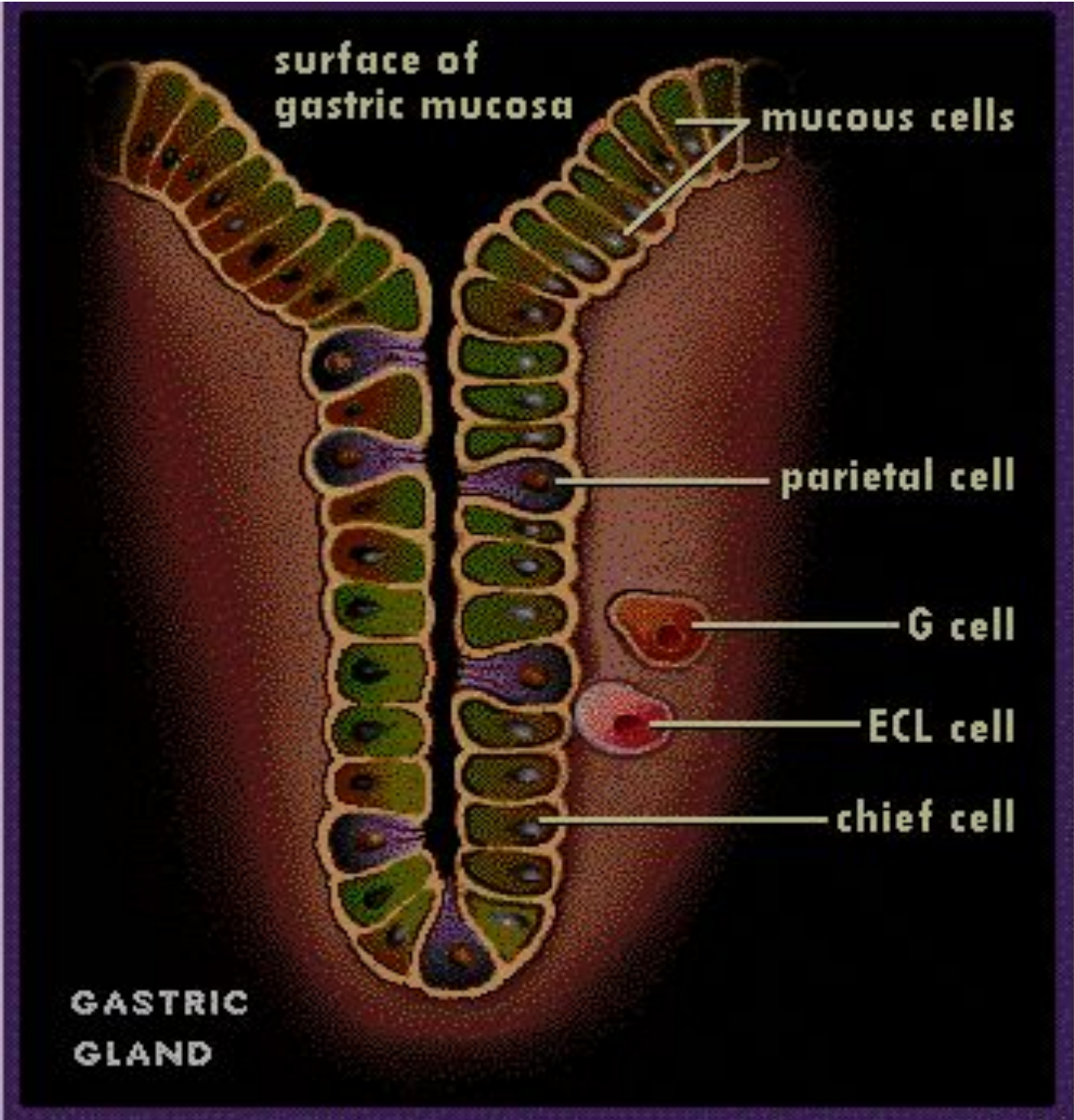
Регуляція секреторної функції шлунку

Основні механізми дії антисекреторних засобів

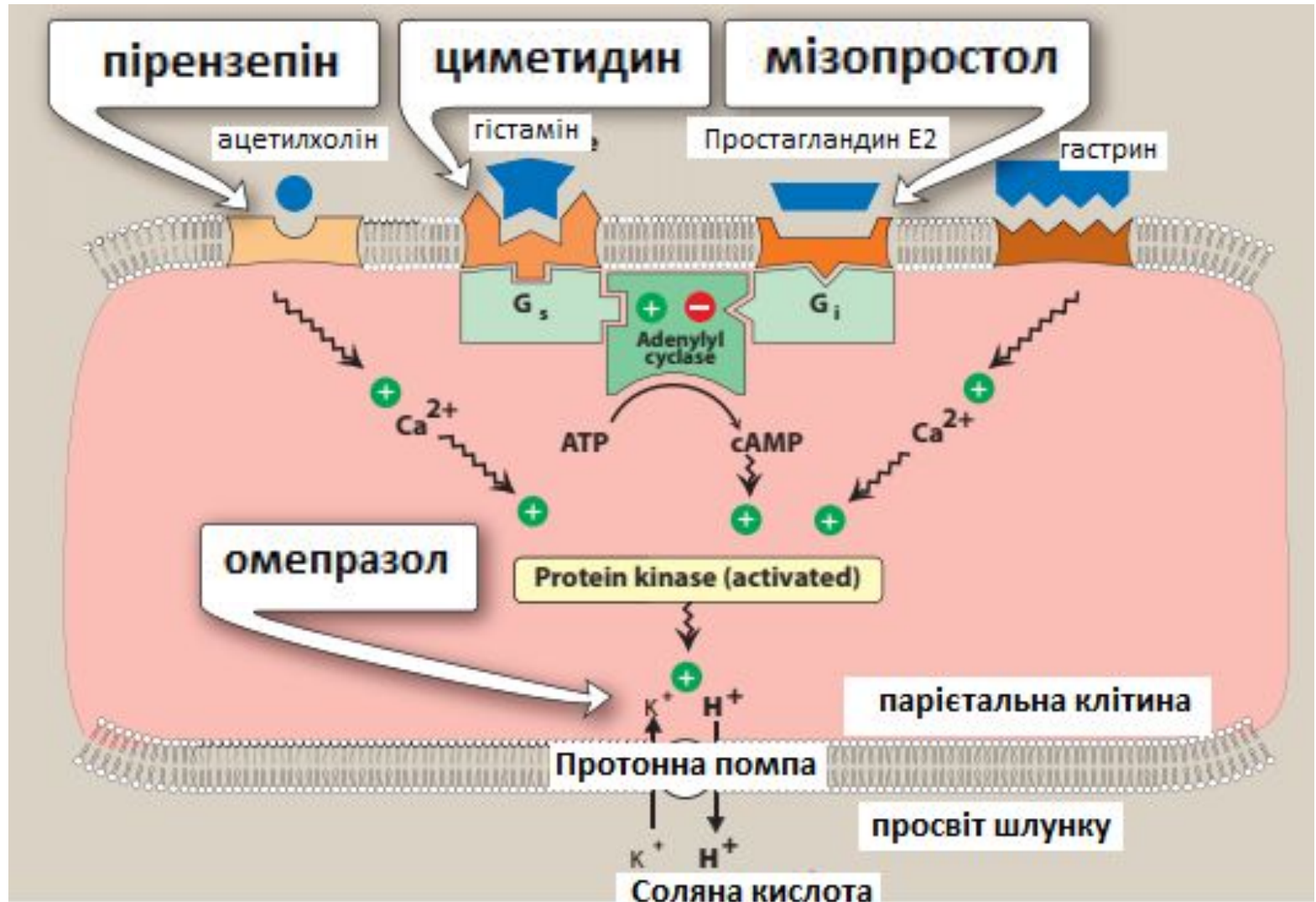
Менеджмент ризиків застосування антисекреторних засобів

СЕКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ ШЛУНКУ

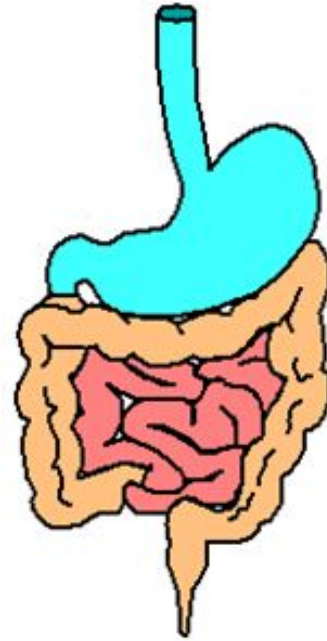




ЕФЕКТИ АЦЕТИЛХОЛІНУ, ГІСТАМІНУ, ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 І ГАСТРИНУ НА СЕКРЕЦІЮ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ПАРІСТАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ШЛУНКУ

