

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А.

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЯ В  
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Навчальний посібник для студентів ВМНЗ МОЗ України

Запоріжжя

2016

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А.

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА  
ФАРМАКОТЕРАПІЯ В  
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Рекомендовано Міністерством охорони здоров'я України як навчальний  
посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України

Запоріжжя

2016

УДК: 615.24.03(075.8)

ББК 52.8:54.13]я73

К 78

Рекомендовано Міністерством охорони здоров'я України як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України (Лист № 23-01-9/532 від 03.11.2015р)

Автори:

О. В. Крайдашенко, О. О. Кремзер, О. А. Михайлик.

Рецензенти:

Фуштей І. М. – завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології і ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», д.мед.н., професор.

Яковлева О. О. – завідувач кафедри клінічної фармації і клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор.

У навчальному посібнику викладені клініко-фармакологічні властивості (фармакокінетика, фармакодинаміка, взаємодія і побічна дія) лікарських засобів, які застосовуються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, основні принципи лікування гастроентерологічних захворювань, що є компетенцію не тільки гастроентерологів, але й лікарів інших спеціальностей, а також провізорів. Дана порівняльна характеристика лікарських засобів і фармакологічних груп, їх місце в лікуванні конкретних нозологічних форм. У програму лікування включені сучасні препарати, зареєстровані в Україні, зокрема, сучасні антисекреторні та ферментативні засоби, гепатопротектори тощо.

## ЗМІСТ

	ВСТУП	4
Розділ 1	АНТАЦИДНІ ЗАСОБИ	5
Розділ 2	ЗАСОБИ З ГАСТРОПРОТЕКТИВНИМ ЕФЕКТОМ	13
Розділ 3	БЛОКАТОРИ H <sub>2</sub> -ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ	22
Розділ 4	ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ	33
Розділ 5	ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ ТОНУС І СТИМУЛЮЮТЬ МОТОРИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ	42
Розділ 6	ПРЕПАРАТИ ТРАВНИХ ФЕРМЕНТІВ	57
Розділ 7	ЖОВЧОГІННІ ЗАСОБИ	70
Розділ 8	ХОЛЕЛІТОЛІТИЧНІ ЗАСОБИ	80
Розділ 9	ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ	85
Розділ 10	ПРОТИДІАРЕЙНІ ЗАСОБИ	104
Розділ 11	ПРОНОСНІ ЗАСОБИ	119
Розділ 12	ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ МЕТЕОРИЗМ	130
Розділ 13	ПРОБІОТИКИ	134
Розділ 14	ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЮ	149
Розділ 15	СПАЗМОЛІТИКИ	166
Розділ 16	МААСТРИХТ -4: ЯК ПРОВОДИТИ ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКУ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	177
	Література	185

## ВСТУП

Серед сучасних актуальних проблем медицини гастроентерології належить одне з провідних місць. В Україні захворювання органів травлення займають за частотою друге місце після захворювань серцево-судинної системи. Підвищення захворюваності пояснюється багатьма причинами, в першу чергу, зміною ритму життя, порушенням екології навколишнього середовища.

Сучасною наукою і практикою накопичений великий досвід ефективної діагностики і лікування хвороб органів травлення. Відкриття *Helicobacter pylori* (Нр) і деяких інших бактерій і вірусів стало підставою для перегляду колишніх уявлень не тільки про етіологію і патогенез, але й про методи лікування цих захворювань.

Велика частина гастроентерологічних хворих потребує комплексної лікарської терапії, спрямованої на різні ланки регуляції функції органів травного тракту. З'явилася велика кількість нових препаратів, лікарських форм і нових фармакологічних груп лікарських засобів, регулюючих роботу органів травлення. Значно доповнені уявлення про механізм дії, фармакодинаміку і умови раціонального застосування відомих препаратів, регулюючих діяльність шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які добре зарекомендували себе в клініці. Все це робить актуальним питання клінічної фармакології і фармакотерапії в гастроентерології.

Без знання основ терапії, глибокого розуміння клінічної фармакології і фармації в гастроентерології, уміння орієнтуватися в номенклатурі сучасних засобів, регулюючих діяльність ШКТ, їх взаємодії і взаємозамінності сучасний лікар і провізор не може вважатися кваліфікованим фахівцем.

## РОЗДІЛ 1

### АНТАЦИДНІ ЗАСОБИ

Антациди — лікарські засоби (ЛЗ), які зменшують кислотність шлункового вмісту за рахунок хімічної взаємодії із соляною кислотою в порожнині шлунку.

Історія застосування цих ЛЗ налічує не одну сотню років, оскільки за допомогою антацидних ЛЗ реалізується найпростіший медикаментозний підхід до корекції гіперацидних станів — хімічна нейтралізація соляної кислоти в просвіті шлунку або абсорбція і подальша нейтралізація кислоти. Антациди безпосередньо не впливають на функціонування парієтальних клітин.

В основу класифікації антацидів покладена їх здатність до всмоктування:

- 1) антациди, що всмоктуються (системні, розчинні);
- 2) антациди, що не всмоктуються (несистемні, нерозчинні).

**До антацидів, які всмоктуються, відносяться:**

- натрію гідрокарбонат (сода -  $\text{NaHCO}_3$ );
- магнію окис (палена магнезія);
- магнію карбонат основний (суміш  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $4\text{MgCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ );
- кальцію карбонат основний ( $\text{CaCO}_3$ );
- суміш Бурже (сірчаноокислий Na, фосфорноокислий Na, бікарбонат Na);
- суміш кальцію карбонату та магнію карбонату.

#### ***Механізм дії***

Механізмом дії антацидів, які всмоктуються, є пряма реакція нейтралізації соляної кислоти в просвіті шлунка, тому ефект настає швидко, але триває недовго. Частина з них здатна викликати синдром «кислотного рикошету». Він найбільш показовий при прийомі натрію гідрокарбонату (питна сода), широко вживаного в побуті. У відповідь на швидке і значне зниження рівня кислотності (підвищення внутрішньошлункового рН до 7 і більше) в G-клітинах антрального відділу шлунка утворюється гастрин, який за механізмом зворотного зв'язку підвищує кислотопродукцію шлунка: гастрин стимулює виділення ентерохроматофінними клітинами (ECL) гістаміну, який впливає на гістамінові рецептори парієтальних клітин. Антациди, що всмоктуються,

можуть надавати системні ефекти.

Антациди, які не всмоктуються, діють переважно в ШКТ. Слід зазначити, що такий підрозділ антацидів умовний і ґрунтується на ступені всмоктування, тому деякі препарати (наприклад, кальцію карбонат і магнію оксид) різні автори включають в різні групи.

Через велику кількість побічних ефектів антациди, які всмоктуються, практично втратили своє клінічне значення і застосовуються населенням в основному для самолікування.

**Група антацидів, які не всмоктуються**, включає насамперед препарати алюмінію і магнію.

### *Механізм дії*

В основі лікувальної дії антацидних засобів лежить нейтралізація соляної кислоти, при цьому при підвищенні рН до 3,5 зв'язуються вільні іони водню на 99%, що веде до припинення їх ретродіфузії, і виключається пряма шкідлива дія соляної кислоти на слизову оболонку шлунка. При цьому сучасні антациди мають мінімум побічних ефектів. Вони знижують інтрагастральний і інтрадуоденальний тиск, усувають м'язовий спазм і рефлюкс дуоденального вмісту в шлунок, підвищують тонус нижнього стравохідного сфінктера, прискорюють евакуацію вмісту шлунка в кишечник.

Перевагою антацидів перед препаратами інших фармакологічних груп, які використовуються для лікування кислотозалежних захворювань, є швидке припинення болю та диспепсії.

Сучасні антациди мають і низку інших сприятливих властивостей:

- можуть адсорбувати пепсин, сприяючи зменшенню протеолітичної активності шлункового соку;
- пов'язують лізолецитин і жовчні кислоти, які шкідливо діють на слизову оболонку шлунка;
- мають обволікаючу дію;
- мають цитопротективну дію, пов'язану з підвищенням вмісту простагландинів у слизовій оболонці шлунка;

- стимулюють секрецію бікарбонатів, збільшують вироблення глікопротеїнів;

- захищають ендотелій капілярів підслизового шару від ушкоджувальної дії ульцерогенних речовин, покращують процеси регенерації епітеліальних клітин і стимулюють розвиток мікроциркуляторного русла слизової оболонки шлунка.

#### ***Механізм дії антацидів, які містять Mg :***

- антипептична здатність;
- посилення слизоутворення;
- посилення моторики;
- посилення резистентності слизової оболонки шлунка.

#### ***Механізм дії антацидів, які містять Al:***

- антипептична здатність;
- посилення синтезу простагландинів;
- утворення захисної плівки на поверхні пошкоджених тканин;
- адсорбція жовчних кислот, пепсину та лізолецитину;
- ослаблення моторики;
- підвищення тонусу нижнього стравохідного сфінктера.

Слабкі антацидні властивості мають також препарати вісмуту (вісмуту субцитрат колоїдний, вісмуту субнітрат тощо) та алюмінієва сіль октасульфата сахарози (сукральфат). Вісмуту субцитрат колоїдний і сукральфат застосовуються як обволікаючий засіб, а вісмуту субцитрат входить до складу змішаних препаратів антацидів.

#### ***Фармакокінетика***

У зв'язку з тим, що більшість цих ЛЗ не всмоктуються, опис параметрів фармакокінетики не видається можливим.

#### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

В даний час антациди застосовують переважно в таких ситуаціях:



- для зняття симптомів гастродуоденальних виразок, рефлюкс-езофагіту при самолікуванні;

- як засіб проведення диференціального діагнозу *ex juvantibus* між кардіальними і некардіальними за грудинними болями;

- як засіб диференціального діагнозу *ex juvantibus* епігастральних виразкових і біліарних болів;

- для зняття симптомів виразкової хвороби, ГЕРХ, хронічного панкреатиту в перші дні загострень до призначення стандартизованого лікування;

- як лікувальний засіб, що приймається пацієнтами для зняття болю, при печії, виразкових голодних болях, виразковій диспепсії тощо.

Антацидні ЛЗ на сьогодні не розглядаються в якості монотерапії кислотозалежних захворювань, оскільки блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну і інгібіторів протонної помпи (ІПП) є набагато ефективнішими в лікуванні цих хвороб. Проте лікарі часто призначають антацидні ЛЗ в якості допоміжних, а хворі широко використовують їх для самолікування. Швидкий симптоматичний ефект, доступність (ЛЗ безрецептурного відпуску), зручна форма випуску (гелі, жувальні пігулки), приємні органолептичні властивості, високий ступінь безпеки роблять антацидні ЛЗ компонентом будь-якої домашньої аптечки.

Таблиця 1

### Швидкість настання і тривалість дії монокомпонентних антацидів

Препарат	Швидкість настання ефекту	Тривалість дії
Натрію гідрокарбонат	Висока	Короткотривала
Кальцію карбонат	Висока	Середня
Магнію гідроксид	Висока	Середня
Магнію трисилікат	Низька	Тривала
Алюмінію гідроксид	Низька	Тривала

Швидкість ефекту залежить і від лікарської форми: суспензії зазвичай розчиняються швидше, ніж тверді лікарські форми; на тривалість дії антацидів

істотно впливає швидкість їх евакуації з шлунка, яка визначається, у свою чергу, наявністю або відсутністю їжі в шлунку. Антацидний препарат, прийнятий через годину після їжі, довше затримується в шлунку і надає найбільш тривалий ефект.

В даний час найбільш широке застосування отримали комбіновані препарати антацидів, які містять два або більше активних компонентів. Раціональні фіксовані комбінації антацидів дозволяють варіювати швидкість настання терапевтичного ефекту і тривалість дії, а також зменшувати кількість побічних ефектів і покращувати переносимість.

Поряд з комбінованими антацидами виділяють змішані препарати, які додатково містять солі вісмуту і речовини рослинного походження. Вісмуту субцитрат, або нітрат основний, має в'язучу та антибактеріальну дію; ромашка і фенхель - антисептичну і протизапальну; солодка - гастропротективну; рутин і келлін - протизапальну (келлін також має спазмолітичні властивості); порошок кореневища аїру покращує травлення. В даний час препарати цієї групи значною мірою поступилися комбінованим антацидам, однак іноді вони застосовуються в поєднанні.

Особливе місце відводять антацидам в педіатричній практиці, розглядаючи їх як засоби базисної терапії та профілактики кислотозалежної патології шлунково-кишкового тракту у дітей.

### ***Протипоказання і застереження***

В сучасних умовах застосування антацидів, що всмоктуються, вважається небажаним. Протипоказаннями виступають важкі порушення функції нирок, хвороба Альцгеймера. Алюмінію фосфат протипоказаний при вагітності.

### ***Взаємодія***

Антацидні ЛЗ впливають на абсорбцію великої кількості ЛЗ, при взаємодії з іонами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  утворюють комплекси, які практично не всмоктуються. Підвищення рН шлункового соку приводить до зниження всмоктання ліків - слабких кислот. Антацидні ЛЗ зменшують всмоктання блокаторів  $\text{H}_2$ -рецепторів гістаміну, тому проміжок часу між прийомом цих ЛЗ повинен бути

не менше 2 годин.

Антациди зменшують всмоктування непрямих антикоагулянтів, деяких сульфаніламідів, саліцилатів, фенілбутазона, пентобарбітала, перешкоджаючи снодійній дії останнього.

При застосуванні антацидів також знижується абсорбція ІПП – (лансопразол), хінолонів і фторхінолонів (лівофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин), протигрибкових ЛЗ (кетоконазол), серцевих глікозидів, протиепілептичних ЛЗ (фенітоїн), похідних дезоксихолевої кислоти, антиагрегантів (дипіридамо́л), антигістамінних ЛЗ (фексофенадин), макролідів (азитроміцин), протипротозойних ЛЗ (хлорохін, гідроксихлорохін), імунодепресантів (пеніциламін), інгібіторів АПФ (еналаприл), нейролептиків (фенотиазини), НПЗЗ – нестероїдних протизапальних засобів (ацетилсаліцилова кислота), противірусних ЛЗ (зальцитабін), протитуберкульозних ЛЗ (рифампіцин).

### ***Побічні ефекти***

Найбільш привабливою властивістю **натрію гідрокарбонату** є швидке настання ефекту, але тривалість дії препарату дуже коротка. Протягом 15-20 хвилин він призводить до збільшення внутрішньошлункового рН до 7 і вище, що викликає розвиток синдрому віддачі із вторинним підвищенням секреції соляної кислоти. Посиленню секреції кислоти сприяє і виділення в процесі реакції нейтралізації вуглекислого газу, який розтягує стінки шлунка і викликає больовий синдром. У хворих з глибоким виразковим дефектом розтягнення стінок шлунка загрожує перфорацією. Вуглекислий газ викликає також відрижку і метеоризм - побічні ефекти, особливо небажані для хворих на ГЕРХ.

Системна дія натрію гідрокарбонату може проявлятися розвитком алкалозу, клінічними ознаками якого є слабкість, головний біль, погіршення апетиту, нудота, блювота, болі в животі, спазми м'язів і судоми. Ризик алкалозу особливо високий у пацієнтів з порушенням функції нирок. На тлі алкалозу може розвиватися гіпокаліємія. Крім того, гідрокарбонат натрію призводить до олужнення сечі і сприяє утворенню фосфатних конкрементів. Він також

негативно впливає на водно-електролітний баланс: 2 г гідрокарбонату затримують в організмі стільки ж рідини, скільки і 1,5 г хлориду натрію, у зв'язку з чим у пацієнтів похилого віку з серцево-судинною патологією при його застосуванні можливе підвищення артеріального тиску, посилення набряків і наростання ознак серцевої недостатності.

**Кальцію гідрокарбонат** взаємодіє з соляною кислотою повільніше, ніж натрію гідрокарбонат. В результаті взаємодії виділяється також вуглекислий газ. Крім того, іони кальцію чинять пряму стимулюючу дію на секрецію гастрину клітинами слизової оболонки шлунка і в результаті стимулюють вторинну секрецію соляної кислоти ще більшою мірою, ніж натрію гідрокарбонат. Гіперкальціємія також пригнічує продукцію паратгормону, викликаючи затримку виведення фосфору і накопичення фосфату кальцію, що веде в свою чергу до кальцифікації тканин і розвитку нефрокальцинозу. При застосуванні кальцію гідрокарбонату може розвиватися алкалоз. Сумісний прийом цих антацидів з молоком сприяє розвитку "молочно-лужного" синдрому, ознаками якого є гіперкальціємія, транзиторна азотемія, нудота, блювання, поліурія і психічні порушення.

В основі механізму дії **Гавіскона** лежить реакція нейтралізації альгінатом натрію соляної кислоти шлункового соку. При цьому утворюється у вигляді в'язкого гелю альгінова кислота і обволікає слизову оболонку шлунка, захищаючи її від подальшого впливу соляної кислоти і пепсину. Таким чином, альгінати діють не тільки «механічно», але і беруть участь в процесі травлення, нейтралізуючи соляну кислоту. Сама альгінова кислота в процесі травлення розбухає, надаючи ніжну обволікаючу дію на стінки шлунка, сприяючи в той же час значному ослабленню патологічних рефлексів, в тому числі і больових. Препарат не всмоктується і не має системної дії. Обволікаюча дія альгінової кислоти сприяє затриманню всмоктування води в кишечнику, що призводить до нормалізації випорожнення. Гавіскон призначають дорослим та дітям старше 12 років перорально по 5-10 мл (1-2 чайні ложки) після їди та перед сном. Не

потрібно коригувати дозу для осіб літнього віку. Препарат можна застосовувати вагітним та у період годування груддю.

При застосуванні **препаратів алюмінію** слід пам'ятати про потенційну небезпеку серйозних побічних ефектів. У тонкій кишці вони можуть утворювати нерозчинні солі фосфату алюмінію, призводячи до порушення всмоктування фосфатів та розвитку гіпофосфатемії, що проявляється нездужанням і м'язовою слабкістю. Виражений дефіцит фосфатів викликає остеомалачію та остеопороз. Гіпофосфатемія сприяє посиленню всмоктування кальцію, розвитку гіперкальціємії, гіперкальціурії та утворенню кальцієвих конкрементів. Можливий розвиток інтоксикації, що супроводжується ураженням кісткової тканини, головного мозку і розвитком нефропатії. Припускають, що алюміній порушує безпосередньо мінералізацію кісткової тканини, чинить токсичну дію на остеобласти, впливає на функцію паращитовидних залоз і пригнічує синтез активного метаболіту вітаміну D3-1,25-дигідрооксихолекальциферолу. Накопичення алюмінію в мембранах клубочків нирок може викликати розвиток ниркової недостатності або її посилення. Найбільш важкою є енцефалопатія за типом Альцгеймера. Важкі побічні ефекти можуть носити незворотній характер, особливо у дітей, перш за все новонароджених, та осіб похилого віку. Ризик виникнення тяжких побічних ефектів виникає при концентрації алюмінію в крові більше 100 мкг / мл. При застосуванні в рекомендованих дозах найбільш частим побічним ефектом алюмінію гідроксиду і карбальдрату є закріп, пов'язаний з пригніченням моторики кишечника.

**Іони магнію** посилюють секрецію холецистокініну, що стимулює перистальтику кишечника, і підвищують осмотичний тиск у його просвіті, тому всі ці антациди мають послаблювальну дію. У хворих з нирковою недостатністю при їх застосуванні можливий розвиток нефрологічних та серцево-судинних порушень.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАСОБИ З ГАСТРОПРОТЕКТИВНИМ ЕФЕКТОМ

Для відновлення захисних властивостей слизової оболонки шлунка використовуються цитопротектори. Останні включають групи ЛЗ з різними механізмами дії, які стабілізують захисні властивості слизу за рахунок зниження факторів агресії та / або підвищення факторів захисту; сприяють загоєнню ерозій та виразок; відновлюють структуру і функцію епітелію шлунково-кишкового тракту.

#### **Групи гастропротекторів:**

- плівкоутворювальні - препарати колоїдного вісмуту, сукральфат;
- адсорбуючі та обволікаючі – сімалдрат;
- цитопротекторні – мізопростол;
- стимулятори регенерації - метилурацил, пентоксил, етаден, метандієнон, нандролон, калію оротат, препарати, що містять АТФ, біогенні стимулятори (алое, сік каланхое, маточне молочко, прополіс), масло обліпихи крушиновидної, масло шипшини коричневої, препарати коренів оману високого, солкосерил, гастрофарм та ін;
- стимулятори утворення слизу - препарати кореня солодки голої, сік капусти білокачанної та ін.

#### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

- підвищення стійкості клітин шлунка і дванадцятипалої кишки до впливу агресивних чинників (справжня цитопротекція);
- підвищення секреції слизу і підвищення його стійкості до кислотно-пептичної агресії;
- стимуляція секреції бікарбонатів клітинами слизової оболонки;
- підвищення стійкості капілярів до несприятливих дій і нормалізація мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки;
- стимуляція регенерації клітин слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки;

- механічний захист дефектів слизової оболонки.

Механізми дії основних цитопротекторів представлені в табл. 2.

Таблиця 2

## МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЦИТОПРОТЕКТОРІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Механізм дії	Препарати				
	Де-нол	Сукральфат	Мізопростол	Ребаміпід	Пентоксифілін
Підвищення синтезу слизу і бікарбонатів	+	-	-	+	-
Підвищення синтезу простагландинів	+	+	+	+	-
Антиоксидантний ефект	+	+	-	-	-
Зниження вмісту протизапальних цитокінів	+	+	-	+	+
Зниження активності пепсину	+	+	-	-	-
Зв'язування жовчних кислот	±	+	-	-	-
Зв'язування з білками в зоні запалення і некрозу	+	+	-	-	-
Поліпшення мікроциркуляції в слизовій оболонці	+	-	+	+	+
Підвищення вмісту епідермального фактора росту	+	-	-	+	-
Інгібування NO синтетази і адгезії бактерій	+	-	-	-	-

Аналіз представлених даних показує, що препарати вісмуту мають найбільш широкий спектр механізмів цитопротекції.

**Препарати колоїдного вісмуту в кислому середовищі шлунка утворюють**

глікопротеїн-вісмутовий комплекс, концентруючись переважно в ділянці ерозій і виразок. Утворюється захисний бар'єр, який перешкоджає зворотній дифузії  $H^+$ , що прискорює загоєння уражень. Препарати вісмуту слабо впливають на агресивні чинники виразкоутворення, але попереджають ураження слизової оболонки шлунка хімічними подразниками (наприклад, етанолом, оцтовою кислотою). При застосуванні препаратів колоїдного вісмуту на 50% підвищується синтез простагландину E2 в слизовій оболонці шлунка або дванадцятипалої кишки. При лікуванні виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки важливе значення має також гальмівна дія препаратів вісмуту на *Helicobacter pylori*.

Біодоступність препаратів вісмуту дуже низька. При курсовому лікуванні концентрація вісмуту в плазмі крові досягає 50 мкг/л приблизно через 1 місяць. При цьому концентрація препарату в шлунковому соку становить 100 мг/л. Вісмут концентрується в нирках і виділяється із сечею. Виводиться кишечником у вигляді сульфїду.  $T_{1/2}$  складає 4-5 діб.

**Де-нол** приводить до зниження продукції та активності пепсину. Препарат селективно зв'язується з білками виразкового дефекту і створює захисний шар - бар'єр для дифузії  $H^+$ , перешкоджає ураженню ділянки слизової оболонки шлунка, позбавленої захисного епітеліального покриву. Де-нол стимулює локальний синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка, збільшує секрецію слизу і гідрокарбонатів, посилює кровотік в слизовій оболонці шлунка, пригнічує продукцію цитокінів клітинами запального інфільтрату; забезпечує реконструкцію екстрацелюлярного матриксу і повноцінний ангиогенез, а також посилює репаративний ефект, опосередкований епідермальним фактором росту.

**Сукральфат** - комплексний дисахарид, що містить алюміній. Біодоступність сукральфату низька (приблизно 2%), тобто при прийомі всередину він практично не всмоктується. У кислому середовищі шлунка сукральфат полімеризується; при його реакції з кислотою витрачається гідроксид алюмінію. Поліаніони, які утворилися, міцно зв'язуються з позитивно



зарядженими радикалами білків слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, особливо в зоні ерозій і виразок (концентрація препарату в 5-7 разів вище, ніж в неуражених ділянках слизової оболонки). Захисний шар у шлунку зберігається до 8 годин, у дванадцятипалій кишці - до 4. Сукральфат не має виражених антацидних властивостей, але приблизно на 30% гальмує пептичну активність шлункового соку. Він адсорбує жовчні кислоти, пепсин і підвищує синтез простагландинів.

**Мізопростол** являє собою синтетичний аналог простагландинів. Відомо, що простагландини в шлунку гальмують секрецію соляної кислоти і знижують пептичну активність шлункового соку, зменшують судинну проникність, нормалізують мікроциркуляцію, збільшують секрецію слизу і бікарбонатів. Гастропротекторні властивості простагландинів пов'язані з їх здатністю попереджати ураження слизової оболонки шлунка при дії агресивних чинників, наприклад НПЗП, етанолу, гіпертонічного розчину натрію хлориду. Мізопростол зв'язується з рецепторами простагландинів парієтальних клітин, пригнічує базальну, стимулюючу та нічну секрецію. Ефект препарату розвивається через 30 хвилин після прийому всередину і триває не менше 3 годин. У дозі 50 мкг препарат має короткочасну дію, в дозі 200 мкг - більш сильну і тривалу. Максимальна концентрація в крові досягається через 12 хвилин після прийому. 90% дози зв'язується з білками плазми крові.  $T_{1/2}$  складає 20-40 хв. Препарат не кумулюється і виводиться нирками, в основному у вигляді метаболітів.

**Ребаміпід** підвищує ендогенний вміст простагландинів  $E_2$  та  $I_2$ , які містяться в шлунковому соку, а також підвищує рівень простагландину  $E_2$  в слизовій оболонці шлунка, що сприяє її захисту від ушкоджуючих факторів. Ребаміпід має цитопротекторний ефект, доведений у дослідженнях *in vitro*, покращує кровообіг у слизовій оболонці шлунка і стимулює проліферацію клітин. Численні дослідження засвідчили унікальні властивості ребаміпиду, що полягають у збільшенні продукції глікопротеїдних компонентів шлункового слизу, стимулюванні міграції та проліферації пошкоджених моношарів

епітеліальних клітин, збільшенні виразності епідермального фактора росту, а також його рецепторів у нормальній та ураженій виразковим дефектом ділянці. Ребаміпід не вплаває на базальну і стимульовану шлункову секрецію. Ребаміпід зменшує продукцію запальних цитокінів та хемокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), пригнічує нейтрофільну активацію та здатний гальмувати канцерогенез. Максимальна концентрація ребаміпиду в плазмі спостерігалася після 2 год. Препарат піддається незначному метаболізму в організмі людини, проте здебільшого виділяється в незміненому вигляді. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1,5 год. Ребаміпід не кумулюється у людей. При застосуванні ребаміпиду в дозі 100 мг у пацієнтів з нирковою недостатністю не було істотних розходжень у показниках концентрації препарату в плазмі і періоду напіввиведення між здоровими і хворими пацієнтами.

**Метилурацил** - аналог піримідинових основ, стимулює синтез білка, прискорює регенерацію клітин, сприяє більш швидкому загоєнню виразок, опіків.

**Метандієнон і нандролон** - анаболічні гормони, стимулюють синтез білка, зменшують виділення сечовини, іонів калію, сірки, фосфору, викликають підвищення апетиту, збільшення маси тіла, прискорюють загоєння виразок, ран, опіків. Препарати показані для лікування тяжких хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки.

**Солкосерил** відноситься до біогенних стимуляторів. Він являє собою небілковий екстракт крові телят, прискорює регенерацію тканин при виразкових ураженнях, опіках, відмороженнях, пролежнях тощо.

Алое, сік каланхое, маточне молочко, прополіс також відносять до **біогенних стимуляторів**. Масло обліпихи крушиновидної, масло шипшини містять велику кількість каротинів, каротиноїдів, вітамінів С, Е, фолієвої кислоти та ін. Масло обліпихи має антиоксидантну дію. Коріння оману високого містять ефірну олію, кристалічна частина якого (геленін) складається із суміші лактонів алантолактону, його ізо- і дигідроаналогів та алантонової кислоти. Препарат

коренів оману (алантон) стимулює процеси регенерації тканин, у тому числі і виразкових поверхонь. Корінь солодки голої містить велику кількість БАР (наприклад, лікурацид, гліциризинову кислоту, яка має протизапальні властивості, ліквіритон, ліквіритозид, які чинять спазмолітичну дію, а також ефірні масла).

### ***Фармакокінетика***

Колоїдний субцитрат вісмуту не абсорбується із шлунково-кишкового тракту, але протягом всього періоду лікування незначна кількість вісмуту може відщеплюватися від колоїду і надходити в кров. Вісмут, що потрапив у кров, виводиться з сечею, і його концентрація в плазмі після закінчення лікування швидко знижується.

При прийомі сукральфата в шлунково-кишковому тракті всмоктується до 5% дисахаридного компоненту і менше 0,02% алюмінію. Виводиться переважно з фекаліями, невелика кількість секретується нирками.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Основними показаннями до призначення цитопротекторів є захворювання шлунка, що супроводжуються структурними порушеннями слизової оболонки шлунка (виразкова хвороба, гастрити та ін.) У ряді випадків ці препарати призначаються також для профілактики пошкодження слизової оболонки шлунка (при прийомі ульцерогенних засобів, стресових станів та ін.) Вибір цитопротектора та схеми його призначення залежать від етіології та провідних ланок патогенезу патологічного процесу у шлунку.

Таблиця 2.1

### **Орієнтовний підхід до вибору гастропротектора**

Захворювання ШКТ	Препарат вибору
------------------	-----------------

	де-нол	сукральфат	мізопростол	ребаміпін	пентоксифілін
Виразкова хвороба, асоційована із НР	+	-	-	+	±
Хронічний гастрит, асоційований із НР	+	-	-	+	±
Гастропатії, зумовлені прийомом:	-	-	-		-
НПЗП	+	-	+	+	-
алкоголю	+	+	-	-	+
цитостатиків	-	+	-	-	+
Стресові виразки	+	+	-	+	+
Рефлюкс-гастрит	-	+	-	-	-
Інфекційна діарея	+	-	-	-	-

#### **Загальноприйняті схеми терапії цитопротекторами:**

- препарати вісмуту (Де-нол), 120 мг 4 рази на день, 2-4 тижні;
- Сукральфат, 1,0 г 4 рази на день, 2-4 тижні;
- Мізопростол, 200 мкг 4 рази на день, 4-8 тижнів;
- Ребаміпін, 100 мг 3 рази на день, 2-8 тижнів
- Пентоксифілін, 400 мг 3 рази на день, 4 міс.

Цитопротектори можуть включатися у схеми лікування основного захворювання, а в ряді випадків - призначатися у вигляді монотерапії. При їх раціональному використанні суттєво підвищується ефективність лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

#### ***Протипоказання і застереження***

Препарати вісмуту й алюмінію протипоказані при дисфагії, кишковій непрохідності, вагітності, виражених порушеннях функції нирок й індивідуальній непереносимості. Препарати вісмуту не слід застосовувати також при годуванні грудьми. Сукральфат не рекомендований для застосування вагітним, при порушенні функцій нирок і дітям до 4 років. Ребаміпін

протипоказан при злякисних захворюваннях шлунка, в періоди вагітності і лактації.

### ***Взаємодії***

Обволікаючі ЛЗ зменшують всмоктування інших ЛЗ, зокрема, препарати вісмуту знижують всмоктування тетрациклінів, препаратів заліза, кальцію. Не рекомендовано поєднання вісмуту субсаліцилата з антикоагулянтами, протиподагричними засобами та антидіабетичними препаратами. Сукральфат гальмує всмоктування тетрациклінів, фенітоїну, дигітоксину, циметидину. При застосування ребаміпиду у складі традиційних антихелікобактерних схем ефективність ерадикаційної терапії вірогідно зростає.

### ***Побічні ефекти***

При прийомі **препаратів вісмуту** спостерігається потемніння забарвлення фекалій, іноді це вимагає диференціального діагнозу з меленою. При тривалому безконтрольному прийомі препаратів вісмуту можливі закрепи або почастішання випорожнень, оборотне порушення функції нирок або ниркова недостатність, парестезії, безсоння, зниження пам'яті. При прийомі препаратів вісмуту іноді можлива поява головного болю, запаморочення. При концентрації в крові, що дорівнює 100 мкг/л, може розвинутися вісмутова енцефалопатія.

Побічні ефекти при прийомі **сукральфату** розвиваються рідко, препарат може викликати порушення випорожнення, сухість у роті, неприємні відчуття у шлунку, нудоту, почервоніння і свербіння шкіри.

При прийомі **мізопростолу** можливі діарея, болі в животі, порушення менструального циклу, при прийомі під час вагітності - загроза її переривання.

Побічні ефекти при прийомі **ребаміпиду** можливі з боку шлунково-кишкового тракту: запори, здуття живота, пронос, нудота, блювання, печія, біль у животі, порушення смакових відчуттів, підвищення рівня печінкових ферментів. Іноді можлива поява лейкопенії, гранулоцитопенії. У жінок – порушення менструального циклу.

Комбіновані ЛЗ, що містять **магній**, мають послаблюючу дію; ті, що містять алюміній, можуть викликати закрепи, сухість у роті, нудоту, головний біль, запаморочення, сонливість.

## РОЗДІЛ 3

### БЛОКАТОРИ H<sub>2</sub>-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів — клас антисекреторних ЛЗ, механізм дії яких ґрунтується на конкурентному інгібуванні рецепторів гістаміну парієтальної клітини. Загальний принцип хімічної будови H<sub>2</sub>-блокаторів однаковий, проте конкретні сполуки відрізняються одна від одної або від гістаміну, наприклад аліфатичними радикалами.

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів розрізняються за такими параметрами:

- селективність дії, тобто здатність взаємодіяти з гістаміновими рецепторами 2-го типу;
- активність, тобто ступінь інгібування кислотної продукції;
- ліпофільність, тобто здатність розчинятися в жирах і проникати через клітинні мембрани в клітини різних тканин (ця якість визначає системність дії);
- переносимість та частота побічних ефектів;
- взаємодія із системою цитохрому P450, від чого залежить швидкість метаболізму інших лікарських препаратів і розвиток побічних ефектів;
- розвиток синдрому відміни.