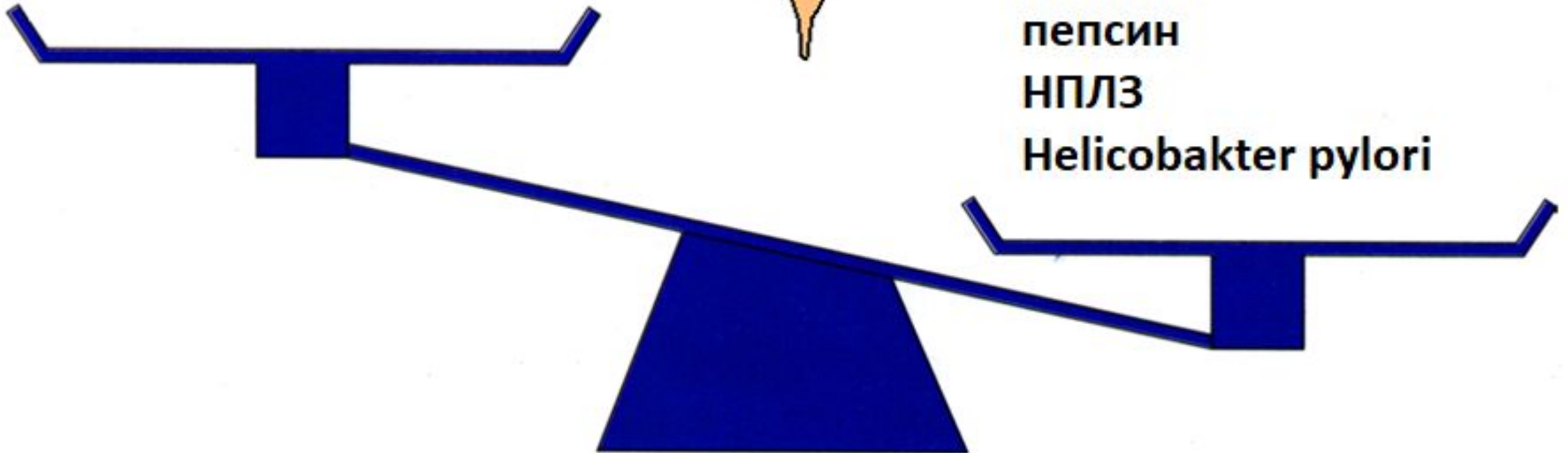


ФАКТОРИ АГРЕСІЇ ТА ЗАХИСТУ



Захисні фактори
Простагландини E1, E2
слиз
бікарбонати
мукозальний кровотік

Агресивні фактори
кислота
пепсин
НПЛЗ
Helicobakter pylori



ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПОШКОДЖУЮТЬ СЛИЗОВУ ШЛУНКУ

- НПЛЗ
- Глюкокортикоїди
- Антикоагулянти
- Протитромбоцитарні
- Бісфосфонати
- Препарати заліза
- Тетрацикліни
- Еритроміцин
- Цитостатики
- Протитуберкульозні

ПАТОЛОГІЯ ШЛУНКУ

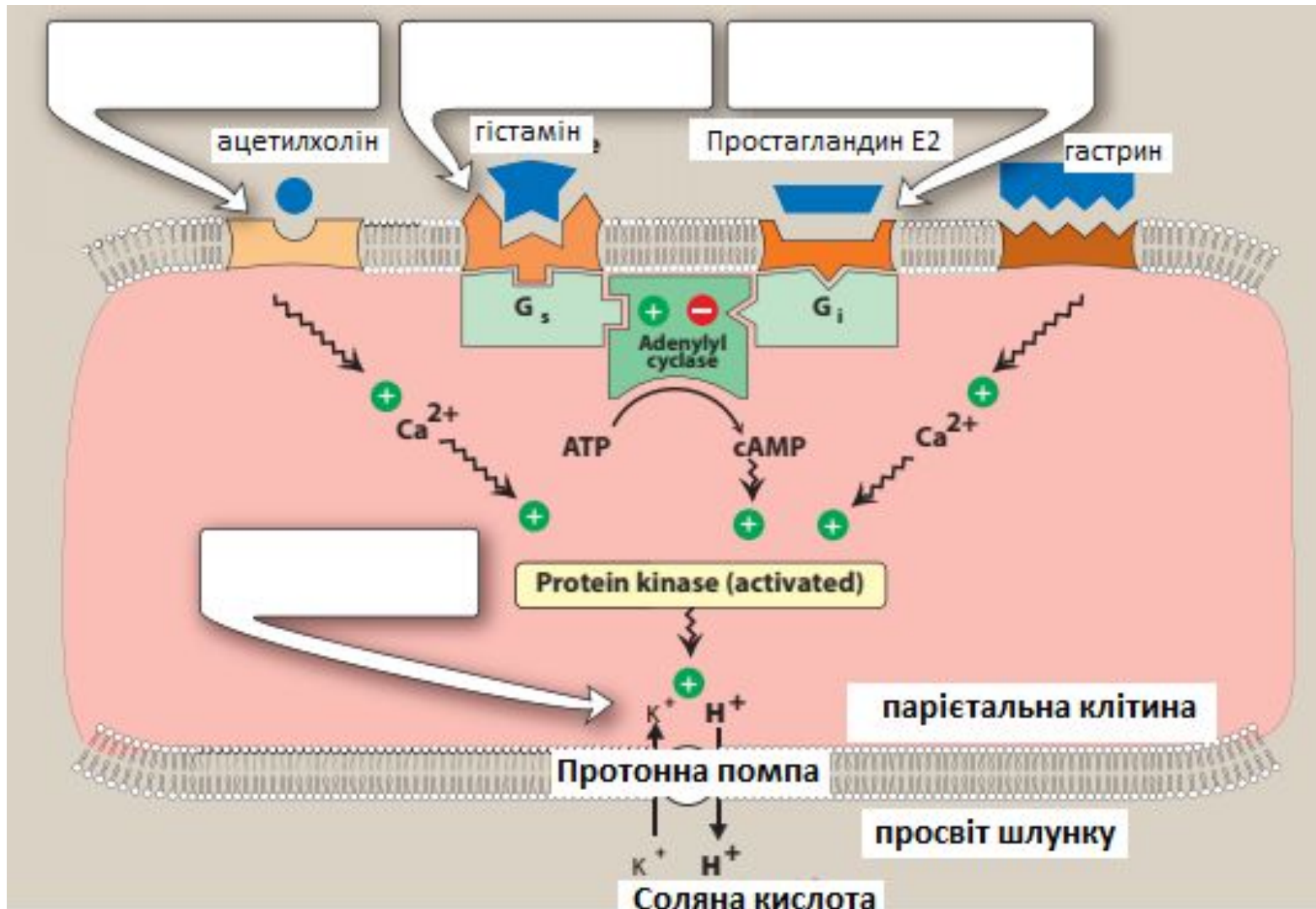
- 
1. Запалення слизової оболонки (ит) - стоматит, гастрит, коліт.
 2. Ерозія слизової оболонки - заживає безслідно

Процесс оборотний

Процесс не
оборотний

3. Виразка слизової і глибше - заживає рубцем (стеноз), може виникати розрив (кровотеча) або пенетрація (проростання)
4. рак

ЕФЕКТИ АЦЕТИЛХОЛІНУ, ГІСТАМІНУ, ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 І ГАСТРИНУ НА СЕКРЕЦІЮ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ПАРІСТАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ШЛУНКУ



АНТАЦИДИ

АНТАЦИДИ

1. Засоби резорбтивної дії:
 - Натрію гідрокарбонат
 - Кальцію карбонат

2. Засоби без резорбтивної дії:
 - препарати магнію
 - окис магнію
 - трисілікат магнію

 - препарати алюмінію
 - гідроокис алюмінію
 - фосфат алюмінію

3. Комбіновані препарати магнію та алюмінію
 - Альмагель
 - Маалокс

АНТАЦИДИ

ПОКАЗАННЯ:

- печія
- гіперацидні стани
- езофагіти
- комплексна терапія виразкової хвороби шлунка

АНТАЦИДЫ: НПР

системний алкалоз (нейтралізація

антацидами соляної кислоти

- не витрачається і всмоктуються
власні

бікарбонати),

гіпернатріємія, виділення
вуглекислого газу

при взаємодії з HCl шлунку,
розтягнення шлунку,

вторинна хвиля секреції, метеоризм,
відрижка, печія, посилення

стравохідного

розслаблення гладеньких м'язів
рефлюксу

шлунку,

уповільнення спорожнення шлунку,
запор,

на тлі ниркової недостатності
остеопороз, енцефалопатія та

проксимальна диспепсія, гіпернатріємія,
прискорення випороження шлунку,

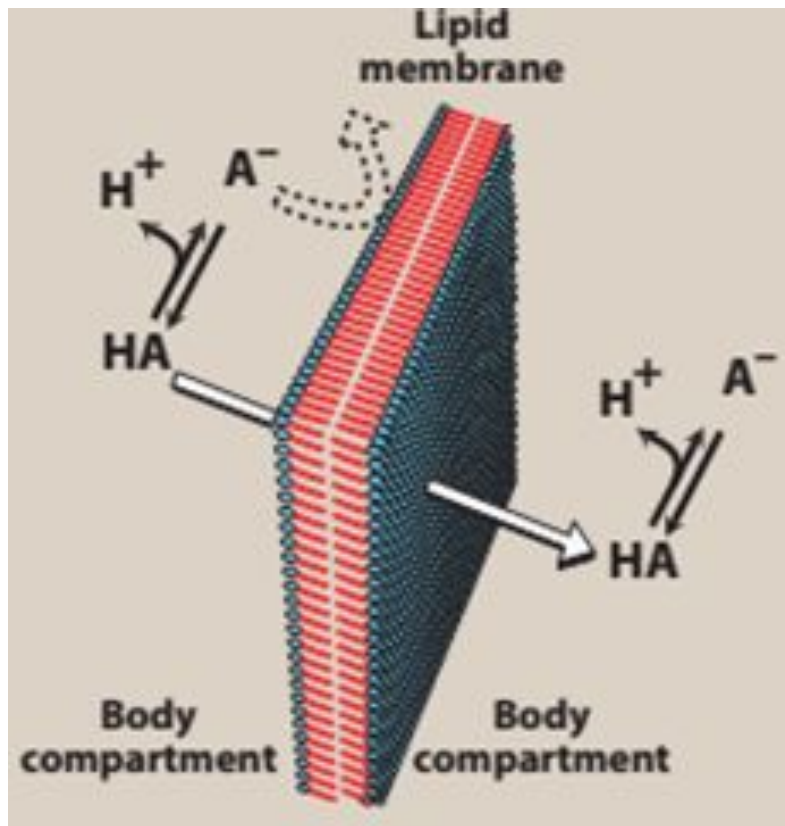
пронос

карбонат натрію,
бікарбонат натрію,
карбонат кальцію

алюміній

магній

АБСОРБЦІЯ НЕІОНІЗОВАНИХ СЛАБКИХ КИСЛОТ



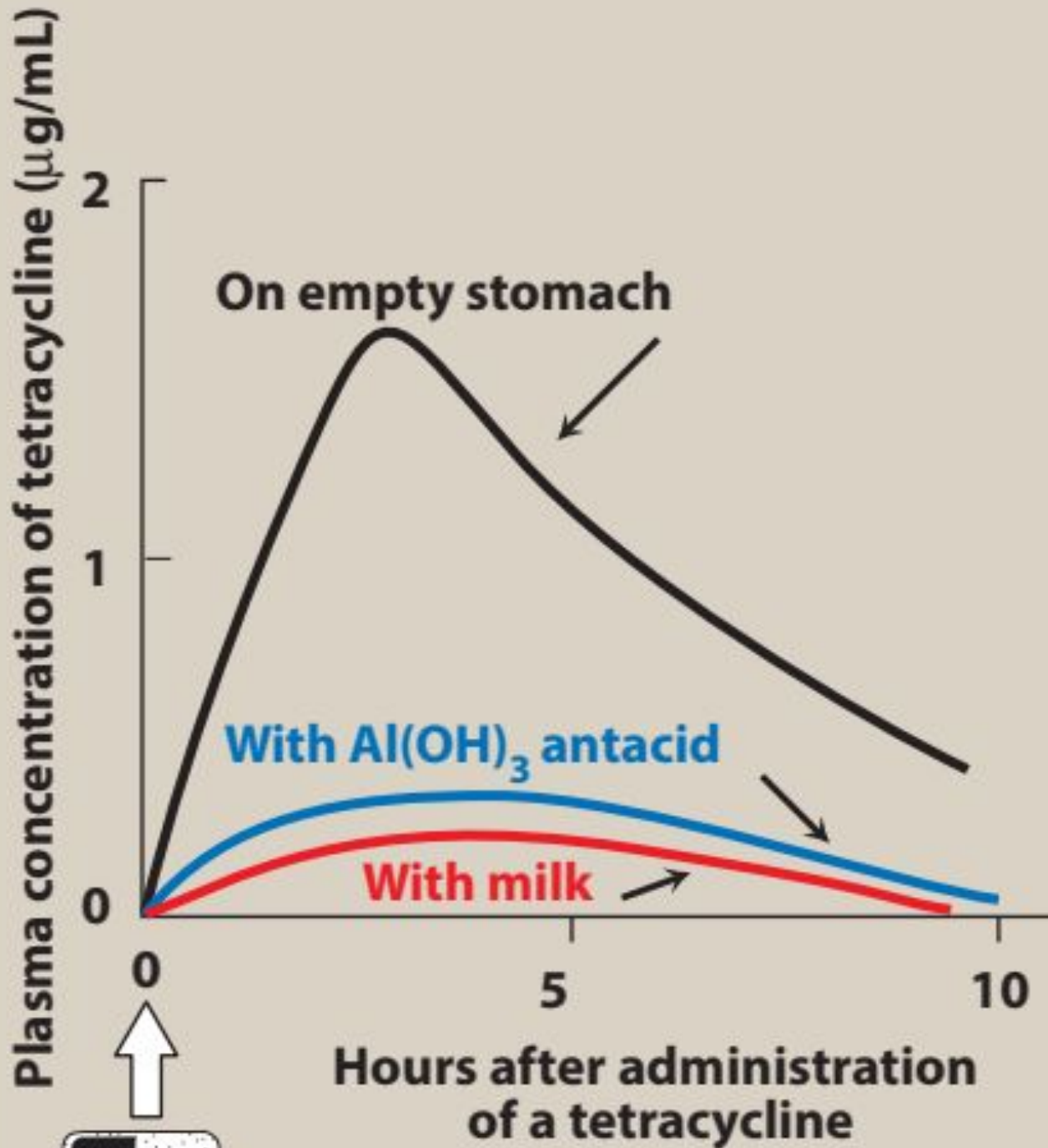
Слабкі кислоти (HA)

Краще в кислому середовищі

альмагель тощо

+ антибіотики (слабкі кислоти)

зменшення біодоступності антибіотика



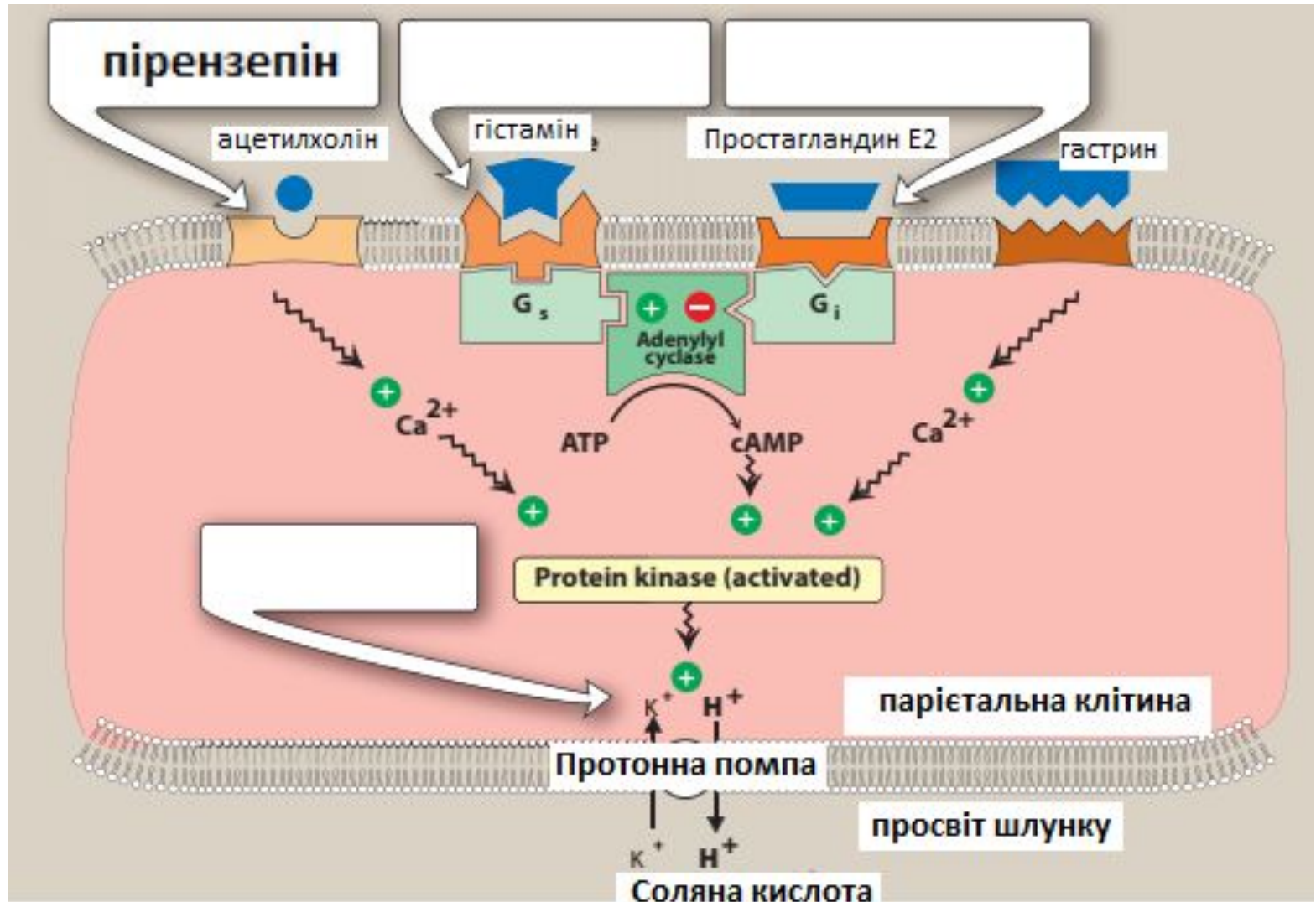
Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015.