Таблиця 3

#### Покоління блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів

Назва	Середня терапевтична доза	Протипоказання
1. Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів, які пригнічують активність цитохрому P450 й анілін-гідроксилазних монооксигеназ печінки		
1.1 Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів I покоління (біодоступність 68-80%)		
Циметидин (імідазольна сполука)	По 25-30 мг/кг 4 р/д. Максимальна добова доза 1,6 г	Дітям препарат не рекомендується
2. Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів, які не пригнічують активність цитохрому P450 й анілін-гідроксилазних монооксигеназ печінки		
2.1 Гідрофільні		
2.1.1 Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів II покоління (біодоступність 50-60%)		
Ранітидин (амінометилфуранова	Всередину по 2-4 мг/кг 2р/д. Максимальна добова доза 300	Вік до 7 років. Підвищена

сполука)	мг	чутливість
2.1.2 Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів III покоління (біодоступність 40-50%)		
Фамотидин (кванідинотіазолова сполука)	Всередину по 40 мг 1р/д н/н або 20 мг 2 р/д під час їди	Вік до 12 років. Підвищена чутливість
2.2 Ліпофільні		
2.2.1 Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів IV покоління (біодоступність 90-95%)		
Нізатидин (амінометилтіазолова сполука)	Всередину по 4-6 мг/кг 2 р/д	Вік до 7 років. Підвищена чутливість
2.2.2 Блокатори H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів V покоління (біодоступність 95-100%)		
Роксатидин (амінометилфеноксилова сполука)	Всередину по 75 мг 2 р/д або 150 мг н/н	Дітям препарат не рекомендується

В деяких країнах також використовується Ебротидин. В даний час в Японії проходить клінічні випробування новий блокатор H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів - Лафутидин

### ***Механізм дії***

Дія блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів не вичерпується їх впливом на секрецію соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка. Вони інгібують базальну і стимульовану продукцію пепсину, збільшують секрецію бікарбонатів, підсилюють продукцію шлункового слизу, підвищують синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка, поліпшують мікроциркуляцію в слизовій оболонці, відновлюють моторну функцію шлунка і дванадцятипалої кишки.

Проте є ряд властивостей, які роблять H<sub>2</sub>-блокатори гістамінових рецепторів корисними в лікуванні не тільки кислотозалежних захворювань, але і захворювань з наявністю постпрандіальної гіперсекреції хлористоводневої кислоти через різні причини (гіпоксію тканин, в т. ч. слизової оболонки шлунка і ДПК, наявність гепатогенних гастропатій, недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, ендокринні порушення):



- інгібування продукції хлористоводневої кислоти шляхом впливу на гістамінові рецептори II типу (що знаходяться в парієтальних клітинах дна і тіла шлунка), що важливо при локалізації виразки в вищезгаданих регіонах;

- блокада мембранної гістамінозалежної аденілатциклази парієтальних, головних клітин шлунка і панкреатитів (що порушує не тільки синтез водневих іонів, але і панкреатичних ферментів) безпосередньо;

- поліпшення гідролітичної функції тонкої кишки, посилення активності лужної фосфатази з одночасним зменшенням активності кислої фосфатази в слизовій шлунка і, таким чином, зниження лізосомальної активності;

- здатність зменшувати активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій (цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази) і судинної стінки (ЩФ, Mg-залежної АТФ-ази), що сприяє усуненню проявів гіперкатаболізму, гіпоксії та порушень мікроциркуляції.

Особливістю дії блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів є збільшення в 2-2,5 рази латентного періоду при прийомі препаратів у вечірній час, у зв'язку з чим рекомендується приймати вечірню дозу не пізніше 20-ї години.

Блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів впливають на моторику кишечника, знижуючи цАМФ-залежне розслаблення гладких м'язів. Під дією блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів змінюється потік  $K^+$  в нейрони тонкого кишечника, асоційований з дією гістаміну та селективного агоніста  $H_2$ -гістамінових рецепторів дімаприта.

Блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів інгібують дію гістаміну на продукцію IL-12, TNF- $\alpha$  та індукуючу дію на синтез IL-6, IL-8, IL-16, IL-18, IL-10, IFN- $\gamma$ , CCL17, CCL22 .

Перші препарати даного класу були синтезовані в 1972 р., проте вони мали велику кількість побічних ефектів, зокрема, токсичний вплив на кістковий мозок. **Циметидин** - перший препарат, який увійшов у широку клінічну практику, також має серйозні побічні дії. Так, введення цього препарату стимулює секрецію пролактину, що може викликати появу гінекомастії; спостерігається зниження рівня інсуліну в плазмі крові, що викликає появу

зниженої толерантності до глюкози на тлі прийому циметидину. Циметидин також блокує периферичні рецептори чоловічих статевих гормонів, він може спричиняти підвищення тестостерону в крові, гепатотоксичну дію (зниження кровотоку в печінці, підвищення рівня трансаміназ), блокування системи цитохрому P-450, підвищення рівня креатиніну в крові, ураження центральної нервової системи, гематологічні зміни, кардіотоксичний ефект, імуносупресивну дію.

Порівняльний аналіз блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів достовірно відображає фармакодинамічні і клінічні переваги фамотидину.

**Фамотидин** (Квамател ®) перевершує за своєю активністю циметидин, ранітидин, роксатидин: 5 мг фамотидину еквівалентні 300 мг циметидину. Ефект циметидину, ранітидину і фамотидину настає приблизно в однакові терміни після прийому, однак тривалість дії фамотидину значно більша - у 2 рази в порівнянні з циметидином. Фамотидин як антисекреторний препарат рекомендований FDA для профілактики і зняття печії, лікування гастродуоденальних виразок, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), езофагітів, патологічних станів.

Фамотидин характеризується високою селективністю до H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, високою ефективністю зниження секреції соляної кислоти (90%), значною тривалістю дії (до 12 год.), здатністю інгібувати синтез пепсину, посилювати швидкість кровотоку у слизовій оболонці шлунка, індукувати слизоутворення, не взаємодіє із системою цитохрому P450, не впливає на метаболізм інших лікарських засобів, не підвищує рівень пролактину, не викликає гінекомастію. Фамотидин має гастроцитопротекторну дію. Під його впливом активується синтез простагландинів, що сприяє нормалізації мікроциркуляції. При внутрішньовенному введенні фамотидину зниження секреції соляної кислоти відзначається через 30 хвилин. Антисекреторний ефект триває 6-11 годин, тому для підтримки рН > 6 препарат необхідно вводити 3-4 рази на добу.

Загальновідомим є також факт імуномодулюючої дії фамотидину.

Передбачуваними механізмами можуть бути зниження супресорної активності Т-лімфоцитів, підвищення продукції інтерлейкіну 2, підвищення активності натуральних кілерних клітин і вироблення імуноглобулінів. У малих дозах квамател стимулює синтез IgA - місцевий імунітет слизової оболонки гастродуоденальної зони, активізує систему «плазмоцидфібробласт», що забезпечує загоєння виразкового дефекту і посилення проліферації слизової. Ряд авторів вважають, що використання кваматела ефективно в лікуванні панкреатитів саме у зв'язку з його антиоксидантною дією. При цьому пригнічується генерація супероксиданіону в нейтрофілах, блокуються реакції, які каталізуються мієлопероксидазою, суттєво пригнічується функція структур, відповідальних за генерацію активних форм кисню. Крім того, блокується активність гідроксильного (ОН) радикала, посилюється активність основного ферменту антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази. Безсумнівний практичний інтерес представляє здатність кваматела підсилювати протипухлинну активність лімфокін-активованих клітин-кілерів. Комбінація інфузій високих доз ІЛ-2, що стимулюють неспецифічний лізис пухлинних клітин клітинами-кілерами, з фамотидином, імовірно, збільшує спорідненість ІЛ-2 до лімфокін-активованих клітин-кілерів, підвищує виживання пацієнтів при меланомі, товстокишковому раку, раку молочної залози та метастатичному раку нирок.

### ***Фармакокінетика***

При прийомі всередину блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів проявляють порівняно високу біодоступність, величина якої максимальна у нізатидину, роксатидину. Максимальні концентрації досягаються, як правило, протягом 1-2 годин після прийому. Ці ЛЗ піддаються частковій біотрансформації в печінці; в значній кількості (особливо при внутрішньовенному введенні) виводяться у незмінену вигляді нирками. Таким чином, блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів характеризуються змішаним (нирковим і печінковим) кліренсом. У пацієнтів з нирковою недостатністю при порушенні функції печінки, а також у літніх людей кліренс знижується. Даний клас ЛЗ проникає через

гематоенцефалічний бар'єр.

### ***Антисекреторний ефект***

Ефективне пригнічення базальної та стимульованої кислотної продукції (при стимуляції не тільки гістаміном, але й ацетилхоліном, інсуліном, кофеїном і під час їди) — найважливіша якість антагоністів  $H_2$ -рецепторів. Тривалість антисекреторного ефекту цих ЛЗ складає 4-8 годин (за даними деяких авторів — 12 годин). Важливою якістю слід назвати інгібуючий вплив на нічну кислотну продукцію.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

У 80-і роки ХХ століття блокатори  $H_2$ -рецепторів гістаміну стали терапією вибору виразки дванадцятипалої кишки і шлунка. Їх впровадження в клінічну практику привело до скорочення термінів загоєння виразки і числа госпіталізацій з приводу цього захворювання в цілому, дозволило поліпшити якість життя тисяч хворих на виразкову хворобу.

В даний час пріоритетне положення в лікуванні кислотозалежних захворювань належить ІПП, які перевершують антагоністів  $H_2$ -рецепторів гістаміну за вираженістю і тривалістю антисекреторної дії. Показаннями до їх призначення служать:

- виразкові ураження слизової стравоходу;
- шлунково-стравохідний рефлюкс з езофагітом та без нього;
- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки;
- симптоматичні і лікарські, гострі та хронічні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки;
- хронічна диспепсія з епігастральними і за грудинними болями;
- синдром Золлінгера-Еллісона;
- системний мастоцитоз;
- синдром Мендельсона;
- профілактика стресових виразок;
- профілактика аспіраційних пневмоній;

- кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту;
- панкреатити.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказаннями до застосування антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну служать:

- гіперчутливість до препаратів цієї групи;
- порушення функції печінки і нирок;
- вагітність;
- лактація;
- дитячий вік (до 14 років).

З обережністю слід застосовувати у дітей до 14 років, при захворюваннях печінки і нирок (доза повинна бути зменшена на 50-75%). Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну можуть маскувати симптоми раку шлунка, тому необхідне ретельне спостереження за хворими з насторожуючою симптоматикою і літніми пацієнтами. Хворим старше 75 років слід коректувати дозу (особливо циметидину). Ризик кардіотоксичних ефектів підвищений у хворих із захворюваннями серця, порушеннями функцій печінки та/або нирок, при швидкому внутрішньовенному введенні і застосуванні високих доз.

### ***Взаємодія***

Фармакокінетичні рівні лікарських взаємодій H<sub>2</sub>-блокаторів:

#### ***• всмоктування в шлунку***

Зважаючи на значний антисекреторний ефект, H<sub>2</sub>-блокатори можуть впливати на рН-залежне всмоктування ліків-електролітів, змінюючи їх іонізацію і ступінь дифузії. Так, циметидин знижує всмоктування кетоконазолу, антипірину, аміназину, препаратів заліза. Щоб уникнути можливого порушення всмоктування в шлунку, інші лікарські препарати рекомендується призначати за 1-2 години до прийому H<sub>2</sub>-блокаторів. Всмоктування H<sub>2</sub>-блокаторів може знижуватися до 30% при сумісному прийомі з антацидами, які містять алюміній, а також сукральфат. Антациди доцільно застосовувати через 2 години після H<sub>2</sub>-блокаторів.

- **печінковий метаболізм**

H<sub>2</sub>-блокатори здатні взаємодіяти з цитохромом P-450, головним окислювальним ферментом печінки. При цьому може збільшуватися період напіввиведення, пролонгуватися дія і виникнути передозування лікарських препаратів, що метаболізуються більше, ніж на 74%. Циметидин вступає в реакцію з цитохромом P-450 у 10 разів сильніше, ніж ранітидин. Фамотидин не взаємодіє з ним зовсім. Через це при лікуванні ранітидином або фамотидином порушення печінкового метаболізму ліків відсутнє або виражене дуже незначно.

- **швидкість печінкового кровотоку**

Через можливе зниження швидкості печінкового кровотоку на 15-40%, особливо при внутрішньовенному застосуванні циметидину і ранітидину, може зменшуватися пресистемний метаболізм препаратів з високим кліренсом. Фамотидин не змінює швидкості портального кровотоку.

- **канальцева екскреція нирками**

H<sub>2</sub>-блокатори виводяться шляхом активної секреції в канальцях нирок. На цьому рівні може відбуватися взаємодія з іншими лікарськими препаратами, екскреція яких здійснюється таким ж механізмом. Так, циметидин і ранітидин знижують ниркову екскрецію хінідину, новокаїнамід, N-ацетилновокаїнамід до 35%. Фамотидин не змінює виведення цих препаратів, можливо, внаслідок використання інших транспортних систем для екскреції. Крім того, середні терапевтичні дози фамотидину забезпечують низькі концентрації в плазмі, які не можуть значуще конкурувати з іншими препаратами на рівні канальцевої секреції.

Фармакодинамічні рівні лікарських взаємодій H<sub>2</sub>-блокаторів:

- Фармакодинамічні взаємодії H<sub>2</sub>-блокаторів з іншими антисекреторними препаратами (наприклад, холіноблокаторами) можуть посилювати терапевтичну ефективність. Комбінація H<sub>2</sub>-блокаторів з препаратами, що впливають на хелікобактер (препаратами вісмуту, метронідазолом, тетрацикліном, амоксициліном, кларитроміцином), прискорює загоєння

пептичних виразок. Неприятлива фармакодинамічна взаємодія спостерігається з препаратами, що містять тестостерон. Циметидин витісняє гормон із зв'язку з рецепторами та на 20% збільшує його концентрацію у плазмі крові. Ранітидин і фамотидин не чинять такої дії.

### ***Лікарські взаємодії описані з цілою низкою ЛЗ:***

- наркотичні анальгетики (пригнічення їх метаболізму, підвищення плазмових концентрацій);
- анксиолітики і снодійні (пригнічення метаболізму бензодіазепінів, підвищення плазмових концентрацій);
- антиаритмічні (підвищення плазмових концентрацій аміодарону, прокаїнамідю, хінідину);
- макроліди (підвищення плазмових концентрацій еритроміцину із збільшенням ризику токсичності);
- нейролептики (може підсилюватися дія клозапіну і хлорпромазину);
- протитуберкульозні (рифампіцин — прискорення метаболізму циметидину, зниження його плазмових концентрацій) та ін.

### ***Побічні ефекти***

Різні препарати цієї групи викликають побічні ефекти з різною частотою. При застосуванні циметидину вона становить 3,2%, ранітидину - 2,7%, фамотидину - 1,3%.

Побічні ефекти H<sub>2</sub>-блокаторів:

- головний біль, запаморочення, сонливість, втома, тривога, збудження, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, зворотні порушення гостроти зору, мимовільні рухи;
- аритмія (тахікардія, брадикардія, асистолія, AV-блокади, екстрасистолія);
- закреп або діарея, нудота, блювота, біль;
- гострий панкреатит;
- зміна функціональних проб печінки, гепатоцелюлярний, холестатичні чи змішані гепатити з жовтяницею або без неї;
- реакції гіперчутливості (висип, лихоманка, артралгії, міалгії;

мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок);

- підвищення креатиніну крові;
- порушення з боку крові і кровотворення (панцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, гіпоплазія кісткового мозку й апластична анемія, гемолітична анемія);
- гінекомастія;
- імпотенція;
- зниження лібідо;
- алопеція.

Подібні ефекти властиві всім  $H_2$ -блокаторам. Вони залежать від дози і їх можна послабити, знизивши дози препарату.  $H_2$ -блокатори можуть викликати гематологічні побічні ефекти, пов'язані з ідіосинкразією. Виникають вони зазвичай у перші 30 днів лікування, носять зворотний характер і найчастіше проявляються тромбоцитопенією і гранулоцитопенією. При використанні фамотидину їх спостерігають у 0,06-0,32% хворих.

Фамотидин має побічну дію переважно на шлунково-кишковий тракт: розвиваються або діарея, або (рідше) закреп. Діарея - результат антисекреторної дії. Зменшення продукції соляної кислоти підвищує рН у шлунку, що перешкоджає перетворенню пепсиногену в пепсин, який бере участь у розщепленні білків їжі. Крім того, зменшення продукції шлункового соку, а також блокада  $H_2$ -рецепторів підшлункової залози стають причиною зниження виділення травних ферментів підшлунковою залозою і жовчі. Все це призводить до порушення процесу травлення та розвитку діареї. Проте частота цих ускладнень невелика (для фамотидину - 0,03-0,4%) і звичайно не вимагає припинення лікування.