АНТАЦИДИ: ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Mg (ОН) і Al (ОН) адсорбують інші препарати (наприклад, препарати заліза), утворюючи нерозчинні комплекси.

Доцільно: антациди за 2 год до або через 2 год після інших препаратів.

ЕФЕКТИ АЦЕТИЛХОЛІНУ, ГІСТАМІНУ, ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 І ГАСТРИНУ НА СЕКРЕЦІЮ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ПАРІЄТАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ШЛУНКУ



М-ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

Неселективні:

- атропін,**
- платифілін,**
- метацин**

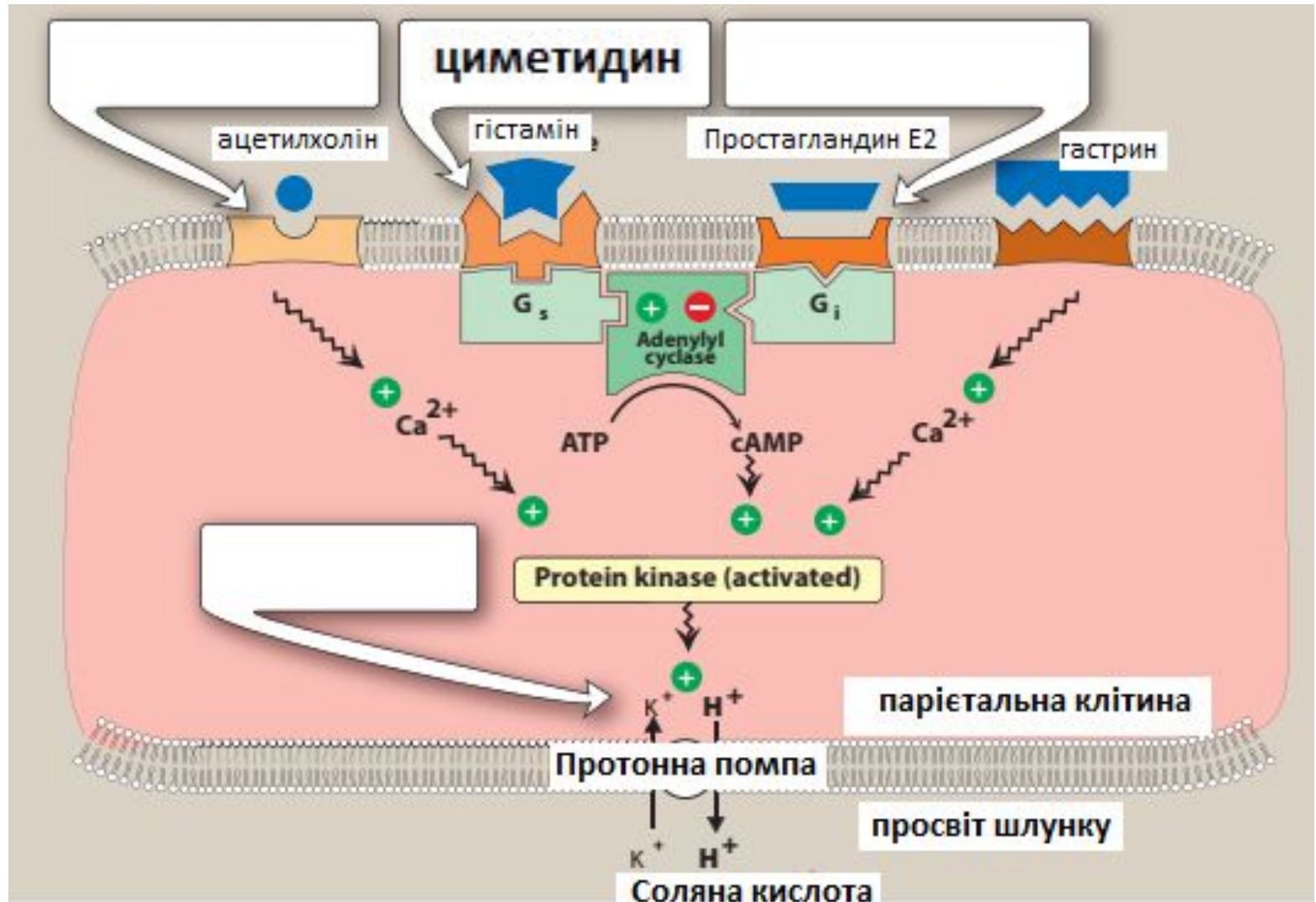
•Селективні

- М1-холінорецепторів**
- пірензепін**

ПІРЕНЗЕПІН

- пригнічує виділення гістаміну з мастоцитів підслизової,
- блокує інтрамуральні парасимпатичні ганглії шлунка
- пригнічується секреція
 - гастрину,
 - пепсиногену
 - соляної кислоти
- не пригнічує продукцію слизу,
- гальмує протеолітичні процеси в епітелії,
- покращує кровопостачання і регенерацію слизової оболонки шлунка

ЕФЕКТИ АЦЕТИЛХОЛІНУ, ГІСТАМІНУ, ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 І ГАСТРИНУ НА СЕКРЕЦІЮ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ПАРІСТАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ШЛУНКУ



БЛОКАТОРИ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ:

а) 1 покоління - циметидин

б) 2-3 покоління: ранітидин, фамотидин

Механізм:

конкурентна блокада H₂-гістамінових рецепторів на мембранах

обкладочних клітин.

зниження активності аденнілатциклази - зниження рівня внутрішньоклітинного 3,5 цАМФ – пригнічення H⁺K⁺ / АТФ-ази.

знижується

- секреція іона H⁺ в просвіт шлунка

- кількість HCL в шлунковому соку.

ГОЛОВНИХ КЛІТИН

- зменшення секреції пепсиногену

БЛОКАТОРИ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ:

Фармакокінетика.

всередину, в / в і в / м.

всередину - T_{макс}- 1-3 ч.

В/в – тер концентрація зберігається

5 год (циметидин)

6 - 8 год (ранітидин)

10 - 12 год (фамотидин).

Мало зв'язуються з білками плазми

Проходять через плаценту

На 10-35% метаболізуються в печінці.

Виводяться нирками (клубочкова фільтрація і канальцева секреція) і з грудним молоком

БЛОКАТОРИ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ: НПР і взаємодія

≥ 3% незначні переважно

- **пронос або запор**
- **головний біль,**
- **сонливість,**
- **втомлюваність,**
- **біль у м'язах**

< 3% переважно при в/в:

Зміни з боку ЦНС

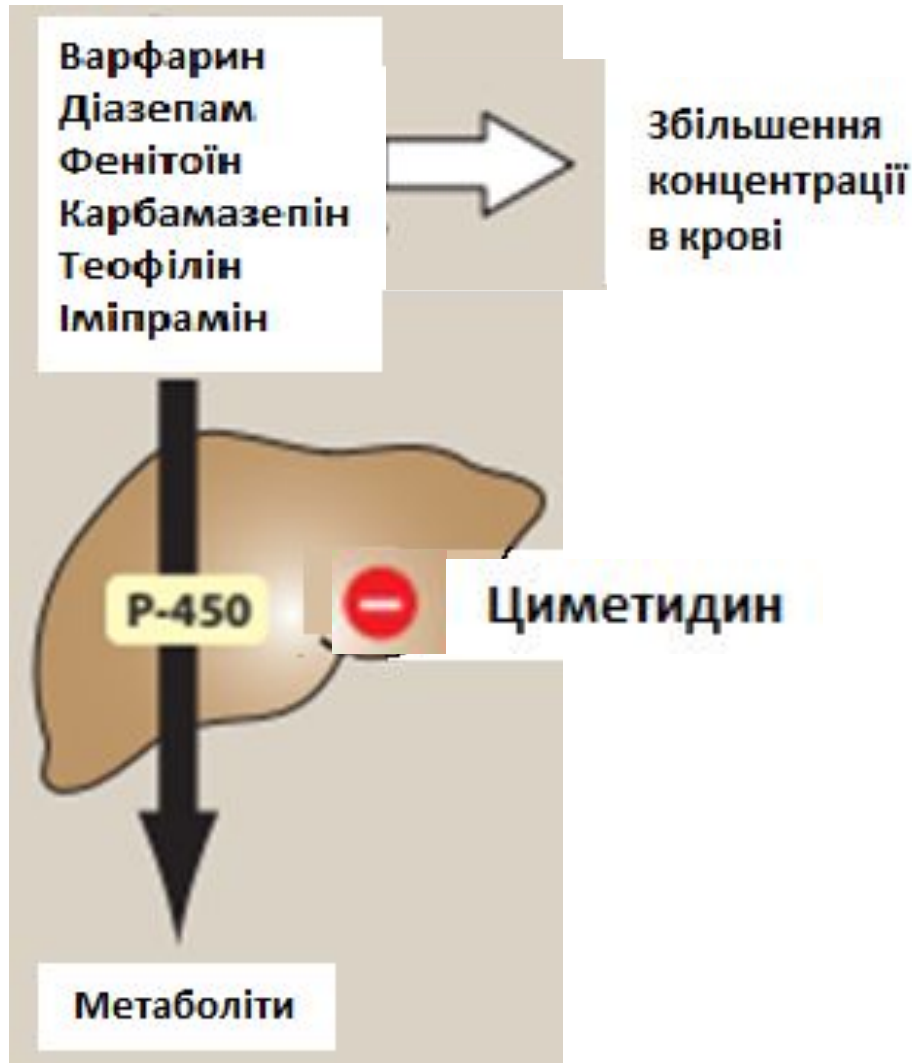
- **оглушення,**
- **делірій,**
- **галюцинації,**
- **дизартрія,**
- **сильний головний біль**

БЛОКАТОРИ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ: НПР

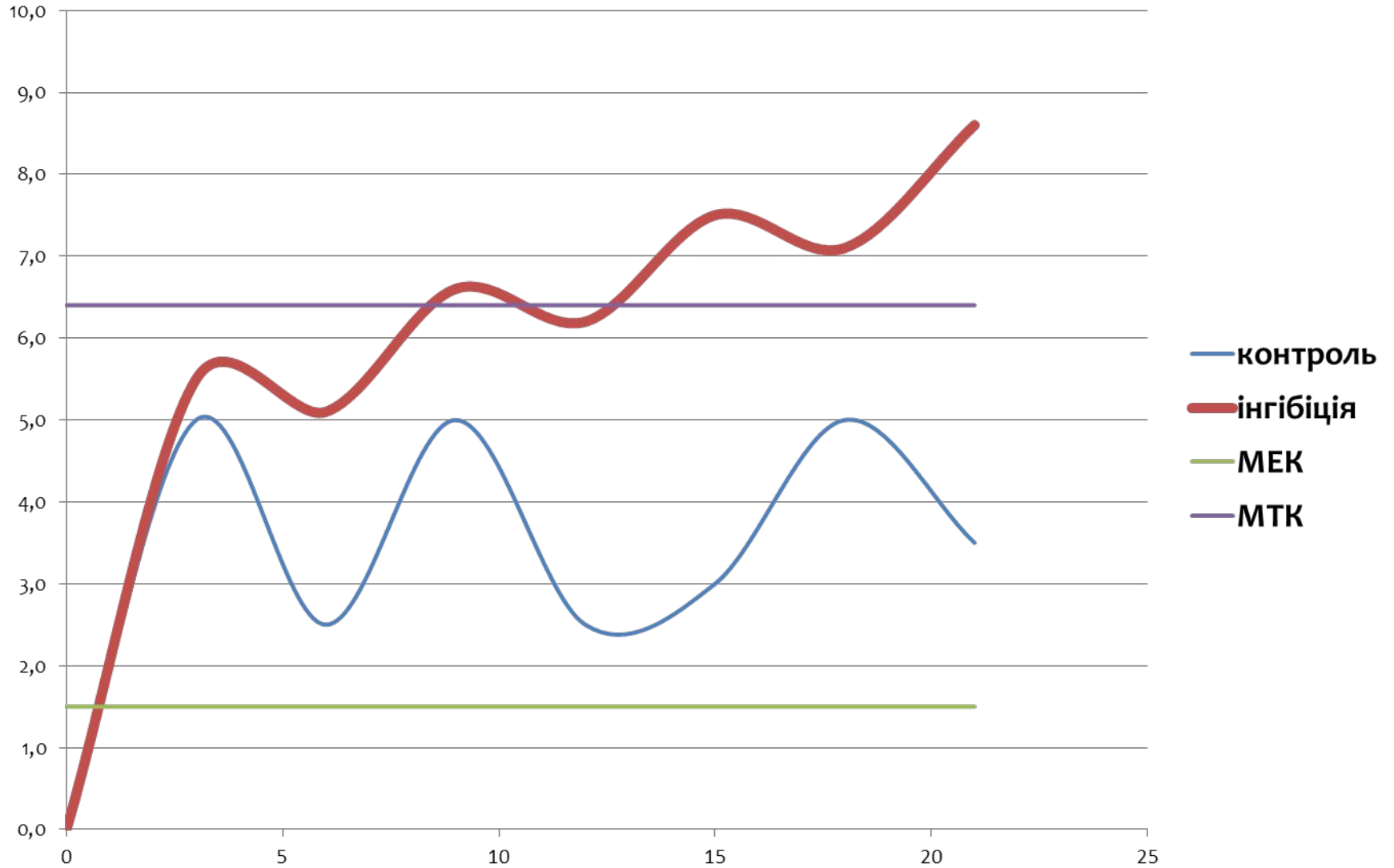
Циметидин

- блокує андрогенові рецептори
 - порушує гідроксилування естрадіолу цитохромом P450
 - гінекомастія у чоловіків
 - галакторея у жінок
-
- Пригнічення кровотворення
 - в т.ч. - тромбоцитопенія.

ВПЛИВ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МЕТАБОЛІЗМ ІНШИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



ІНГІБІЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ

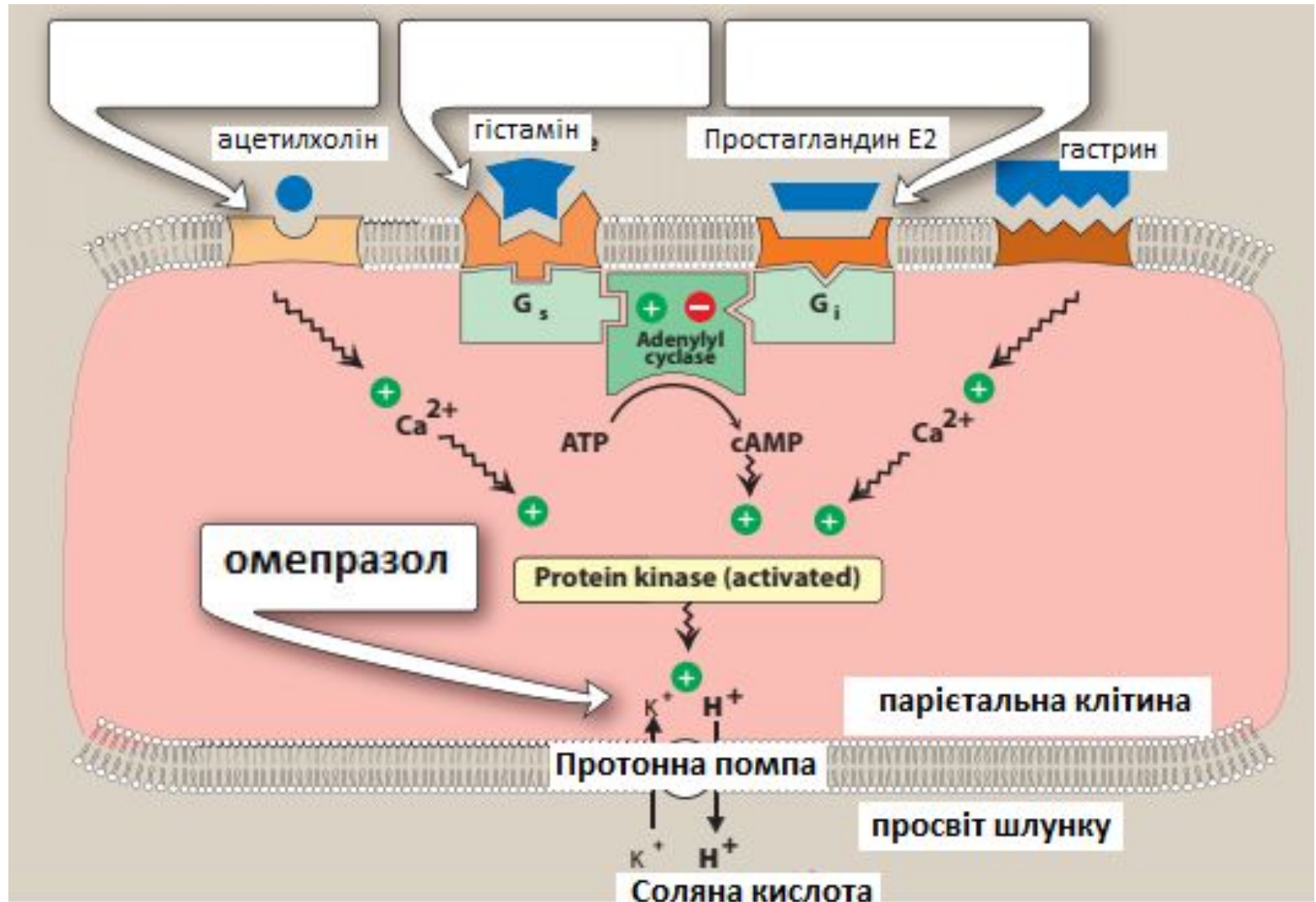


ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:ЦИМЕТИДИН

Циметидин пригнічує каналцеву секрецію прокаїнаміду

- Підвищується його сироваткова концентрація і його активного метаболіту N-ацетилпрокаїнаміду.**

ЕФЕКТИ АЦЕТИЛХОЛІНУ, ГІСТАМІНУ, ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 І ГАСТРИНУ НА СЕКРЕЦІЮ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ПАРІЄТАЛЬНИХ КЛІТИНАХ ШЛУНКУ



ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

- потрапляють через кров в обкладочні клітини
- накопичуються в секреторних каналцях,
- неактивні попередники (слабкі луги),
 - активуються в кислому середовищі
 - утворюються сульфенамід і сульфенові кислоти
 - ковалентно зв'язуються з залишками цистеїну (позаклітинний домен H⁺, K⁺/АТФази).

ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

- Необоротна інактивація H^+ , K^+ /АТФази
 - припиняється секреція іонів H^+ .
 - відновлюється після вбудовування в мембрану нових молекул H^+ , K^+ /АТФази.
- Омепразол також вибірково пригнічує карбоангідразу слизової шлунка
 - зниження кислотності шлункового вмісту.
- Омепразол в дозі 20 мг/добу протягом 1 тиж пригнічує секрецію $HCl > 95\%$.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

- При низькому рН – ІПП руйнуються
 - Кислотостійка оболонка (в таблетках або гранулах, покритих желатиновою капсулою)
 - розчиняється лише у лужному середовищі кишечника

ФАРМАКОКІНЕТИКА ІПП

- Приймати перед їжею або разом з їжею
 - стимулюється вироблення НСІ
 - активуються
- Макс ефект після кількох прийомів
 - не всі молекули H^+,K^+ /АТФази і обкладувальні клітини працюють одночасно
- Препарати, що знижують кислотність (H₂-блокатори) послаблюють дію ІПП

ФАРМАКОКІНЕТИКА ІПП

- швидко всмоктуються
- значною мірою зв'язуються з білками плазми
- метаболізуються за участю CYP 2C19 і 3A4
- метаболіти виводяться із сечею та калом у вигляді сульфатів.
- $T_{1/2}$ 1-2 год
- тривалість дії ≥ 1 -2 діб (поки не утворюються нові молекули H^+ , K^+ /АТФази)
- 1/добу
- за 2-5 діб стабільне інгібування 70% H^+ , K^+ /АТФази
- ХНН і цироз печінки не веде до накопичення препарату

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ІПП

Drug	Bioavailability (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)
Omeprazole	40–65	0.5–1.0	1–3
Esomeprazole	>80	1.5	1.6
Lansoprazole	>80	1.0–2.0	1.7
Dexlansoprazole	NA	1.0–2.0	5.0
Pantoprazole	77	1.0–1.9	2.5–4.0
Rabeprazole	52	1.0–2.0	3.1

- можливі
- нудота, біль в животі, запор, метеоризм, пронос,
- зрідка
 - підгостра дистрофія,
 - артралгія,
 - висип
 - головний біль.

- Тривалий прийом омепразолу
 - порушується всмоктування вітаміну В 12,
 - істотно підвищується сироваткова концентрація гастрину (> 500 нг / л).

ІПП: показання

- рефлюкс-езофагіт
 - неефективність Н2-блокаторів
- виразкова хвороба
- синдром Золлінгера-Еллісона
 - гастринома
 - рецидивуючі пептичні виразки

Лекарственные взаимодействия НПР

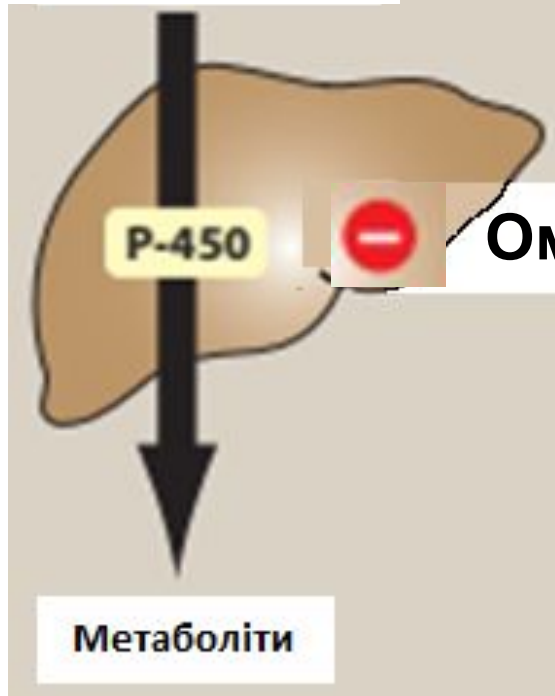
- угнетают микросомальные ферменты печени, замедляют метаболизм
 - бензодиазепинов,
 - варфарина,
 - фенитоина
 - др

ВПЛИВ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ПРЕПАРАТІВ НА МЕТАБОЛІЗМ ІНШИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