Порушення діяльності ендокринної системи обумовлені здатністю  $H_2$ -блокаторів витіснити із зв'язку з рецепторами ендогенний тестостерон, а також лікарські препарати, що містять цей гормон, приводячи до розладів статевої сфери (імпотенція, гінекомастія). Ці побічні ефекти теж залежать від дози. Фамотидин викликає їх набагато рідше, ніж циметидин і ранітидин.



H<sub>2</sub>-блокатори можуть порушувати функцію серцево-судинної системи, блокуючи H<sub>2</sub>-рецептори міокарда, судинної стінки. У страждаючих серцево-судинними захворюваннями і літніх хворих вони здатні викликати аритмії, посилювати серцеву недостатність, провокувати коронарний спазм. Гіпотензія іноді спостерігається при внутрішньовенному введенні циметидину. Гепатотоксичність H<sub>2</sub>-блокаторів, яка проявляється підвищенням рівня трансаміназ, розвитком гепатиту, порушенням активності цитохрому P-450, пов'язана з метаболізмом H<sub>2</sub>-блокаторів у печінці. Це найбільш характерно для циметидину. При застосуванні фамотидину, у зв'язку з його незначним метаболізмом, частота подібних ускладнень мінімальна.

Порушення свідомості та психіки - результат проникнення H<sub>2</sub>-блокаторів через гематоенцефалічний бар'єр. Ступінь проникнення в центральну нервову систему циметидину дорівнює 0,24, ранітидину - 0,17, фамотидину - 0,12% від вмісту препарату в крові.

Нейротропні несприятливі реакції частіше виникають у літніх людей і при порушеннях функції печінки і нирок, а так само при порушенні цілісності гематоенцефалічного бар'єру. Частота їх складає 0,05-0,1%.

H<sub>2</sub>-блокатори можуть погіршувати перебіг бронхообструктивних захворювань, призводячи до бронхоспазму. Можливі й алергічні реакції за типом кропивниці.

## РОЗДІЛ 4

### ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

Інгібітори протонної помпи (ІПП) — клас антисекреторних лікарських препаратів, створюючих ковалентні зв'язки з молекулою (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-АТФази парієтальної клітини, що приводить до припинення перенесення іонів водню в просвіт залоз шлунка.

За своєю хімічною структурою ІПП відносяться до класу бензimidазолів, які відрізняються один від одного радикалами в піридиновому і бензimidазольному кільцях. До препаратів цієї групи відносяться омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол. Активна форма цих сполук - **сульфенамід**, який є катіоном і не проходить через клітинні мембрани, залишаючись усередині каналців. Швидкість активації та ефективність застосування інгібіторів H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази залежать від рН-середовища і значення константи дисоціації для кожного препарату. Оптимальним для всіх видів ІПП є рівень рН від 1,0 до 2,0.

Перші ІПП (тімопразол і омепразол) були синтезовані в 1976 р. Тімопразол не знайшов широкого застосування, а омепразол став золотим стандартом в лікуванні кислотозалежних захворювань. За ним був синтезований лансопразол (з 1992 року, Франція). У 1994 році в Німеччині з'явився пантопразол. Нещодавно з'явилися препарати рабепразол (Великобританія) та езомепразол (Швеція).

Секреція соляної кислоти клітинами слизової оболонки шлунка здійснюється за допомогою специфічного транспортного білка-ферменту парієтальних клітин шлунка - H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази («протонної помпи»), функція якого полягає в перенесенні протонів (іонів H<sup>+</sup>) з парієтальної клітини, а іонів K<sup>+</sup> всередину. Іон K<sup>+</sup> в подальшому сприяє електронейтральному переносу аніонів Cl<sup>-</sup>, необхідних для утворення соляної кислоти.

Активується даний процес переважно біогенними речовинами - гістаміном, гастрином та ацетилхоліном майже в рівній мірі, тому застосування блокаторів

рецепторів парієтальних клітин ( $H_2$ -гістамінових, гастринових і ацетилхолінових) виявляється недостатньо ефективним заходом для припинення кислотопродукції.

### ***Механізм дії***

ППП - найпотужніші на сьогоднішній день блокатори шлункової секреції. Вони пригнічують вироблення  $HCl$  на 100%. При цьому, з огляду на незворотність взаємодії з ферментами, ефект зберігається протягом декількох днів. Антисекреторна дія ППП визначається кількістю інгібітора, який накопичився в каналцях парієтальної клітини, і періодом напівжиття протонного насоса. Для того, щоб клітина знову почала виробляти соляну кислоту, необхідно знову синтезувати протонні помпи, вільні від зв'язку з інгібітором. Тривалість ефекту блокування обумовлена швидкістю поновлення протонних помп. Зазвичай половина помп оновлюється у людини за 30-48 годин.

### ***Фармакокінетика***

ППП вибірково накопичуються в кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин (з рН від 0,8 до 1), де їх концентрація в 1000 разів перевершує концентрацію в крові. У секреторних каналцях ці лікарські засоби зазнають ряд змін, в результаті яких переходять в активну форму (сульфенамід). До протонного насоса, що складається з двох білкових субодиниць - а і б, як раз і прикріплюються ППП (а саме до SH-групи б-субодиниці), створюючи міцні ковалентні зв'язки, які виключають можливість конформаційних переходів ферменту, і незворотньо блокують його роботу, незважаючи на стимуляцію гістамінових, гастринових та ацетилхолінових рецепторів парієтальних клітин. Виділення протона у просвіт шлунка припиняється до тих пір, поки не буде синтезована нова молекула  $H^+ / K^+$ -АТФази. Через це ППП мають найпотужніший ефект серед всіх антисекреторних засобів.

Вплив цих лікарських засобів на кислотну продукцію і рН дозозалежний. Стандартна доза омепразолу (20 мг) при щоденному призначенні дозволяє

знизити інтрагастральну кислотність на 80%. Для порівняння: відсоток зниження інтрагастральної кислотності при застосуванні стандартних доз ранітидину 300 мг або фамотидину 40 мг становить 69% і 70% відповідно.

Тривалість дії різних ІПП при використанні рівних доз у пацієнтів з рівнем інтрагастрального рН менше 2,0 практично однакова. Підвищення дози ІПП приводить до збільшення його концентрації і посилення антисекреторного ефекту.

Однак є деякі невідповідності у часових характеристиках фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів. Максимальна антисекреторна активність лікарської речовини відзначається тоді, коли її вже немає в плазмі. ІПП властивий феномен функціональної кумуляції (в силу незворотності інгібування протонної помпи йде накопичення ефекту, а не препарату). Після відміни ІПП відновлення продукції соляної кислоти відбувається на 4-5-й день в результаті ресинтезу ферменту. Важливо відзначити відсутність феномену "рикошету" після відміни лікарських засобів цієї групи.

Оскільки для утворення чинної форми ІПП необхідне кисле середовище, оптимальна ефективність досягається при прийомі препаратів за 30 хвилин до їди, щоб до часу максимальної активізації всіх помп у парієтальних клітинах (після прийому їжі) інгібітор уже був присутній в крові.

Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участю двох ізоформ цитохрому Р450 - СYP2C19 і СYP3A4, які забезпечують окислення СН<sub>3</sub>-групи піримідинового циклу, атома сірки молекули омепразолу і його аналогів до гідроксисульфонів. Метаболіти виводяться з організму головним чином нирками, у меншій мірі - кишечником.

### ***Фармакодинаміка***

ІПП, особливо препарати останніх поколінь, селективно зв'язуються з двома молекулами цистеїну протонного каналу і мають більш сильний вплив на Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази, майже не впливаючи на цитохром Р450 і не взаємодіючи з іншими лікарськими засобами, що дозволяє використовувати їх в різних терапевтичних комбінаціях.

Паралельно з інгібуванням молекул  $H^+ / K^+$ -АТФази в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка інгібується секреторний процес в D-клітинах, в яких зазвичай синтезується соматостатин (можливо, інгібітори протонної помпи одночасно діють у двох напрямках: блокують протонний насос та інгібують D-клітини, завдяки чому створюються умови, що дають можливість G-клітинам почати виробництво значної кількості гастрину).

### **Загальні особливості ІПП:**

- всі ІПП, мабуть за винятком езомепразола, досить нестійкі до впливу кислого вмісту шлунка;
- швидко всмоктуються в тонкій кишці (у тому числі і в дванадцятипалій кишці);
- мають подібний механізм дії (зокрема, щодо біодоступності та збільшення максимальної концентрації в плазмі крові, з одного боку, і дози препарату - з іншого);
- ці препарати мають досить високі рівні активації при низькому рівні рН;
- завдяки здатності збільшувати рівень рН вмісту шлунка, можуть змінювати абсорбцію деяких препаратів, зокрема збільшувати абсорбцію кислотонестійких антибіотиків;
- мають короткотривалий період напіввиділення (в межах 1 години у більшості людей) і незначний нирковий кліренс;
- у хворих похилого віку можливе збільшення періоду напіввиділення ІПП (у порівнянні з хворими більш молодого віку), однак достовірних відмінностей все ж не виявлено;
- лише у небагатьох жінок, які приймали в період вагітності підтримуючу дозу омепразолу з приводу рефлюкс-езофагіту, надалі не було будь-яких ускладнень (як і у народжених дітей); очевидно, безпека використання ІПП в лікуванні вагітних жінок з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби ще вимагає вивчення;
- інгібування соляної кислоти в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка різними ІПП не завжди дозволяє домогтися значного (найбільш

вираженого) ефекту, що може бути пов'язано з такими чинниками: а) з віком зменшується кліренс препарату і збільшується час напіввиділення до 1,5 год. ( у 50-100% людей похилого віку відбувається збільшення площі під кривою "концентрація-час»); б) наявність первинної або придбаної резистентності до цих препаратів, що досягає 10%;

- ефективність ІПП пов'язана з деякими генетичними особливостями: близько 3-10% людей в тій чи іншій популяції відносяться до осіб, для яких характерні уповільнений метаболізм ІПП, знижений кліренс і збільшення часу напіввиділення препарату, а також 5-10-кратне збільшення площі під кривою "концентрація-час».

### ***Антисекреторний ефект***

Антисекреторна активність ІПП визначається:

- кількістю молекул активної  $H^+ / K^+$ -АТФази, швидкістю їх оновлення;
- площею під кривою залежності концентрації в крові від часу, яка в свою чергу залежить від біодоступності і дози препарату.

При одноразовому прийомі ІПП спостерігається дозозалежне пригнічення шлункової секреції. Наприклад, омепразол в дозі 20 мг через 1-4 год. після введення знижує стимульовану продукцію кислоти на 36%. Відбувається також зниження об'єму шлункової секреції. Цей ефект носить дозозалежний і зворотний характер: через 2-3 доби показники секреції повертаються до початкового рівня.

При повторному прийомі ІПП відбувається наростання антисекреторного ефекту протягом чотирьох днів із стабілізацією на п'ятий. При цьому спостерігається істотне підвищення внутрішньошлункового рН протягом доби.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

- Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.
- Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.
- Синдром Золлінгера-Еллісона, в тому числі в рамках синдрому множинної ендокринної неоплазії.
- Функціональна диспепсія.

- Гастропатія, спричинена прийомом НПЗЗ.
- Системний мастоїдоз.
- Поліендокринний аденоматоз.

• Захворювання і стани, що є показаннями до ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori*: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки і виразкова хвороба шлунка (в загостренні або в ремісії, включаючи ускладнену виразкову хворобу); МALTома; атрофічний гастрит; стан після резекції з приводу раку. Ерадикація *H.pylori* показана особам, що є найближчими родичами хворих на рак шлунка.

Очевидно, що **генетичні особливості населення**, яке проживає на різних континентах землі, мають істотний вплив на результати лікування хворих ІПП:

- у різних популяціях частота людей з природженим генетичним поліморфізмом гена *сур2с19* може бути різною (зокрема, в Європі - 2-6%, в Японії - 19-23%);

- ІПП, зв'язуючись з білками плазми (на 95%), швидко метаболізуються в печінці за участю цитохрому P450 (за участю генів *сур2с19* і *сур2а*);

- на відміну від рабепразолу, омепразол, лансопразол, пантопразол і езомепразол досить значно метаболізуються за допомогою системи ферментів цитохрому р450 в осіб з геном *сур2с19* і лише трохи з геном *сур3а4*.

#### ***Рекомендовані дози ІПП:***

- омепразол 20 мг / 24 години;
- лансопразол 30 мг / 24 години;
- пантопразол 40 мг / 24 години;
- рабепразол 20 мг / 24 години;
- езомепразол 40 мг / 24 години.

#### ***Тривалість лікування***

Емпіричне лікування недослідженої диспепсії слід призначати на 4 тижні, по закінченні даного терміну потрібно провести огляд. Якщо у пацієнта зникли симптоми захворювання, лікування слід припинити. Якщо спостерігається частковий ефект, лікування слід продовжити ще на 4 тижні, а потім провести

повторний огляд. Якщо покращення відсутнє, необхідно направити пацієнта на обстеження.

При відсутності видимих ушкоджень слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ та при неерозивному рефлекс-езофагіті ступеня А, В тривалість основного курсу лікування ІПП— 4 – 8 тижнів. При ерозивному рефлюкс-езофагіті ступеня С, D— курс лікування не менше 8 тижнів. За відсутності у пацієнта відповіді на лікування — ІПП у подвійній дозі, курс лікування — 8–12 тижнів.

#### ***Противоказання і застереження:***

- вагітність;
- гіперчутливість до ІПП;
- годування грудьми;
- вік до 14 років;
- злоякісні новоутворення в ШКТ.

#### ***Взаємодії***

ІПП метаболізуються в печінці за участю цитохрома Р450, тому можуть конкурувати за ферменти з іншими лікарськими засобами. Хоч ці взаємодії не мають істотного клінічного значення, рекомендується ретельне спостереження при одночасному застосуванні омепразола з фенітоїном або пероральними антикоагулянтами. Виняток складає рабепразол, який метаболізується в значній мірі неферментним шляхом. Як наслідок, рабепразол, на відміну від інших ІПП, практично не взаємодіє з іншими препаратами, які метаболізуються через даний фермент.

Лікарські взаємодії можуть бути також обумовлені впливом ІПП на інтрагастральну кислотність. Всмоктування ряду препаратів (нестійких в кислому середовищі, слабких основ або слабких кислот, рН-залежних лікарських форм) залежить від рівня рН у шлунку. Збільшення абсорбції дигоксину, ніфедипіну, ацетилсаліцилової кислоти, мідазоламу, диданозину, метадону і панкреатичних ферментів і зменшення всмоктування солей заліза та ціанокобаламіну звичайно не приводять до виражених змін ефективності або



непереносимості препаратів.

### ***Побічні ефекти***

При лікуванні ППП можливі побічні ефекти, загальна частота яких становить 1,11-17,4%. Збільшення частоти побічних ефектів більшою чи меншою мірою пов'язане з підвищенням доз і тривалості прийому хворими ППП, зі збільшенням віку хворих, індивідуальною непереносимістю деякими хворими цих препаратів.

Найбільш часто виникають такі побічні ефекти: діарея (0,23% -7,4%), нудота (2,2% -2,6%), метеоризм (0,11%), болі в животі (0,11%), головний біль (2,4% - 4,2%), запаморочення (0,23% -2,5%), шкірні реакції (2%), в тому числі свербіж (0,07 %). Іноді можлива поява закріпів, інфекцій дихальних шляхів, синуситу, що швидше за все пов'язано із супутніми захворюваннями.

На тлі тривалого лікування різними оригінальними ППП з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у деяких хворих можлива поява придбанної (вторинної) резистентності до тих чи інших ППП. Однак «перехід» таких пацієнтів на лікування іншими ППП покращує їх стан.

При тривалому прийомі цих препаратів у деяких хворих похилого та старечого віку відзначається значне погіршення зору.

При тривалому застосуванні ППП існує потенційна небезпека розвитку гіперплазії ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунка. Встановлено, що у деяких хворих незначне збільшення кількості ентерохромафінних клітин не призводить до утворення карциноїд і до вузликової гіперплазії, проте у пацієнтів, інфікованих НР, можливе незначне збільшення частоти хронічного гастриту і кишкової метаплазії.

### ***Рідкісні побічні ефекти, що вимагають уваги:***

шкіра: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса—Джонсона, багатоформова еритема, ангіоневротичний набряк;

шлунково-кишковий тракт: синдром надмірного зростання бактерій;

кров: анемія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкоцитоз, нейтропенія, панцитопенія, тромбоцитопенія, протеїнурія;

ЦНС — депресія;

сечостатева система: гематурія, протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів;

печінка: підвищення рівня амінотрансфераз, дуже рідко - лікарський гепатит, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія;

Інші: біль у грудях, бронхоспазм, порушення зору, периферичні набряки.