КЛОПІДОГРЕЛЬ



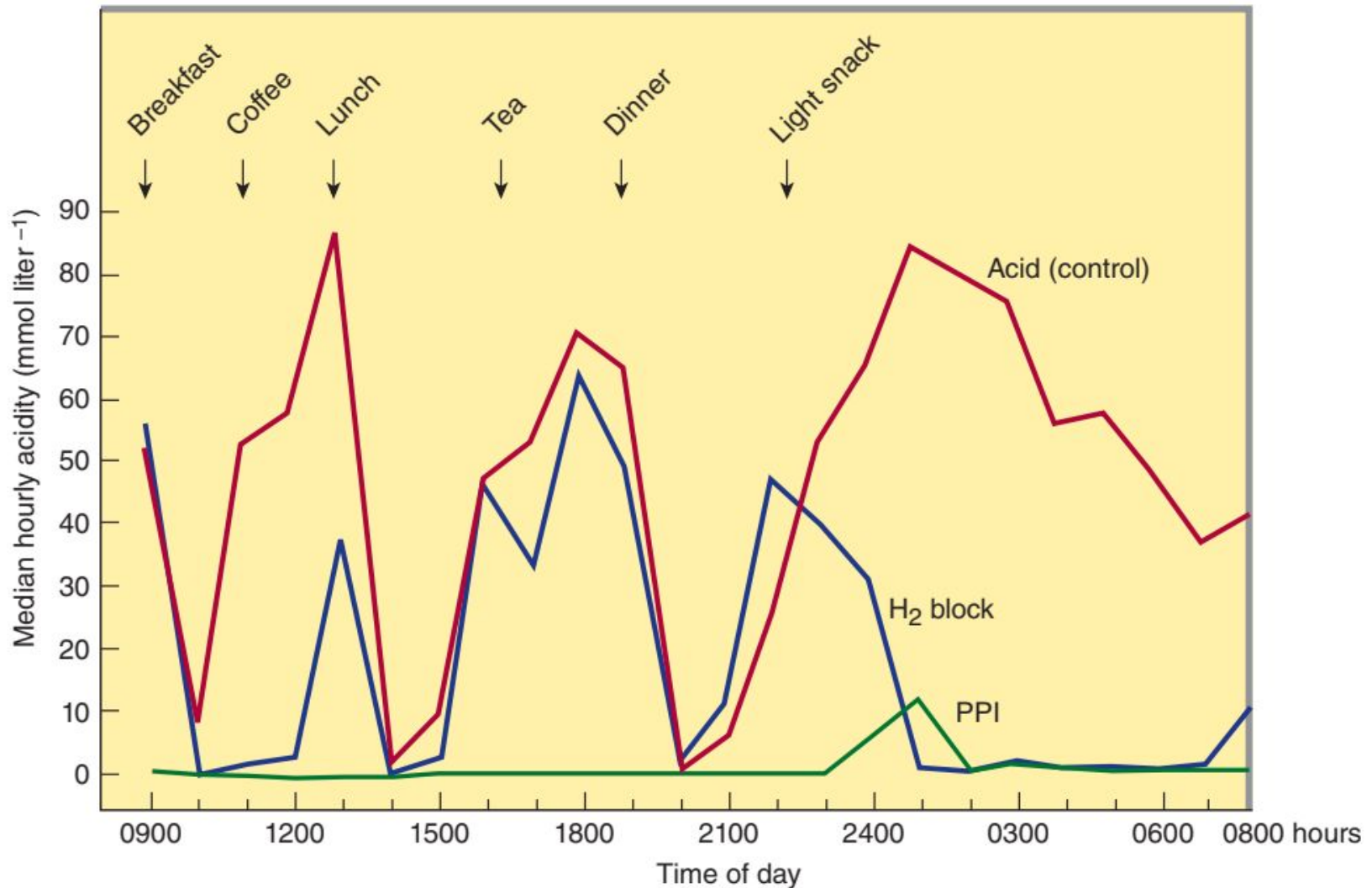
Збільшення
концентрації
в крові



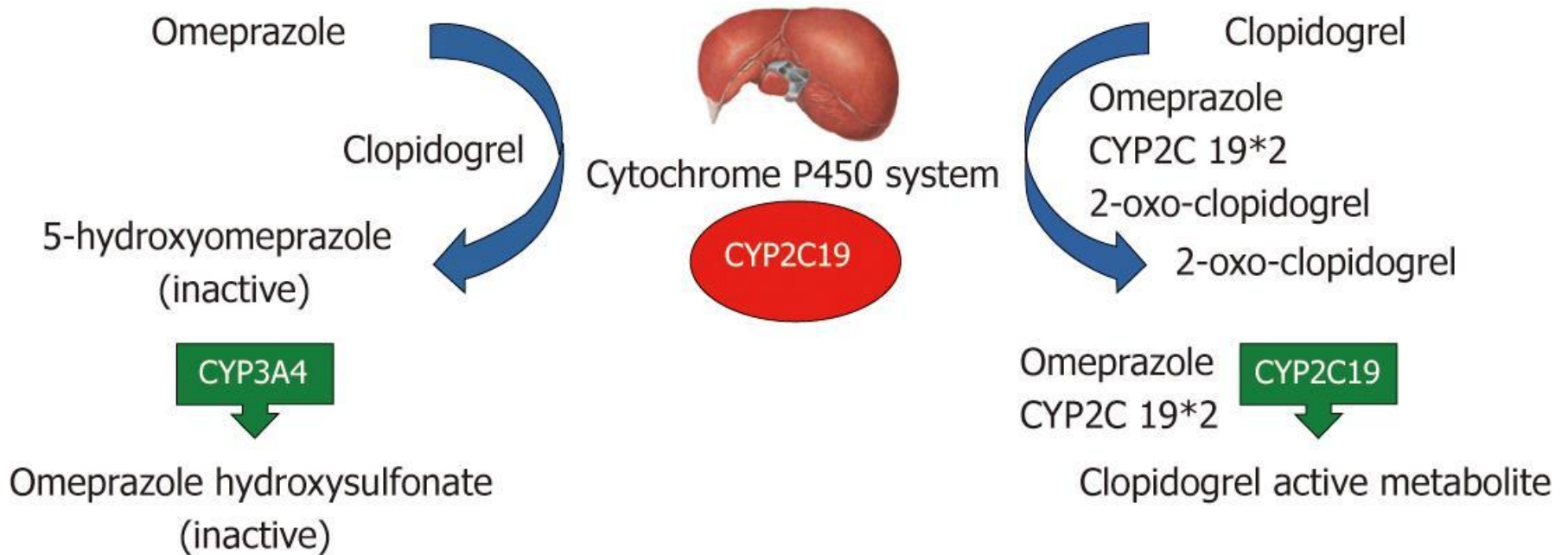
Омепразол

Не утворюється
активний
метаболіт
клопідогрелю

ВПЛИВ АНТИСЕКРЕТОРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ КИСЛОТНОСТІ



КЛОПІДОГРЕЛЬ ТА ОМЕПРАЗОЛ



Суттєве зменшення антиагрегантної дії клопідогрелю під впливом омепразолу ,

але не пантопрозолу

ГАСТРОПРОТЕКТОР И

Зменшують дію факторів агресії на слизову оболонку шлунка:

I. механічний захист:

а) вісмуту субцитрат

б) препарати алюмінію (сукральфат)

II. підвищують стійкість слизу і слизової оболонки до пошкоджень факторами агресії:

а) мізопростол (синтетичний аналог ПГ Е1)

ВІСМУТУ СУБЦИТРАТ: Фармакодинаміка

Гастропротекція

- збільшує утворення муцину і секрецію гідрокарбонату,
- у кислому середовищі шлунка утворює на поверхні виразок та ерозій захисну плівку
- накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту
 - сприяє їх рубцюванню
 - захищає слизову оболонку від впливу шлункового соку
- стимулює синтез простагландину E_2 ,
- знижує активність пепсину і пепсиногену

Антимікробна активність стосовно *Helicobacter pylori*.

ВІСМУТУ СУБЦИТРАТ: Фармакокінетика

- **Практично не всмоктується у ШКТ**
 - **незначна кількість екскретується із сечею**

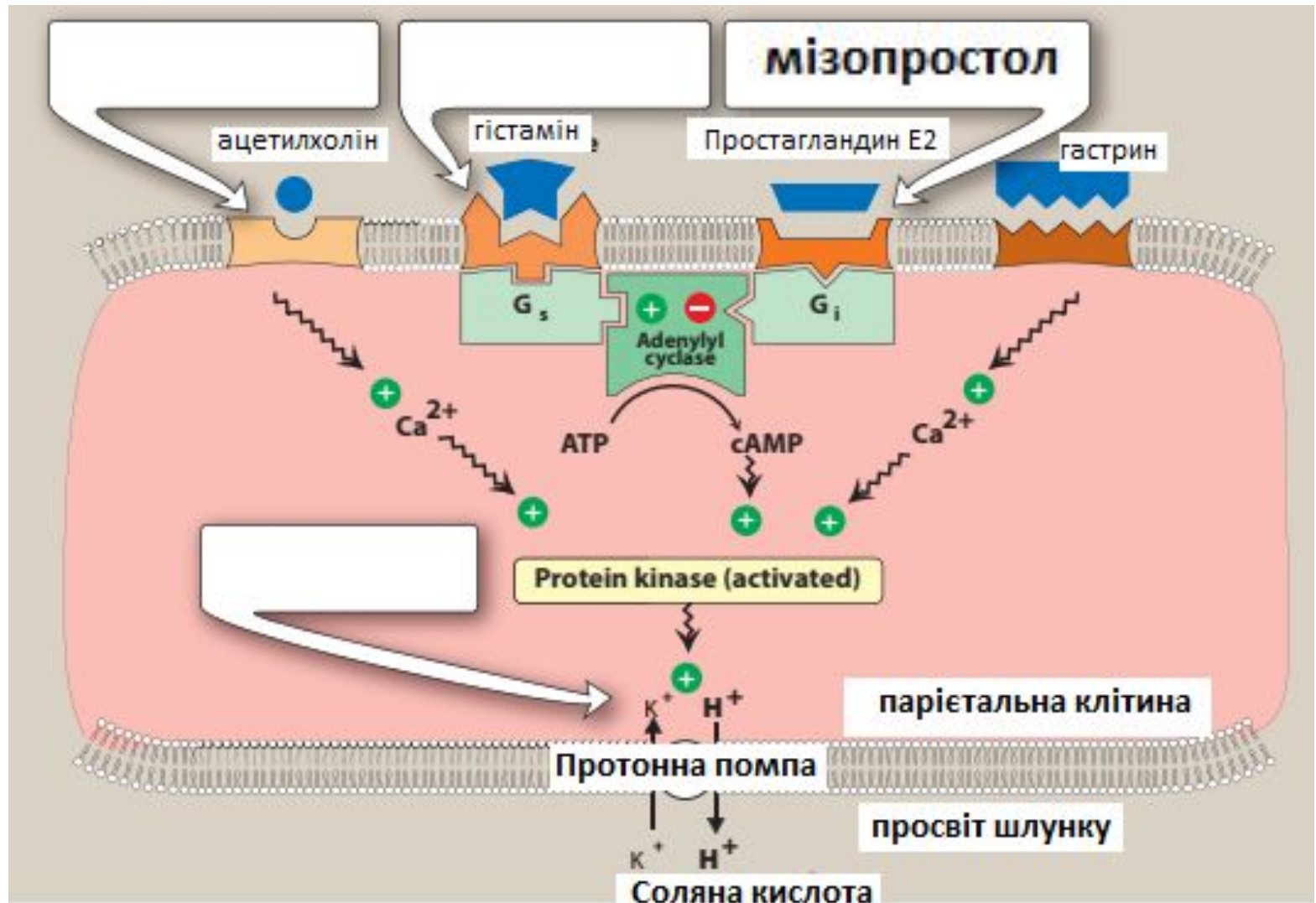
ВІСМУТУ СУБЦИТРАТ: НПР

- **випорожнення чорного кольору, нудота, блювання, запор або діарея.**
- **висипання, свербіж, алергічні реакції**
- **зміна кольору язика**

СУКРАЛЬФАТ

- **Вміст**
 - алюмінію гідроксид
 - сульфат сахарози
- **Механізм**
 - сульфат сахарози⁻ + протеїни⁺ виразки
 - утворюється плівка
 - захист від подальшого пошкодження кислотою
- **Біодоступність – 3-5%**
- **Взаємодія – зменшує всмоктування ЛЗ**

МІЗОПРОСТОЛ



МІЗОПРОСТОЛ

- Метильований аналог ПГЕ1
- Стимулює секрецію слизу та бікарбонатів
- Посилює мукозальний кровотік
- Знижує секрецію соляної кислота
 - базальну на 85-95%
 - під час їжі на 75-85%

- Висока біодоступність перорально
- Метаболізується до мізопростолової кислоти
- $T_{1/2}$ – 30 хв
 - 3-4 рази на добу

- Суттєво зменшує частоту НПЛЗ-гастропатій у пацієнтів групи ризику

МІЗОПРОСТОЛ: НПР ТА ПРОТИПОКАЗАННЯ

Діарея

- у 30% через 2 тиж від початку лікування**
 - часто самостійно проходить протягом 1 тиж.**
- дозозалежна**
- + іноді спастичні болі в животі**

Протипоказання:

- Вагітність**
 - підвищує скоротливість матки**
- Хронічні запальні захворювання кишечника**