### *Лікарські взаємодії*

Таблиця 4

#### ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ ІПП

Препарати	Лікарські взаємодії
Кетоконазол Ітраконазол	Зменшення всмоктування протигрибкових препаратів. Уникати сумісного застосування.
Фенітоїн	Підвищення концентрації в крові і посилення ефектів фенітоїну під впливом омепразолу (можливо, лансопразолу). Необхідний моніторинг побічних ефектів.
Пероральні антикоагулянти	Підвищення концентрацій в крові і посилення ефектів антикоагулянтів під впливом омепразолу (можливо, лансопразолу). Необхідно моніторувати концентрації антикоагулянтів в крові або протромбіновий час.
Діазепам	Пригнічення метаболізму діазепаму під впливом омепразолу (можливе посилення ефекту). Моніторувати побічні ефекти.
Дигоксин	Можливе збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові. Моніторувати побічні ефекти. Уникати сумісного застосування з рабепразолом.
Пероральні контрацептиви Теofilін	Можливе прискорення метаболізму під впливом лансопразолу. Спеціальних рекомендацій не розроблено. Невелике збільшення кліренсу теofilіну під впливом лансопразолу. Для деяких пацієнтів може виникнути потреба в корекції дози теofilіну при призначенні або відміні лансопразолу.
ЛЗ, які пригнічують функцію кісткового мозку	Можливе посилення лейкопенічних та/або тромбоцитопенічних ефектів під впливом омепразолу. Моніторувати картину крові.

## РОЗДІЛ 5

### ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ ТОНУС І СТИМУЛЮЮТЬ МОТОРИКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Пошук засобів, які нормалізують моторно-евакуаторну діяльність травного тракту, привертає увагу лікарів-дослідників протягом декількох століть.

Засоби, які впливають на моторну активність травного тракту і перешкоджають антиперистальтичним скороченням гладкої мускулатури, об'єднані в групу прокінетиків.

У регуляції моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту беруть участь симпатичний і парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи. Так, стимуляція блукаючого нерва (парасимпатичної нервової системи) з вивільненням ацетилхоліну, а також блокада допамінових рецепторів (D2) приводять до посилення рухової активності органів травлення, а стимуляція симпатичної нервової системи - до гальмування його моторики. На моторику травного тракту впливають гастроінтестинальні пептиди, наприклад, секретин, шлунковий інгібіторний пептид і холецистокінін гальмують моторику шлунка, а мотилін, соматостатин - стимулюють.

Вплив на рухову активність органів травлення здійснюється через серотонінові, допамінові і холінергічні рецептори. Допамінергічні нейрони знаходяться переважно в центральній нервовій системі, нирках і наднирниках. Хоча допамін практично не синтезується в травному тракті, м'язові клітини мають велику кількість допамінових рецепторів. Причому ці рецептори розподілені нерівномірно: переважно в нижній частині стравоходу, в шлунку і в проксимальному відділі дванадцятипалої кишки. У той же час тонка і товста кишка практично не мають таких рецепторів. Виділяють п'ять типів допамінових рецепторів. Рецептори D1 і D5 подібні і пов'язані з білком Gs, який стимулює аденілатциклазу, ці рецептори розглядають разом як D1-подібні рецептори. Інші допамінові рецептори схожі з D2 і пов'язані з білком Gi, який інгібує аденілатциклазу. Стимуляція периферичних D2-рецепторів приводить

до релаксації нижнього стравохідного сфінктера, затримки евакуації зі шлунка, в той же час активація центральних D2-рецепторів сприяє руху шлункового вмісту в ретроградному напрямку та розвитку блювоти. Медикаментозне блокування D2-рецепторів унеможливорює інгібування аденілатциклази, сприяє відновленню рівня цАМФ, що супроводжується нормалізацією тону нижнього стравохідного сфінктера, відновленням моторно-евакуаторної функції шлунка та припиненням нудоти і блювоти.

Ацетилхолін вивільняється у вегетативних гангліях і у постгангліонарних парасимпатичних нервових закінченнях. Цей нейромедіатор сприяє підвищенню проникності постсинаптичної мембрани для іонів натрію, калію, кальцію, виникненню потенціалу дії і скороченню гладких м'язів. Дія ацетилхоліну припиняється ацетилхолінестеразою, яка інактивує цей нейромедіатор. При призначенні антихолінестеразних засобів дія ацетилхоліну стає більш тривалою і вираженою.

Серотонін міститься переважно в ентерохромафінних клітинах травного тракту і сприяє підвищенню тону гладких м'язів, прискоренню перистальтики. Виділяють сім класів серотонінових рецепторів, але на рухову активність органів травлення впливають тільки два з них: 5-НТ3 і 5-НТ4.

Рецептори 5-НТ3 пов'язані з іонними каналами, причому при активації цих рецепторів відкриваються натрій-калієві канали, що забезпечує потік в клітину іонів кальцію. Рецептори 5-НТ3 локалізуються переважно на дні четвертого шлуночка, де розташована пускова зона блювотного центру, а також на периферичних нервах, зокрема на закінченнях блукаючого нерва. Збудження 5-НТ3-рецепторів призводить до нудоти і блювоти, а блокада - навпаки.

Рецептори 5-НТ4 пов'язані з G-білком, при їх стимуляції активується аденілатциклаза і збільшується внутрішньоклітинна концентрація цАМФ. Рецептори 5-НТ4 розташовані в стріопалідонігральній і лімбічній системах та в інших структурах центральної нервової системи, а також в нейронах м'язового шару кишечника і на самих гладком'язових клітинах. Ці рецептори рівномірно розподіляються від стравоходу до ануса, а їх активізація супроводжується

посиленням пропульсивної активності в дистальному напрямку. Крім того, розвиваються антирефлюксна, послабляюча та противоблювотна дії.

Для стимулювання перистальтики травного тракту призначають препарати, прямо або опосередковано стимулюючі парасимпатичні впливи (агоністи парасимпатичних і допамінових рецепторів, рецепторів 5-НТ4 та антагоністи 5-НТ3), а також препарати, що впливають на  $\kappa$ - та  $\delta$ -опіатні рецептори. В даний час в якості прокінетиків найчастіше застосовують антагоністи допамінових рецепторів, агоністи 5-НТ4-рецепторів і новий прокінетик з комбінованим механізмом дії - ітоприд гідрохлорид.

Рідше для стимуляції перистальтики травного тракту застосовують агоністи ацетилхоліну, які за механізмом дії можуть бути прямими М-і Н-холіноміметиками (ацетилхоліну хлорид), прямими М-холіноміметиками (ацеклідин), непрямими М-холіноміметиками (церулетид, цизаприд), інгібіторами холінестерази (фізостигмін, галантамін, неостигміна моносольфат, піридостигміну бромід).

Таблиця 5

### *Порівняльна характеристика прокінетиків*

Препарат	Механізм дії	Вплив на моторику ШКТ	T <sub>1/2</sub> , г
Метоклопрамід	Блокада центральних і периферичних дофамінових і серотонінових рецепторів	Розслаблення нижнього стравохідного сфінктера і пілоруса	4-6
Домперидон	Блокада периферичних дофамінових і серотонінових рецепторів		7-8
Тримебутин	Стимуляція опіатних рецепторів	Стимуляція моторики	-
Лоперамід	Блокування ацетилхоліну в нервово-м'язовому сплетенні	Пригнічення моторики	9-14
Примітка. T <sub>1/2</sub> - період напіввиведення			

### ***Механізм дії***

За механізмом дії існуючі прокінетики можна розділити на такі групи:

1. Блокатори дофамінових рецепторів:
  - а) неселективні (метоклопрамід);
  - б) селективні 1-го покоління (домперидон);
  - в) селективні 2-го покоління (мосаприд, ітоприд (Праймер));
2. Агоністи 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів (тегасерод);
3. Антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів (ондансетрон, тропісетрон, алосетрон, силансетрон).

Прокінетичні властивості мають також макролідні антибіотики, гормональні пептиди (сандостатин, октреотид), антагоністи опіатних рецепторів.

Кінцеві точки препаратів, що діють на моторику ШКТ - це блокада іонного переносу, або вплив на метаболізм ацетилхоліну в синапсах нервових волокон.

Клінічні ефекти досягаються за рахунок:

- стимуляції утворення молекул ацетилхоліну (збільшення викиду ацетилхоліну в синаптичний простір);
- стимуляції активності холінестерази (зменшення кількості молекул ацетилхоліну в синаптичному просторі);
- зменшення продукції молекул ацетилхоліну в нервовій терміналі.

Основними класами рецепторів, які беруть участь в регуляції моторно-евакуаторної функції ШКТ, є холінергічні, адренергічні, дофамінові, серотонінові, мотилінові, холецистокінінові.

### ***Фізіологічні ефекти прокінетиків:***

- підвищення тонусу нижньостравохідного сфінктера;
- підвищення евакуаторної функції шлунка;
- нормалізація співвідношення фаз мігруючого моторного комплексу;
- підвищення антродуоденальної координації;
- підвищення продуктивної перистальтики кишки;
- підвищення скоротливої здатності жовчного міхура.

**Метоклопрамід.** За хімічною структурою відноситься до підтипу бензамідів.

### ***Механізм дії***

Агонізм 5-гідрокси (HT) 4-рецепторам, частковий антагонізм з 5-HT<sub>3</sub>-серотоніновими рецепторами, антагонізм стосовно центральних і периферичних допамін (D)-рецепторів 2-го типу, а також пряма стимуляція скорочень гладкої мускулатури травної трубки.

Прокінетичний ефект метоклопраміду обмежений верхніми відділами травного тракту, він підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктера, посилює моторику шлунка і тонкої кишки, прискорює спорожнення шлунка, покращує антродуоденальну координацію.

### ***Побічні ефекти***

Призначення метоклопраміду обмежено розвитком побічних ефектів (близько 30%): запаморочення, спазм лицьової мускулатури, тризм, ритмічна протрузія мови, бульбарний тип мови, спазм екстраокулярних м'язів, спастична кривошия, опістотонус, м'язовий гіпертонус; седативні ефекти, слабкість, порушення розумової активності, депресія. Гормональні порушення: гіперпролактинемія з галактореєю, гінекомастія, порушення менструального циклу.

**Домперидон** за своєю хімічною структурою також відноситься до похідних бензimidазолу, є високоселективним блокатором периферичних допамінових рецепторів (D) 2-го типу.

### ***Механізм дії***

Знижуючи вплив дофаміну, домперидон збільшує спонтанну активність шлунка, збільшує тиск нижнього стравохідного сфінктера та активує перистальтику стравоходу й антрального відділу шлунка. Препарат також посилює частоту, амплітуду, тривалість скорочень дванадцятипалої кишки. Домперидон, як і метоклопрамід, має протиблювотний ефект, зумовлений зменшенням активності тригерних зон, розташованих на дні четвертого шлуночка поза межами гематоенцефалічного бар'єру.

Слід враховувати різноспрямованість дії домперидону в залежності від типу

рухових порушень. При зниженій перистальтиці після призначення препарату відбувається підвищення тонушу шлунка та нормалізація перистальтики. Навпаки, при посиленій скорочувальній активності відзначається зниження тонушу шлункової стінки.

### ***Побічні ефекти***

На відміну від метоклопраміду домперидон позбавлений багатьох побічних ефектів через відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Проте слід враховувати, що у грудних дітей, особливо перших місяців життя, гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з його незрілістю, може бути проникний для лікарських засобів, включаючи домперидон. Здатність діяти на аденогіпофіз, також позбавлений гематоенцефалічного бар'єру, сприяє при тривалому застосуванні домперидону у частини пацієнтів підвищенню рівня пролактину в сироватці крові, що призводить до розвитку гінекомастії, галактореї та аменореї. При клінічних дослідженнях домперидону екстрапірамідні розлади спостерігалися лише у 0,05% пацієнтів. До числа менш значущих побічних реакцій, які виникають при використанні домперидону, слід віднести сухість у роті (1,9%), головний біль (1,2%), діарею (0,2%) і шкірний висип (0,1%).

**Мосаприд** є селективним агоністом 5-HT<sub>4</sub> та частковим антагоністом 5-HT<sub>3</sub> рецепторів та відноситься до прокінетиків другої генерації.

### ***Механізм дії***

Препарат стимулює 5-HT<sub>4</sub>рецептори у шлунково-кишковому нервовому сплетінні, а це збільшує виділення ацетилхоліну, що призводить до посилення шлунково-кишкової рухомості та випорожнення шлунка. Крім того, основний метаболіт має велику спорідненість з рецепторами 5-HT<sub>3</sub>. Мосаприд не підвищує перистальтику нижніх відділів шлунково-кишкового тракту та має противоблювотну дію. Після перорального прийому мосаприд швидко всмоктується та досягає максимальної концентрації через 0,8 год. Період напіввиведення – 2 год. Мосаприд на 99% зв'язується із білками плазми. Метаболізується у печінці. Виділяється із сечею та із фекаліями.



### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Для дорослих та дітей старше 12 років по 5 мг тричі на день перед або після їди. Максимальна добова доза – 40 мг. Середня тривалість первинного курсу лікування – 4 тижні. Після цього слід оцінити стан пацієнта та визначити необхідність подальшого застосування препарату.

### ***Побічні ефекти***

Сумарна частота побічних ефектів становить не більше 7%. Можуть спостерігатися діарея, сухість у роті, загальна слабкість, запаморочення, абдомінальний біль, відчуття серцебиття. Дуже рідко шкірні висипання, кропив'янка, еозинофілія, збільшення рівня тригліцеридів, АСТ.

**Ітоприда гідрохлорид** є одночасно антагоністом допамінових рецепторів і блокатором ацетилхолінестерази.

### ***Механізм дії***

Препарат активує звільнення ацетилхоліну і перешкоджає його деградації, має мінімальну здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр в центральну нервову систему, включаючи головний і спинний мозок.

Ітоприда гідрохлорид посилює пропульсивну моторику шлунка і прискорює його спорожнення. Крім того, препарат має протиблювотний ефект, який реалізується завдяки взаємодії з D2-допаміновими хеморецепторами. Слід зазначити, що в Україні тільки у 2008 році з'явився препарат на основі ітоприда гідрохлориду (Праймер), механізм дії якого відрізняється від домперидону тим, що препарат, крім блокади D2-допамінових рецепторів, має антихолінестеразну активність і, відповідно, холіноміметичну дію. Завдяки холіноміметичній дії Праймер має комплексний і повноцінний стимулюючий вплив на тонус і моторику ШКТ, він стимулює рухову активність шлунка щодо рідкої і твердої фракції, збільшує тривалість антральних та дуоденальних скорочень, покращує гастродуоденальну координацію, прискорює евакуацію шлункового вмісту, стимулює пасаж кишкового вмісту.

У зв'язку з тим, що препарат впливає на травний тракт від нижнього стравохідного сфінктера до ануса, спектр показань до його призначення має

достатньо широкий діапазон, чим вигідно відрізняється від інших прокінетиків.



Метаболізм ітоприду не здійснюється через систему цитохрому Р450, а за допомогою флавіну, тому не відзначається взаємодії з варфарином, діазепамом, диклофенаком та іншими препаратами, які метаболізуються через цю систему.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Дорослим і дітям від 12 років ітоприд (Праймер) призначається по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу за 15-30 хвилин до їди. Середня добова доза становить 150 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1200 мг. Рекомендований курс лікування - 2-3 тижні.

**Цизаприд** (препульсид, координакс). Агоніст 5-НТ4-рецепторів з незначною антагоністичною активністю щодо рецепторів 5-НТ3.

### ***Механізм дії***

Збільшує виділення ацетилхоліну, переважно із закінчень холінергічних нервів, стимулює вироблення мотиліну, підвищує тонуус нижнього стравохідного сфінктера, прискорює просування їжі по стравоходу і її

евакуацію з шлунка і ДПК, посилює скорочення жовчного міхура і кишкову перистальтику.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Атонія кишечника, шлунка, мегаколон, гастроезофагеальний і дуоденогастральний рефлюкс, гастропарез, гіпомоторна дискінезія жовчного міхура, хронічні атонічні закрепи.

### ***Побічні ефекти***

Слід враховувати, що препарати цієї групи мають холінергічні побічні ефекти, тобто можуть викликати гіперемію обличчя, пітливість, бронхоспазм, брадикардію, провокують розвиток атриовентрикулярної блокади, подовження інтервалу QT, екстрасистолію, шлуночкову тахікардію, мерехтіння і фібриляцію шлуночків, зниження артеріального тиску, біль у серці, підвищення шлункової секреції, діарею, іноді спастичні болі, порушення акомодациї, внутрішньопечінковий холестаза.

Цизаприд був відкликаний з ринку США у 2000 році у зв'язку з численними повідомленнями про раптову смерть (подовження інтервалу QT, небезпечні шлуночкові аритмії).

В подальшому були створені препарати з аналогічним прокінетичним механізмом. Так, ще один агоніст 5-НТ4-рецепторів – **мозаприд**, продемонстрував вплив на прискорення спорожнення шлунка у дослідженнях за участю здорових добровольців, а також у випадках діабетичного гастропареза. На відміну від цизаприду, мозаприд має незначний вплив на активність каналів калію, у зв'язку з чим має істотно менший ризик щодо порушень серцевого ритму.

Прокінетична активність іншого препарату цієї підгрупи – **рензаприду**, обумовлена двома механізмами: агонізм з рецепторами 5-НТ4 й антагонізм стосовно 5-НТ3-рецепторів.

До теперішнього моменту рівень доказів щодо ефективності і безпеки мозаприду і рензаприду не визначений за недостатністю даних.

**Тегасерод** - агоніст 5-HT<sub>4</sub>-пресинаптичних рецепторів з переважною стимуляцією перистальтичної активності товстої кишки.

### ***Механізм дії***

Тегасерод покращує консистенцію калу і сприяє появі позивів до дефекації у пацієнтів з хронічним закрепом.

### ***Побічні ефекти***

Відповідно до проведених у 2007 році з ініціативи FDA 29 рандомізованих досліджень з коротким періодом спостереження (1-3 місяці), тегасерод підвищує ризик кардіоваскулярних подій (в т. ч. стенокардії), в результаті чого цей препарат був повністю вилучений з американського фармацевтичного ринку у квітні 2008 року.

В даний час з препаратів цієї підгрупи застосовуються **алосетрон** і **рамосетрон** (антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів) з більш високим профілем безпеки. Проте остаточно говорити про високий профіль безпеки засобів цієї підгрупи поки ще рано.

Ще одна група препаратів - це препарати, які взаємодіють з 5-гідрокситриптаміновими (5-HT) рецепторами. Біологічні ефекти 5-гідрокситриптаміну обумовлені його взаємодією зі специфічними рецепторами: 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3, 5-HT-4. Одним з модуляторів серотонінових рецепторів виявився препарат **тропісетрону**. Препарат на тривалий період і суттєво підвищує тиск у нижньому стравохідному сфінктері, прискорює евакуацію з шлунка. У товстій кишці збільшує тривалість орально-цекального і товстокишкового транзиту. У клінічному відношенні антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів ефективні при лікуванні хворих із синдромом подразненої кишки з домінуючою діареєю.

**Бетанехол** - агоніст мускаринових рецепторів, підвищує тиск нижнього стравохідного сфінктера, координує скорочення дна й антрума, прискорюючи випорожнення шлунка. Однак застосування бетанехолу обмежене тільки випадками рефрактерних до стандартної терапії гастропарезів через високу частоту побічних ефектів: абдомінальний біль, бронхоспазм, дизурія,

підвищення артеріального тиску тощо.

**Тримебутин малеат** (дебридат, тримебутин) - універсальний коректор моторики органів травлення.

### ***Механізм дії***

Діючи на енкефалінову систему кишечника і маючи спорідненість до опіатних рецепторів, препарат чинить стимулюючу дію при гіпокінетичних станах гладкої мускулатури кишечника і спазмолітичну - при гіперкінетичних, коригуючи і тонус сфінктерів.

Серед препаратів, які в найближчому майбутньому займуть своє місце серед прокінетиків, в першу чергу заслуговують на увагу антагоністи холецистокінінових рецепторів.

**Локсиглумід** - селективний антагоніст рецепторів холецистокініну. При його застосуванні в стравоході відзначається збільшення індексу пропульсії, збільшення швидкості перистальтики, в шлунку - збільшення швидкості евакуації їжі.

**Агоністи мотилінових рецепторів** - інший клас нових прокінетиків, який ґрунтується на впливі мотиліну на рухову активність травного тракту. Поліпептидний гормон мотилін виробляється у дистальному відділі шлунка і дванадцятипалій кишці, сприяє підвищенню тиску нижнього стравохідного сфінктера і підвищує амплітуду перистальтичних скорочень антрума, стимулюючи спорожнення шлунка.

**Еритроміцин** має прокінетичну активність як агоніст рецепторів мотиліну. Цікаво, що еритроміцин сприяє випорожненню шлунка і після ваготомії, а також після антректомії. Однак як прокінетик еритроміцин навряд чи знайде свою терапевтичну нішу, і справа тут не тільки в антибактеріальній дії препарату. Еритроміцин при тривалому прийомі (місяць і довше) у 2 рази підвищує ризик смертності, асоційованої з порушенням серцевої провідності. Подібний ефект мають інші макроліди - **азитроміцин і кларитроміцин**. Разом з тим, ці препарати дали поштовх для синтезу нових молекул з агоністичною активністю стосовно рецепторів мотиліну.

**Атилмотин** - один з найбільш перспективних препаратів цієї підгрупи, продемонстрував вплив на прискорення спорожнення як рідкої, так і твердої їжі в дослідженнях за участю здорових добровольців, а також в осіб з діабетичним гастропарезом. Вивчення ефективності та безпеки тривалого застосування атилмотину, як і дослідження зі створення нових засобів - агоністів мотиліну, триває.

### *Місце в лікуванні захворювань травної системи*

- захворювання верхніх відділів травного тракту з первинним порушенням рухової функції (ГЕРХ);
- функціональна (невиразкова) диспепсія, постпрандіальний дистрес-синдром;
- хронічний гастрит типу А і В;
- виразкова хвороба з порушенням антродуоденальної координації;
- ідіопатичний і діабетичний гастропарез;
- дуоденогастральний рефлюкс;
- шлунково-кишкові прояви системних захворювань (склеродермія, амілоїдоз);
- функціональна нудота;
- блювота вагітних або блювота, асоційована з хіміотерапією злоякісних захворювань;
- атонії шлунка;
- анорексія;
- синдром відрижки у новонароджених;
- СПК із закрепами;
- синдром хронічної кишкової псевдообструкції, паралітичної кишкової непрохідності, післяопераційний парез кишечника;
- проведення ентерографії;
- гіпомоторна дискінезія жовчного міхура, постхолецистектомічний синдром.

### ***Протипоказання і застереження***

Для більшості ЛЗ цієї групи протипоказаннями є бронхіальна астма, шок, артеріальна гіпотензія, брадикардія, хронічна серцева недостатність II-III стадій, стенокардія, інфаркт міокарда, важкий атеросклероз, гіперацидний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, гостра хірургічна абдомінальна патологія, механічна жовтяниця, гострий панкреатит; механічна обструкція сечовивідних шляхів, важка ниркова недостатність; епілепсія, клонічні і тонічні судоми, тетанія, гіперкінези, хвороба Паркінсона, паркінсонізм, тиреотоксикоз, ірит, вагітність, годування грудьми, гіперчутливість до даних ЛЗ.

### ***Взаємодії***

Фармакологічні ефекти **агоністів ацетилхоліну** зменшуються при одночасному застосуванні М-холінолітиків, гангліоблокаторів, адреноміметиків, новокаїнамідів, місцевих анестетиків, антигістамінних ЛЗ, нейролептиків (похідні фенотіазину, хлорпротексен, клозапін), трициклічних антидепресантів, протиепілептичних та протипаркінсонічних ЛЗ, глюкокортикоїдів і деяких антибіотиків, особливо аміноглікозидів. При призначенні разом з бета-адреноблокаторами розвивається брадикардія. При поєднанні з хінідином можливе тріпотіння шлуночків.

**М-холіноміметики та антихолінестеразні ЛЗ** підсилюють дію наркотичних анальгетиків, деполяризуючих міорелаксантів, послаблюють дію недеполяризуючих міорелаксантів, є антагоністами морфіну і його структурних аналогів відносно пригнічуючого впливу на дихальний центр.

**Цизаприд** підвищує всмоктування і підсилює ефекти H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, парацетамолу, антикоагулянтів, бензодіазепіну, етанолу.

Циметидин збільшує абсорбцію цизаприду. Інгібітори цитохрому P-450 (кетоконазол, міконазол, інтраконазол, флуконазол, еритроміцин, олеандоміцин, кларитроміцин, рітонавір, індінавір, нефазодон) підвищують концентрацію цизаприду в плазмі крові і збільшують ризик фатальних серцевих аритмій.

### ***Побічні ефекти***

Побічні ефекти ЛЗ цієї групи є проявом їх холінергічної (**переважно М-холіноміметичної**) дії: гіперемія обличчя, пітливість, бронхоспазми, задишка, брадикардія, серцеві аритмії, атріовентрикулярна блокада, зниження АТ, біль в серці, гіперсалівація, нудота, блювота, діарея, метеоризм, біль в животі, прискорене сечовипускання, менструальноподібні кровотечі (при функціональній аменореї), головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, непритомність, млявість, сонливість, слезотеча, міоз, порушення акомодатції.

Можливі також **Н-холіноміметичні побічні ефекти**: м'язова слабкість, тремор, судоми, дизартрія, артралгія, диспноє, пригнічення дихання. Іноді розвиваються алергічні реакції (висип, свербіння).

Перевагою цизаприду і тегасероду є менша вираженість системних холіноміметичних ефектів, зокрема стимуляції шлункової секреції. Це пояснюється вибірковістю їхньої дії на рецептори кишкової стінки. У ряді випадків цизаприд може викликати набряки, порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QT, шлуночкову тахікардію й аритмію, тріпотіння і фібриляцію шлуночків), нудоту, блювоту, гіперферментемію, гепатит, прискорене сечовипускання, головний біль, запаморочення, сонливість, міалгію, судоми, тремор, екстрапірамідні розлади, порушення кровотворення (тромбоцитопенію, апластичну анемію, панцитопенію), гінекомастію і галакторею (рідко), алергічні реакції.

Найчастішим побічним ефектом тегасероду є діарея (10% випадків). Рідше зустрічаються нудота, метеоризм, біль у животі, головний біль. Важливо, що, на відміну від інших прокінетиків, зокрема цизаприду, тегасерод не впливає на серцево-судинну систему і не подовжує інтервал QT.

### ***Взаємодії***

Метоклопрамід підсилює всмоктування ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, етанолу, діазепаму, препаратів літію, ліводопи, ампіциліну,



тетрацикліну, пропранололу, зменшує всмоктування дигоксину і циметидину, підсилює дію етанолу і снодійних на ЦНС, підвищує ефективність терапії H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторами. Нейролептики підвищують ризик виникнення екстрапірамідних розладів під дією метоклопраміду. Метоклопрамід не можна застосовувати разом з протипаркінсонічними ЛЗ.

Антисекреторні ЛЗ (H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори) та антациди знижують біодоступність домперідону, а М-холінолітики зменшують його вплив на евакуаторну функцію шлунка і перистальтику кишечника.

## РОЗДІЛ 6

### ПРЕПАРАТИ ТРАВНИХ ФЕРМЕНТІВ

Ферментні препарати - це група фармакологічних засобів, які сприяють поліпшенню процесу травлення.

Порушення процесу травлення різного ступеня вираженості зустрічаються практично при всіх захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Причини порушення:

1. Недостатність порожнинного травлення:

- зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (хронічний панкреатит, кальциноз підшлункової залози, субтотальна панкреатектомія, рак підшлункової залози, нориці, муковісцидоз;

- зниження активності ентерокінази й інактивація панкреатичних ферментів у кишці (синдром Золлінгера-Еллісона, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, дуоденіт, дисбіоз тонкої кишки;

- порушення транзиту кишкового вмісту та порушення змішування ферментів із харчовим хімузом (дуодено- та гастростаз, інтестинальна псевдообструкція, СПК, стани після ваготомії і дренажних операцій;

- зниження концентрації ферментів (постгастроектомічний синдром, дисбіоз кишки, стан після холецистектомії, порушення продукції холецистокініну, панкреозиміну, секретину);

- дефіцит жовчних кислот в тонкій кишці (біліарна обструкція, лікування холестираміном);

- гастрогенна недостатність (резекція шлунка, гастректомія, атрофічний гастрит).

2. Порушення пристінного травлення: лактозна недостатність; порушення внутрішньоклітинного транспорту компонентів їжі в результаті загибелі ентероцитів (хвороба Крона, глютенічна ентеропатія, саркоїдоз, радіаційний, ішемічний та інші ентерити).

3. Порушення відтоку лімфи від кишечника (лімфоми, туберкульоз кишки,

карциноїд).

4. Поєднані порушення (цукровий діабет, лямбліоз, гіпертиреоз, гіпогаммаглобулінемія, амілоїдоз, СНІД).

Незважаючи на різноманіття причин, що викликають порушення травлення, найбільш виражені розлади викликають захворювання підшлункової залози, які супроводжуються первинною панкреатичною недостатністю. У клінічній практиці частіше зустрічається вторинна, або відносна недостатність підшлункової залози, як правило, викликана порушенням дієти. Панкреатична недостатність обмежує засвоєння їжі і може призвести до порушення процесів всмоктування.

Замісна ферментна терапія є основним напрямком у терапії хворих з синдромом порушеного травлення, особливо при неможливості усунення причин його розвитку.

У клінічній практиці є велика кількість ферментних препаратів, що відрізняються комбінацією компонентів, ензимною активністю, способом виробництва та формами випуску.

*Вибір і дозування ферментних препаратів визначається:*

1. Складом і кількістю активних травних ферментів, які забезпечують розщеплення нутрієнтів.
2. Формою випуску препарату:
  - забезпечує стійкість ферментів до дії соляної кислоти;
  - забезпечує швидке вивільнення ферментів у дванадцятипалій кишці;
  - забезпечує вивільнення ферментів в інтервалі 5-7 од. рН.
3. Переносимістю і відсутністю побічних реакцій.
4. Тривалим терміном зберігання.

*В залежності від складу ферментні препарати можна розділити на кілька груп:*

1. Екстракти слизової оболонки шлунка, основною діючою речовиною яких є пепсин (абомін, ацидинпепсин).
2. Панкреатичні ензими, представлені амілазою, ліпазою і трипсином

(панкреатин, панцитрат, мезим-форте, креон).

3. Комбіновані ферменти, які містять панкреатин у комбінації з компонентами жовчі, геміцелюлози та іншими додатковими компонентами (дигестал, фестал, панзинорм-форте, ензистал).

4. Рослинні ензими, представлені папаїном, грибковою амілазою, протеазами, ліпазами (пепфіз, ораза).

5. Комбіновані ферменти, які містять панкреатин у поєднанні з рослинними ензимами, вітамінами (вобензим).

6. Дисахаридази (тілактаза).

Перша група ферментів в основному спрямована на корекцію секреторної дисфункції шлунка. Вміщені в їх склад пепсин, катепсин, пептидази розщеплюють практично всі природні білки. Ці препарати використовуються переважно при атрофічному гастриті, їх не слід призначати при захворюваннях, які протікають на тлі нормального або підвищеного кислотоутворення.

Препарати, що включають панкреатичні ензими, використовуються для корекції порушень процесу травлення, а також для регуляції функцій підшлункової залози. Традиційно для цього використовуються комплексні препарати, які містять основні ферменти підшлункової залози домашніх тварин (насамперед ліпазу, трипсин, хімотрипсин й амілазу). Ці ферменти забезпечують достатній спектр травної активності і сприяють усуненню клінічних ознак зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, до яких відносять зниження апетиту, нудоту, метеоризм.

Таблиця 6

### Механізм дії ферментів підшлункової залози

Ферменти	Ділянка гідролітичного розщеплення
Ліполітичні: ліпаза	Ефірні зв'язки в положеннях 1,3-тригліцеридів
Протеолітичні: трипсин, хімотрипсин, еластаза	Внутрішні пептидні зв'язки між залишками основних амінокислот, ароматичних амінокислот, гідрофобних амінокислот в еластині
Амілолітичні: альфа-амілаза	Альфа-1,4-глікозидні зв'язки в

Амілаза розкладає крохмаль і пектини до простих цукрів - сахарози і мальтози. Амілаза практично не бере участі в гідролізі рослинної клітковини.

Протеази у ферментних препаратах представлені переважно хімотрипсином і трипсином. Останній, разом з протеолітичною активністю, здатний інактивувати холецистокінін-релізінг-фактор, в результаті чого знижуються вміст холецистокініну в крові і панкреатична секреція за принципом зворотного зв'язку. Крім того, трипсин є важливим чинником, що регулює моторику кишки.

Ліпаза бере участь у гідролізі нейтрального жиру в тонкій кишці.

Комбіновані препарати поряд з панкреатином містять жовчні кислоти, геміцелюлозу, симетикон, рослинні жовчогінні (куркума) тощо.

Препарати, що містять жовчні кислоти, збільшують панкреатичну секрецію і холerez, стимулюють моторику кишечника і жовчного міхура, збільшують осмотичний тиск кишкового вмісту. В умовах мікробної контамінації кишечника відбувається їх декон'югація, що в деяких випадках сприяє активації цАМФ-ентероцитів з подальшим розвитком осмотичної і секреторної діареї. Комбіновані препарати, що містять компоненти жовчі і геміцелюлозу, створюють оптимальні умови для швидкого і повного розщеплення білків, жирів і вуглеводів.

Препарати призначають при недостатній зовнішньосекреторній функції підшлункової залози, в поєднанні з патологією печінки, жовчовивідної системи, при порушенні жувальної функції, малорухомому способі життя, короткочасних погрішностях в їжі.

Наявність у складі комбінованих препаратів, крім ферментів підшлункової залози, компонентів жовчі, пепсину та гідрохлоридів амінокислот (панзинорм) забезпечує нормалізацію процесів травлення у хворих з гіпоацидним або анацидним гастритом.

Геміцелюлоза, яка входить до складу деяких препаратів (фестал), сприяє

розщепленню рослинної клітковини в просвіті тонкої кишки, нормалізації мікрофлори кишечника.

Багатоферментні препарати містять симетикон або диметикон, які зменшують поверхневий натяг бульбашок газу, внаслідок чого вони розпадаються і поглинаються стінками шлунка або кишечника.

Ферментні препарати рослинного походження містять папаїн або грибкову амілазу, протеазу, ліпазу (пепфіз, ораза).

Папаїн і протеази гідролізують білки, грибкова амілаза – вуглеводи, ліпаза - жири.