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 1

**Вкажіть лікарський засіб, який змінює колір
язика:**

A. Амоксицилін

B. Омепразол

C. Вісмута субцитрат

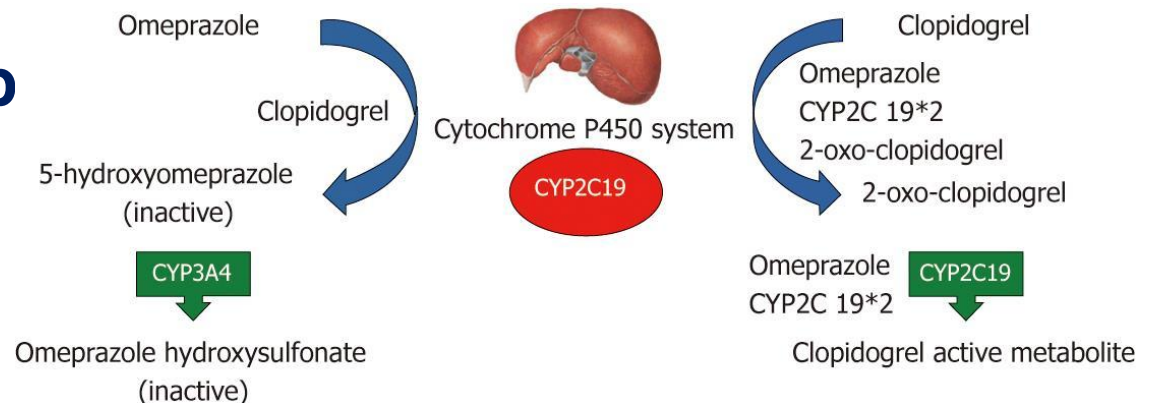
D. Мізопростол

E. Пірензепін

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 2

Літня жінка перенесла інфаркт міокарда. Приймає аспірин, клопідогрель, аторвастатин, метопролол і лізиноприл. Їй протипоказано приймати

- A. Альмагель
- B. Фамотидин**
- C. Омепразол
- D. Ранітидин
- E. Кальцію кар



ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 3

Вагітна жінка звернулась до провізора з проханням вибрати із вказаних засобів той, який їй не можна вживати при печії

- A. Карбонат кальцію**
- B. Фамотидин**
- C. Лансопразол**
- D. Мізопростол**

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 4

Пацієнтка, 35-ти років, звернулася із скаргами на біль в епігастральній ділянці, що виникає через 1,5-2 години після їжі, слабкість, печію. При обстеженні виявлено виразку дванадцятипалої кишки, підвищену кислотність шлункового соку. Доцільно призначити для патогенетичної терапії?

А. Магнію сульфат

В. Маалокс

С. Пантопразол

Д. Лоперамід

Е. Панкреатин

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 7

Хворому на виразкову хворобу 12-палої кишки на фоні підвищеної секреторної функції шлунку був призначений засіб для зниження секреції. У процесі лікування диспепсичні явища значно зменшилися, але хворого почали турбувати сухість у роті та порушення зору. Який препарат було призначено?

А. Альмагель

В. Вікапін

С. Пірензепін

Д. Омепразол

Е. Фамотидин

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 11

У пацієнтки, 42-х років, хронічний гастрит типу В, у стадії загострення. Необхідно призначити:

A. Антихелікобактерну терапію

B. Засоби, що знижують кислотність та інгібітори ферментів

C. Антиоксидантну терапію

D. Замісну терапію (вітаміни, соляна кислота, ферменти)

E. Жовчогінну терапію

тип А — аутоімунне захворювання в фундальному відділі, запальний процес провокується антитілами до обкладочних клітин;

тип В — найпоширеніша, бактеріальна форма гастриту;

тип С (хімічний) – характеризується рефлюксом жовчних кислот в шлунок. Аналогічні пошкодження можуть бути викликані алкоголем, НПЛЗ.

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 10

Пацієнту із ураженням суглобів лікар планує призначити НПЛЗ. В анамнезі хронічний гастрит типу В. Який захід профілактики НПЛЗ-гастропатії буде найбільш дієвий?

A. Призначення мінімальної дози НПЛЗ

B. Призначення ІПП

C. Зміна шляху введення НПЛЗ

D. Зміна лікарської форми НПЛЗ, що розчиняються у кишечнику

E. Застосування НПЛЗ після прийому їжі

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 9

Пацієнту, хворому на виразку шлунка із підвищеною секреторною та кислотоутворюючою функціями призначений омепразол у таблетках по 40 мг. Як його раціонально вживати:

- A. Запивати молоком
- B. під час вживання їжі
- C. за 30 хв до прийому їжі
- D. через 1 год після прийому їжі
- E. розжовувати

Форма термінового вивільнення при призначенні натще $T_{max} < 30$ хв

ІПП пригнічують і вільну, і стимульовану їжею секрецію

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 12

Чоловік, 45 років, звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на болі в епігастрії, печію, дискомфорт при прийомі їжі. На ЕФГДС: виразкова хвороба. Призначено комбіновану фармакотерапію. Через два дні пацієнт відмітив, що випорожнення набули чорного забарвлення. Вкажіть ЛЗ, для якого характерна така побічна дія:

- A. Вісмуту субцитрат
- B. Омепразол
- C. Актовегін
- D. Метронідазол
- E. Ранітидин

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 13

Пацієнт 54-х р., кілька років страждає на хронічний гіперацидний гастрит, звернувся до сімейного лікаря із скаргами на неефективність вісмуту субцитрату. Лікар призначив додатково альмагель. Які ускладнення з боку органів травлення частіше виникають при прийомі цього лікарського засобу?

А. Діарея

В. Нудота

С. Анорексія

Д. Блювання

Е. Закреп

ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 14

Пацієнт звернувся до сімейного лікаря із скаргами на біль натще, що проходить після прийому їжі, з локалізацією в епігастральній ділянці, часте блювання та печію. При обстеженні визначені больові точки Боаса та Менделя. Було встановлено попередній діагноз: виразкова хвороба шлунку, що підтвердилося на ФЕГДС. Хворому було призначено противиразковий препарат, який блокує гістамінові H₂-рецептори

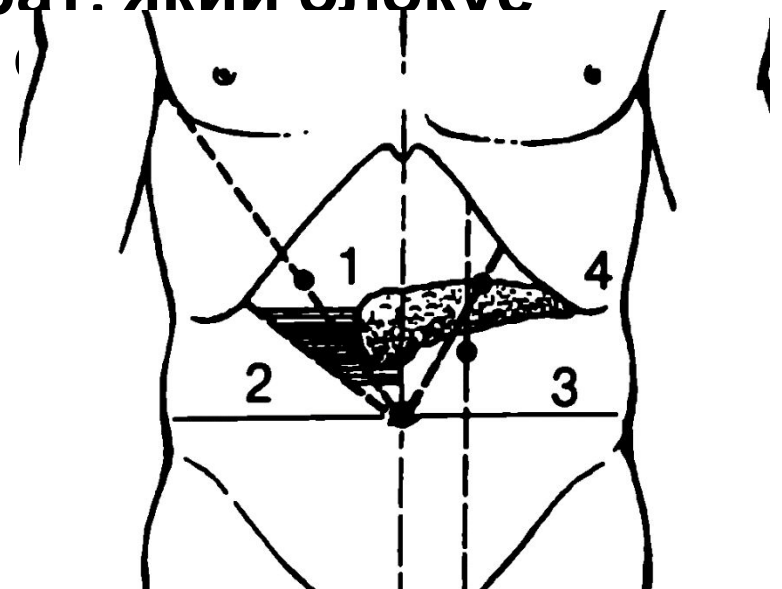
A. Омепразол

B. Фамотидин

C. Альмагель

D. Атропіну сульфат

E. Пірензепін



ТЕСТОВЕ ЗАВДАННЯ 15

До аптеки звернулася дівчина зі скаргою на печію. Який препарат безрецептурного відпуску може порекомендувати фармацевт?

A. Омепразол

B. Альмагель

C. Атропіну сульфат

D. Домперидон

E. Парацетамол

КЕЙС 1

- Пацієнт В., 42 роки, виразкова хвороба. Проведена еридикаційна терапія.
- Скаржиться на біль та набряклість великого пальця лівої стопи.
- Про яке ускладнення терапії можна подумати?
- Подагра.
- Яке лабораторне дослідження потрібно зробити?
- Рівень сечової кислоти в крові?
- Який із ЛЗ, що застосовувався в комплексній терапії виразкової хвороби міг спричинити загострення подагри?
- Омепразол

КЕЙС 2

Пацієнт, 65 років, регулярно курить до 5 цигарок на день, періодично у нього відмічаються напади фібриляції передсердь. Останній тиждень відмічається загострення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Приймає варфарин, ранітидин, альмагель.

Які можливі небезпечні взаємодії лікарських засобів?

Про що треба повідомити пацієнта?

- Ранітидин знижує метаболізм непрямих антикоагулянтів
 - Кровотеча
 - Контроль МНВ
- Куріння пришвидшує метаболізм ранітидину.
- Куріння посилює ГЕР
- Не ефективне лікування ГЕР

- **Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. Fourteenth Edition. 2018**
- **Pharmacology / [edited by] Karen Whalen ; collaborating editors, Richard Finkel, Thomas A. Panavelil. – Sixth edition. – 2015. (Lippincott illustrated reviews)**