Крім трьох вищезгаданих груп існують невеликі групи комбінованих ферментних препаратів рослинного походження в поєднанні з панкреатином, вітамінами (вобензим) і дисахаридазами (тілактаза). З травними ферментами рослинного і грибкового походження було пов'язано багато надій, що обумовлено насамперед з високою кислотостійкістю рослинної та грибкової ліпаз. Однак в експериментальних умовах бактеріальна ліпаза виявилася значно менш ефективною, ніж свиняча, у зв'язку з чим ці препарати поки не знаходять застосування в клінічній практиці.

Форма випуску препарату є важливим фактором, який визначає ефективність лікування. Більшість ферментних препаратів випускаються у вигляді драже або таблеток в кишковорозчинних оболонках, що захищає ферменти від вивільнення в шлунку і руйнування соляною кислотою шлункового соку. Розмір більшості таблеток або драже становить 5 мм і більше. Проте відомо, що зі шлунка одночасно з їжею можуть евакуюватися тверді частки, діаметр яких становить не більше 2 мм. Більші частинки, зокрема ферментні препарати в таблетках або драже, евакуюються, коли харчовий хімул відсутній у дванадцятипалій кишці. В результаті препарати не змішуються з їжею і недостатньо активно беруть участь в процесах травлення.

Для забезпечення швидкого і гомогенного змішування ферментів із харчовим хімулом були створені ферментні препарати нового покоління у вигляді мікротаблеток (панцитрат) і мікросфер (креон, лікреаза), діаметр яких не

перевищує 2 мм. Препарати покриті кишковорозчинними оболонками й укладені в желатинові капсули. При потраплянні у шлунок желатинові капсули швидко розчиняються, мікротаблетки змішуються з їжею і поступово надходять у дванадцятипалу кишку. При рН дуоденального вмісту вище 5,5 оболонки розчиняються і ферменти починають діяти на великій поверхні. При цьому практично відтворюються фізіологічні процеси травлення, коли панкреатичний сік виділяється порціями у відповідь на періодичне надходження їжі з шлунку.

Так, при використанні препарату, що має кишковорозчинну оболонку, всмоктування жирів вище в середньому на 20%, ніж при застосуванні звичайного засобу в такій же дозі.

Проте в деяких випадках перевага препарату може ставати його недоліком: дія препарату порушується при лужному середовищі в шлунку (особливо у хворих після хірургічного втручання на шлунку) і при закисленні середовища у дванадцятипалій кишці. У цих випадках ефективність капсульованих ферментів може бути навіть нижче, ніж таблеток або порошку панкреатину.

**Ацидин-пепсин** - препарат, що містить протеолітичний фермент. Отримують із слизової оболонки шлунка свиней. Таблетки по 0,5 і 0,25 г містять 1 частину пепсину, 4 частини ацидину (бетаїна гідрохлорид).

Призначається при гіпо- та анацидних гастритах по 0,5 г 3-4 рази на добу під час їди. Таблетки попередньо розчиняються у склянці води.

**Вобензим** - комбінований препарат, що містить високоактивні ферменти рослинного і тваринного походження. Крім панкреатину містить папаїн (з рослини *Carica Papaya*), бромелаїн (з ананаса звичайного) і рутин (група вітаміну Р). Займає особливе місце в ряду ферментних препаратів, тому що поряд з вираженими ферментативними властивостями має протизапальну, протинабрякову, фібринолітичну та анальгезуючу дію.

Спектр застосування дуже широкий. Використовується при панкреатитах, виразковому коліті, хворобі Крона, травмах, онкологічних, урологічних, гінекологічних захворюваннях.

Доза індивідуально становить від 5 до 10 драже 3 рази на добу.

**Дигестал** - містить панкреатин, екстракт жовчі великої рогатої худоби та геміцелюлозу.

Препарат призначається по 1-2 драже 3 рази на добу під час або після їди.

**Креон** - препарат в желатиновій капсулі, містить велику кількість панкреатину в стійких до соляної кислоти гранулах.

Препарат характеризується швидким (протягом 4-5 хв) розчиненням желатинової капсули в шлунку, вивільненням і рівномірним розподілом стійких до шлункового соку гранул.

**Лікреаза** - ферментний препарат на основі витяжки, отриманої шляхом подрібнення, знежирення і висушування свіжої або замороженої підшлункової залози свині. Капсули містять мікросфери діаметром 1-1,2 мм з панкреатином, що стабільні і не руйнуються в середовищі шлунка з рН нижче 5,5.

**Мезим-форте** - частіше призначається для корекції короточасних і незначних дисфункцій підшлункової залози. Драже мезим-форте покрите спеціальною глазурною оболонкою, що захищає компоненти препарату від агресивного впливу кислого середовища шлунка.

Застосовується по 1-3 драже 3 рази на добу перед їдою.

**Меркензим** - комбінований препарат, який містить 400 мг панкреатину, 75 од. бромелаїну і 30 мг жовчі.

Бромелаїни представляють собою концентровану суміш протеолітичних ферментів, екстрагованих зі свіжих плодів ананаса і його гілок. Препарат двошаровий. Зовнішній шар складають бромелаїни, які вивільняються в шлунку і виявляють протеолітичну дію. Внутрішній шар стійкий до соляної кислоти, надходить у тонку кишку, де вивільняються панкреатин та жовч. Бромелаїни залишаються ефективними в широкому діапазоні рН (3-8), тому препарат може призначатися незалежно від кількості соляної кислоти в шлунку.

Меркензим призначається по 1-2 таблетки 3 рази на добу після їди.

**Ораза** - кислотостійкий комплекс протеолітичних ферментів (з культури гриба *Aspergillus oryzae*), амілази, мальтази, протеази, ліпази.

Препарат не руйнується в шлунку, розчиняється в кишечнику (при лужному



pH).

Призначається по 0.5-1 чайній ложці гранул 3 рази на добу під час або відразу після їди. Одна чайна ложка містить 2 г гранул, що відповідає 0.2 г орази.

**Панзинорм** - складається з екстракту слизової оболонки шлунка, екстракту жовчі, панкреатину, амінокислот. Екстракт слизової оболонки шлунка містить пепсин і катепсин з високою протеолітичною активністю, а також пептиди, які сприяють вивільненню гастрину, подальшій стимуляції залоз шлунка і виділенню соляної кислоти.

Панзинорм є двошаровим препаратом. Зовнішній шар містить пепсин, катепсин, амінокислоти. Цей шар розчиняється в шлунку. Внутрішній шар є кислотостійким, розчиняється в кишечнику, містить панкреатин й екстракт жовчі. Панзинорм має замісну і стимулюючу травлення дію.

Препарат приймається по 1-2 драже під час їди 3-4 рази на добу.

**Пепфіз** - містить рослинні ферменти (папаїн, діастазу) і симетикон. На відміну від інших ферментних препаратів пепфіз випускається у вигляді шипучих розчинних таблеток з апельсиновим смаком, які при розчиненні у воді вивільняють цитрат натрію і калію. Вони нейтралізують соляну кислоту в шлунку і зменшують печію.

Препарат застосовується при синдромі похмілля, переїданні, вживанні у великій кількості пива, кави, їжі, багатой вуглеводами, різкій зміні характеру харчування. Застосовують по 1 таблетці 2-3 рази на добу після їди.

#### ***Клінічні особливості застосування***

Одним з важливих чинників, які визначають успіх лікування, є правильний вибір ферментного препарату, його дози і тривалості лікування. При виборі препарату враховують характер захворювання і механізми, що лежать в основі порушення травлення. Вибір дози ферментного препарату обумовлений тяжкістю основного захворювання і ступенем функціональних розладів пошкодженого органу.

Застосування середньоактивних панкреатичних ензимів доцільне при

"прикордонних" станах, коли є незначні порушення функцій підшлункової залози, що супроводжують різні захворювання верхніх відділів травного тракту або зустрічаються при переїданні, алкогольних ексцесах.

Призначення великих доз або високоактивних ферментів доцільне при замісній терапії у хворих на хронічний панкреатит. В цьому випадку дози ферментів залежать від ступеня зовнішньосекреторної недостатності, а також індивідуальних харчових звичок і бажання хворого дотримуватися дієти.

Таблиця 6.1

***Порівняльна характеристика основних схем ферментної терапії***

Лікарська форма	Переваги	Недоліки
Традиційні ферментні препарати	Низька вартість	Нестійкі у кислому середовищі. Необхідна велика кількість препарату
Традиційні ферментні препарати + блокатори секреції	Захист від впливу кислоти. Необхідна менша кількість препарату	Висока вартість. Побічні дії. Складне дотримання схеми терапії
Таблетовані ферментні препарати, вкриті кислотостійкою оболонкою	Стійкість в кислому середовищі. Необхідна менша кількість препарату	Погане перемішування з їжею. Асинхронний гастродуоденальний транспорт
Капсули, що містять мікросфери	Кислотостійкість. Гарне перемішування. Необхідна менша кількість препарату	Умова дії: рН ДПК > 5,5; рН шлунка ≤ 5,5
Капсули, що містять мінімікросфери	Додатково оптимізований синхронний гастродуоденальний транспорт	Умова дії: рН ДПК > 5,5; рН шлунка ≤ 5,5

***Показання до диференціального застосування різних лікарських форм ферментних препаратів***

Патофізіологічні характеристики	Лікарська форма ферментного препарату
Лікування болю низької інтенсивності у хворих на панкреатит	Традиційні ферментні препарати з високим вмістом протеаз
Лікування панкреатиту при нормальних кислотності і моториці шлунка	Кислотостійкі мікросфери в капсулах
Замісна терапія екзокринної панкреатичної недостатності	Високі дози кислотостійких мікросфер
Гіпо- й анацидні гастрити	Традиційні ферменти (гранули)
Зняття дискомфорту в животі у здорових людей, пацієнтів з функціональними розладами травлення	Ферменти, що містять жовч і/або симетикон
Порушення гастродуоденального пасажу (цукровий діабет, стеноз пілоруса, стан після ваготомії, автономні нейропатії)	Мінімікросфери (і <1,4 мм). Традиційні ферменти (гранули) + блокатори секреції
Стан після резекції шлунка (Більрот II, операція Уїпла)	Мікрогранули без желатинової капсули + прокінетики

Активність ферментних препаратів в значній мірі залежить від таких чинників, як інтрадуоденальний рН і моторика тонкої кишки, які забезпечують оптимальний щодо тривалості контакт ферментів з харчовим хімузом. При зниженні рН у дванадцятипалій кишці менше 4 відбувається незворотна інактивація ліпази, менше 3,5 - трипсину. При рН менше 5 спостерігається преципітація солей жовчних кислот, що супроводжується порушенням емульгування жирів, зменшенням кількості міцел жовчних і жирних кислот і зниженням їх всмоктування.

Високий інтрапанкреатичний тиск вважається основним механізмом розвитку інтенсивного болю при хронічному панкреатиті, у зв'язку з чим

капсульовані ферменти рекомендують лише в якості замісної терапії, а для зняття болю (особливо при внутрішньопротоковій гіпертензії) - традиційні таблетки або порошок панкреатину.

Ферменти третьої групи, активація яких відбувається дистальніше дванадцятипалої кишки, не мають істотного впливу на біль при хронічному панкреатиті.

Основними причинами закислення дванадцятипалої кишки є підвищена секреція соляної кислоти, зниження секреції бікарбонатів. У цих випадках разом з ферментними препаратами для підвищення інтрадуоденального рН використовують блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) або інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол).

Необхідно пам'ятати, що антациди, що містять кальцій або магній, послаблюють дію ферментних препаратів. Дози препаратів і тривалість лікування визначають індивідуально в залежності від провідного механізму даного порушення.

Розлади моторики тонкої кишки також супроводжуються порушенням змішування ферментних препаратів з харчовим хімосом, що знижує їх ефективність. Використання мікротаблеток і мікросферичних препаратів (панцитрат, креон, лікреаза), а також додаткове призначення препаратів, що нормалізують моторику кишечника (спазмолітики, прокінетики), дозволяє істотно поліпшити результати лікування.

Слід також враховувати, що при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози досить легко приєднується вторинний ентерит, синдром надлишкового бактеріального росту. В результаті до панкреатичного болю приєднуються переймоподібні болі в мезогастрії, типові для ентериту. При призначенні мінімікросферичних ферментних препаратів стає значно менш вираженим або ліквідується ентеропанкреатичний синдром, нормалізується склад кишкової флори. При дисбіозі тонкої кишки підвищити ефективність ферментної терапії можна шляхом призначення еубіотиків.

Вибір комбінованих ензимних препаратів важливий при поєднанні захворювань жовчовивідних шляхів і печінки з порушеннями травлення. Тим не менше, потрібно пам'ятати, що використання препаратів з жовчними кислотами може посилити інтоксикацію при важких хронічних гепатитах і цирозах.

При синдромі хронічної діареї, в умовах вторинного порушення всмоктування жовчних кислот у кишечнику, додаткове їх введення може посилити діарею.

У хворих з дуоденогастральним рефлюксом застосування ферментних препаратів, що містять у своєму складі жовчні кислоти (фестал, дигестал, панзістал тощо), недоцільне, оскільки в цих умовах жовчні кислоти посилюють шкідливу дію рефлюксу на слизову оболонку шлунка.

Важливо враховувати, що при хронічному панкреатиті ферментні препарати не повинні знижувати рН шлунка, стимулювати панкреатичну секрецію і посилювати діарею. Препаратами вибору в таких випадках є ті, які не містять жовч і екстракти слизової оболонки шлунка (панкреатин, сомілаза, солізим, трифермент, креон, панцитрат та ін.).

При гіперацидних станах патогенетично необгрунтоване включення в комплексну терапію лікарських форм, що містять компоненти шлункового соку (панзинорм). Використання панзинорма при гіперацидному гастриті, виразковій хворобі збільшує активність протеолітичних ферментів, підвищує кислотність шлунка, що клінічно може проявитися таким виснажливим симптомом, як печія.

Для корекції креатореї потрібні менші дози препаратів, оскільки секреція панкреатичних протеаз тривалий час залишається збереженою навіть при виражених структурних змінах підшлункової залози.

### ***Протипоказання***

Основним протипоказанням для призначення ферментних препаратів, що містять компоненти жовчі, є гострий панкреатит, гострі і важкі хронічні захворювання печінки, діарея, запальні захворювання кишечника, алергічні

реакції в анамнезі на свинину чи яловичину.

### ***Взаємодія***

При одночасному застосуванні панкреатину з препаратами заліза можливе зниження всмоктування останнього. Одночасне застосування антацидних ЛЗ, що містять кальцію карбонат і магнію гідроксид, може призвести до зниження ефективності панкреатину.

## РОЗДІЛ 7

### ЖОВЧОГІННІ ЗАСОБИ

До жовчогінних ЛЗ відносяться засоби, які підвищують секрецію жовчі і сприяють її виходу в дванадцятипалу кишку.

В залежності від провідного механізму дії жовчогінні засоби ділять на дві групи: засоби, які підсилюють утворення жовчі і жовчних кислот (холеретики), і засоби, які сприяють виділенню жовчі з жовчного міхура в дванадцятипалу кишку (холекінетики). Цей поділ є досить умовним, тому більшість жовчогінних засобів одночасно і посилює секрецію жовчі, і полегшує її надходження в кишечник.

#### *Механізм дії і фармакологічні ефекти*

Механізм дії холеретиків обумовлений рефlekсами зі слизової оболонки кишечника (особливо при застосуванні препаратів, що містять жовч, жовчні кислоти, ефірні олії), а також їх впливом на екзосекрецію печінки. Вони збільшують секрецію жовчі та вміст у ній холатів, підвищують осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю, що підсилює фільтрацію в жовчні капіляри води та електролітів, прискорюють струміння жовчі по жовчних шляхах, попереджають утворення жовчних каменів, підсилюють моторну функцію ШКТ, зменшують процеси гниття і бродіння в кишечнику.

Препарати, що сприяють виділенню жовчі, можуть діяти, стимулюючи скорочення жовчного міхура (холекінетики), або розслабляючи мускулатуру жовчних шляхів та сфінктера Одді (холеспазмолітики).

Механізм дії жовчогінних препаратів зводиться до

1) поліпшення процесів травлення, пов'язаного з участю жовчних кислот в гідролізі нейтрального жиру і стимуляцією продукції панкреатичного секрету холецистокініном, секретином і жовчними кислотами;

2) активації моторної функції кишечника, обумовленої прямою дією солей жовчних кислот, включаючи їх осмотичну дію, що приводить до руху рідини в просвіт кишки і підвищення внутрішньопросвітного тиску, а також впливом інтестинальних гормонів (холецистокініну та ін);

3) попередження надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, що забезпечується бактерицидною дією жовчних кислот, попередженням кишкового стазу, нормалізацією процесів травлення;

4) збільшення циркуляції жовчі в жовчному міхурі, що знижує її літогенність, забезпечує стерильність, стимулює скоротливу функцію жовчного міхура і координує тонус сфінктера Одді;

5) ескреції з організму ендogenous і екзогенних ксенобіотиків, холестерину, підтримання балансу мікроелементів;

6) нормалізації всмоктування жиророзчинних вітамінів і попередження розвитку остеопороза.

### **Клінічна класифікація жовчогінних засобів**

#### ***1. Препарати, що стимулюють утворення жовчі – холеретики:***

**A.** Збільшують секрецію жовчі і утворення жовчних кислот (істинні холеретики):

**1)** препарати, що містять жовчні кислоти: алохол, холензим, вігератин, дегідрохолева кислота (хологон) та натрієва сіль дегідрохолевої кислоти (дехолін), ліобіл та ін;

**2)** синтетичні препарати: гідроксиметилнікотинамід (нікодин), осалмід (оксафенамід), цикловалон (циквалон, диванил, флавугал), гімекромон (одестон, холонертон, холеста);

**3)** препарати рослинного походження: квіти безсмертника піщаного(фламін), кукурудзяні рильця, пажито звичайне (танацехол, соларен, танафлон), плоди шипшини (холосас, холемакс), берберин бісульфат, берберис-гомаккорд, бруньки берези, квіти волошки синьої, трава материнки, масло айру, олія м'яти перцевої, листя скумпії (флакумін), трава конвалії далекосхідної (конвафлавін), корінь куркуми (фєбіхол), жостір та ін.

**B.** Препарати, що збільшують секрецію жовчі за рахунок водного компонента (гідрохолеретики): мінеральні води, саліцилат натрію, препарати валеріани.



## ***II. Препарати, що стимулюють жовчовиділення:***

**А.** Холекінетики - підвищують тонус жовчного міхура і знижують тонус жовчних шляхів: холецистокінін, магнію сульфат, пітуїтрин, холеритин, препарати барбарису, сорбітол, манітол, ксиліт.

**Б.** Холеспазмолітики - викликають розслаблення жовчних шляхів: атропін, платифілін, фубромеган, метоцинія йодид (Метацин), екстракт беладони, папаверин, дротаверин (но-шпа), спазмонет, спазмол, мебеверин (дюспаталін), амінофілін (еуфілін), оліметин.

### ***Основні показання до застосування жовчогінних препаратів :***

- нормалізація процесів травлення при ряді фізіологічних та патологічних станів (у літніх людей, після перенесених інфекцій, при наявності захворювань інших органів і систем з порушенням харчування), при хронічних гастритах з секреторною недостатністю та ін;

- первинні (як самостійні захворювання) і вторинні (як один із синдромів захворювання) дискінезії жовчного міхура;

- хронічний некалькульозний холецистит поза загостренням;

- дисфункція сфінктера Одді;

- метаболічні ураження печінки (показано призначення комбінованих препаратів типу сибектану та ін);

- гіпомоторна дискінезія тонкої і товстої кишки.

### ***Абсолютні протипоказання до призначення жовчогінних засобів:***

- всі варіанти холестазу: внутрішньопечінковий (гепатоцелюлярний, каналікулярний, дуктулярний) і позапечінковий з жовтяницею і без неї (винятком є використання урсодезоксихолевої кислоти при внутрішньопечінковому холестазі);

- гепатити і цирози печінки, виразкова хвороба, ерозії слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, панкреатити і діарея, не пов'язана зі стеатореєю.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ СТИМУЛЮЮТЬ СЕКРЕЦІЮ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ (ХОЛЕРЕТИКИ)

### **ЛЗ, що містять жовчні кислоти і жовч**

Це комбіновані ЛЗ, які разом з жовчю (у сухій, ліофілізованій формі) можуть містити екстракти лікарських рослин, тканин печінки, висушені тканини підшлункової залози, слизових оболонок тонких кишок великої рогатої худоби в різних поєднаннях. Основною діючою речовиною цих ЛЗ є жовч.

### *Механізм дії і фармакологічні ефекти*

Ці ЛЗ є істинними холеретиками. Вони мають жовчогінний ефект, підсилюють секреторну функцію печінки і підшлункової залози, синтез жовчних кислот, включаються в ентерогепатичну циркуляцію, збільшують коефіцієнт холато-холестерину, моторну функцію шлунково-кишкового тракту, зменшують процеси гниття і бродіння в кишечнику. У цій групі препарати, що є жовчними кислотами, в більшій мірі збільшують обсяг жовчі, а препарати, що містять жовч тварин, в більшій мірі підвищують вміст холатів.

Жовчогінну дію можуть підсилювати інші компоненти ЛЗ: екстракт часнику або кропиви, які можуть також мати холеретичну або холекінетичну дію. ЛЗ цієї групи, що містять також травні ферменти тваринного походження (підшлункової залози і кишечника забитої худоби), можна використовувати для лікування легких розладів травлення, які часто розвиваються при порушеннях жовчовиділення. Жовчні кислоти стимулюють моторику тонкої і, у меншій мірі, товстої кишки, що викликає м'який проносний ефект.

### *Місце в лікуванні захворювань травної системи*

ЛЗ використовуються при гіпокінетичній дискінезії жовчного міхура, хронічних холециститах, гепатитах, холангітах, а також при звичних закрепах. Крім того, на відміну від інших жовчогінних ЛЗ, препарати, що містять жовч, жовчні кислоти, можуть служити засобом замісної терапії при ендогенній недостатності жовчних кислот. При необхідності холеретики комбінують з антибіотиками, анальгетиками і спазмолітиками, з проносними засобами.

### ***Побічні ефекти***

В окремих випадках можливі алергічні реакції, а також діарея (внаслідок стимуляції моторики кишечника).

### ***Протипоказання***

Гострі гепатити, обтураційна жовтяниця, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гострий панкреатит.

### ***Взаємодії***

Відомості про несприятливі взаємодії з іншими ЛЗ відсутні.

### ***Лікарські засоби хімічного синтезу***

До синтетичних жовчогінних ЛЗ відносяться, перш за все, гідроксиметилнікотинамід і цикловалон.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

Синтетичні холеретики мають виражену холеретичну дію, проте не змінюють істотно екскрецію у жовч холатів, фосфоліпідів. Після надходження з крові в гепатоцити ці ЛЗ секретуються в жовч і дисоціюють, утворюючи органічні аніони. Висока концентрація аніонів створює осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю й обумовлює осмотичну фільтрацію води та електролітів у жовчні капіляри.

Крім жовчогінного, синтетичні холеретики мають ряд інших ефектів: спазмолітичну дію (оксафенамід, гімекромон), гіполіпідемічну (оксафенамід), антибактеріальну (гідроксиметилнікотинамід), протизапальну (цикловалон), а також пригнічують процеси гниття і бродіння в кишечнику (особливо гідроксиметилнікотинамід).

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Препарати застосовують при холециститах, гастроентеритах (особливо при інфекції, викликаній кишковою паличкою), лямбліозі, дискінезії жовчовивідних шляхів, дискінезії сфінктера Одді. Безумовною перевагою ЛЗ даного ряду є їх протизапальний ефект. За наявності показань, можуть призначатися в комбінації з ферментами, антибіотиками, а також спазмолітиками й анальгетиками.

### ***Побічні ефекти***

У перші дні лікування нерідко виникають відчуття тиску у ділянці печінки, відчуття гіркоти у роті, іноді посилюються диспепсичні явища. Можливі алергічні реакції (кропив'янка, свербіння, парестезії, набряк шкіри і слизових оболонок та ін.).

### ***Протипоказання***

Індивідуальна непереносимість, гострі запальні і дистрофічні ураження печінки, обтурація жовчних проток.

### ***Взаємодії***

Відомості про несприятливі взаємодії з іншими ЛЗ відсутні.

### ***Фітопрепарати***

Як жовчогінні ЛЗ використовуються бруньки берези, квітки волошки синьої, трава материнки, квітки цмину піскового, сухий концентрат цмину піскового, кукурудзяні рильця, олія айрна, олія терпентинна, олія м'яги перцевої, водний екстракт плодів шипшини, листя скумпії, трава конвалії далекосхідної, коріння куркуми, крушина. До складу перерахованих ЛЗ входять, перш за все, різні ефірні олії, флавоноїди, терпени, сапоніни, глікозиди, ментол, ефіри ментолу, дубильні речовини, виноградний цукор, кислота аскорбінова, флавоноїди, фітонциди, гіркота. Крім того, до складу деяких ЛЗ входять магнію саліцилат, етиловий спирт, оливкова олія, цукор.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

Ефект препаратів рослинного походження пов'язаний із впливом комплексу компонентів, що входять до їх складу, в т.ч. таких, як ефірні масла, смоли, флавоноїди, фітостерини, фітонциди, деякі вітаміни та інші речовини. Препарати цієї групи підвищують функціональну здатність печінки, збільшують секрецію жовчі, збільшують вміст у жовчі холатів (наприклад цмин пісковий, шипшина, холагол), зменшують в'язкість жовчі. Поряд з посиленням секреції жовчі, більшість фітопрепаратів цієї групи підвищують тонус жовчного міхура з одночасним розслабленням гладкої мускулатури жовчних шляхів і сфінктерів Одді та Люткенса.

Жовчогінні фітопрепарати також істотно впливають на інші функції організму: нормалізують і стимулюють секрецію залоз шлунка, підшлункової залози, підвищують ферментативну активність шлункового соку, посилюють перистальтику кишечника при його атонії. Вони мають також протимікробну (наприклад цмин пісковий, пижмо, м'ята), протизапальну (оліметин, холагол, шипшина), діуретичну, протимікробну дію.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Принципи клінічного застосування аналогічні таким у ЛЗ вищеперелічених підгруп. Призначаються при холециститах, дискінезії жовчних шляхів, а також при закрепах. В якості лікарських препаратів з рослин, крім екстрактів і настоек, готують настої і відвари зі зборів трав. Зазвичай приймають фітопрепарати за 30 хв. до їди, 3 рази на добу.

### ***Побічні ефекти***

Можливий розвиток алергічних реакцій.

### ***Противоказання***

Обтураційна жовтяниця, алергічні захворювання.

### ***Взаємодії***

Відомості про несприятливі взаємодії з іншими ЛЗ відсутні.

### ***Гідрохолеретики***

До цієї групи відносять мінеральні води - "Єсентуки" № 17 (сильномінералізована) і № 4 (слабомінералізована), «Джермук», «Іжевська», «Нафтуса», «Смирновская», «Славяновская» та ін.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

Мінеральні води збільшують секрецію жовчі, роблять її менш в'язкою. Всмоктуючись у ШКТ, вони виділяються гепатоцитами в первинну жовч, створюючи підвищений осмотичний тиск у жовчних капілярах і сприяючи збільшенню водної фази. Крім того, знижується зворотне всмоктування води та електролітів у жовчному міхурі і жовчовивідних шляхах, що значно знижує в'язкість жовчі.

Ефект мінеральних вод залежить від вмісту аніонів сульфату ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), пов'язаних з катіонами магнію ( $\text{Mg}^{2+}$ ) та натрію ( $\text{Na}^+$ ), вони мають жовчогінну дію. Мінеральні солі сприяють також підвищенню колоїдної стійкості жовчі і її плинності. Наприклад, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , утворюючи комплекс із жовчними кислотами, знижують вірогідність виникнення важкорозчинного осаду.

Мінеральні води зазвичай вживають у теплому вигляді за 20-30 хв. до їди.

До гідрохолеретиків відносять саліцилати (натрію саліцилат) і препарати валеріани.

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ ПІДВИЩЕННЯ ТОНУСУ ЖОВЧНОГО МІХУРА І ЗНИЖЕННЯ ТОНУСУ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ (ХОЛЕКІНЕТИКИ)

#### *Механізм дії і фармакологічні ефекти*

Дія пов'язана з подразненням рецепторів слизової оболонки кишечника. Це приводить до рефлекторного підвищення виділення ендогенного холецистокініну. Холецистокінін - поліпептид, що виробляється клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Основні фізіологічні функції холецистокініну - стимулювання скорочення жовчного міхура і секреції травних ферментів підшлунковою залозою. Холецистокінін потрапляє в кров, захоплюється печінковими клітинами і секретується в жовчні капіляри, безпосередньо активуючи при цьому гладку мускулатуру жовчного міхура і розслабляючи сфінктер Одді. У результаті відбувається надходження жовчі в дванадцятипалу кишку і усувається її застій.

Жовчогінну дію має магнію сульфат при пероральному прийомі. Розчин магнію сульфату (20-25%) призначають внутрішньо до прийому їжі, а також вводять через зонд (при дуоденальному зондуванні). Крім того, магнію сульфат чинить і холеспазмолітичну дію.

**Багатоатомні спирти** (сорбіт, манітол, ксиліт) мають як холекінетичну, так і холеретичну дію. Вони сприятливо впливають на функцію печінки, сприяють нормалізації вуглеводного, ліпідного й інших видів обміну, стимулюють виділення жовчі, викликають вивільнення холецистокініну, розслаблюють

сфінктер Одді.

Холекінетичну дію мають також **оливкова і соняшникова олія**, рослини, що містять гіркоти (у т.ч. кульбаба, деревій, полин та ін.), ефірні масла (ялівець, кмин, коріандр та ін.), екстракт і сік плодів журавлини, брусниці та ін.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показаннями до їх застосування є атонія жовчного міхура із застоєм жовчі при дискінезії, хронічному холециститі, гепатиті, гіпо- та антацидних станах. Використовується в терапевтичній практиці з метою отримання жовчогінного, проносного ефекту, а також для очищення кишечника перед дослідженням шлунково-кишкового тракту, при отруєннях, перед проведенням дуоденального зондування.

### ***Побічні ефекти***

Нудота, блювота, поліурія, загострення запальних захворювань кишечника. Побічні ефекти мають рефлекторний генез і стимулюються подразненням рецепторів, локалізованих в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

### ***Протипоказання***

Порушення функції нирок, гострі гастроентерити, загострення гіперацидного гастриту, ЖКХ, гострий гепатит, вагітність, менструація. Враховуючи особливості механізму дії, багатоатомні спирти протипоказані при діареї будь-якого генезу, а також при хронічних колітах.

### ***Взаємодії***

При поєднанні з тетрацикліном або фенотіазином всмоктування знижується.

### ***Холеспазмолітики***

До холеспазмолітиків відносяться ЛЗ з різним механізмом дії. Основний ефект при їх застосуванні - послаблення спастичних явищ у жовчовивідних шляхах.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

М-холінолітики (атропін, платифілін), блокуючи м-холінорецептори, чинять неселективну спазмолітичну дію відносно різних відділів ШКТ.

Папаверин, дротаверин, амінофілін чинять безпосередню (міотропну) дію на тонус гладкої мускулатури.

Холеспазмолітичну дію мають також інші ЛЗ. Однак вони рідко застосовуються в якості жовчогінних засобів. Так, нітрати розслаблюють сфінктер Одді, нижній стравохідний сфінктер, знижують тонус жовчовивідних шляхів і стравоходу. Для тривалої терапії нітрати непридатні, тому що мають виражені системні побічні ефекти. Глюкагон може тимчасово знижувати тонус сфінктера Одді. Але і нітрати, і глюкагон мають короткочасний ефект.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Призначають при гіперкінетичній формі дискінезії жовчовивідних шляхів і при жовчно-кам'яній хворобі. Їх застосовують для зняття больового синдрому помірної інтенсивності.



## РОЗДІЛ 8

### ХОЛЕЛІТОЛІТИЧНІ ЗАСОБИ

Жовчні холестеринові конкременти утворюються через підвищену секрецію холестерину в жовчні шляхи. Холестерин, що становить основу більшості жовчних каменів, в нормі знаходиться в розчиненому стані в центрі міцел, зовнішній шар яких формують жовчні кислоти (холева, деоксихолева, хенодеоксихолева). Фосфоліпіди, концентруючись в центрі міцели, підвищують її здатність перешкоджати кристалізації холестерину. Зменшення вмісту в жовчі жовчних кислот або дисбаланс між концентрацією фосфоліпідів і холестерину і перенасичення жовчі холестерином можуть призвести до того, що жовч стає літогенною.

Для зміни складу жовчі з метою зменшення утворення і розчинення конкрементів холестеринів запропоноване застосування жовчних кислот — похідних деоксихолевої кислоти: хенодеоксихолевої кислоти (ХДХК) і урсодеоксихолевої кислоти (УДХК). УДХК є ізомерною формою ХДХК і схожа з нею за механізмом дії і фармакологічними властивостями. У фізіологічних умовах ХДХК і УДХК синтезуються печінкою і в значних кількостях знаходяться в кишечнику.

#### *Механізм дії*

ХДХК і УДХК інгібують мікросомальний фермент — 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА)-редуктазу, внаслідок чого гальмують синтез холестерину в печінці і зменшують його секрецію в жовч, у меншій мірі — пригнічують його всмоктування з кишечника і підвищують розчинність холестерину в жовчі, утворюючи з ним рідкі кристали. Вони знижують концентрацію в жовчі холестерину і підвищують вміст в ній кон'югованих жовчних кислот, інгібують всмоктування жирів і ліпофільних жовчних кислот в кишечнику, стимулюють виведення токсичних жовчних кислот через жовчовивідні шляхи в кишечник. ХДХК зменшує співвідношення триоксихолєвих і диоксихолєвих кислот, збільшує вміст глікохолєвої кислоти в

порівнянні з таурохолевою, підвищує концентрацію фосфоліпідів. В результаті літогенний (холато-холестериновий) індекс жовчі знижується, холестерин мобілізується з конкрементів і холестеринові камені поступово розчиняються. При припиненні терапії склад жовчі повертається до попереднього.

Крім того, ХДХК і УДХК мають холеретичну дію, збільшуючи об'єм секретованої жовчі. УДХК стимулює шлункову і панкреатичну секрецію, активує ліпазу і покращує травлення, знижує концентрацію глюкози в крові. УДХК гальмує імунологічні реакції в печінці: зменшує експресію антигенів гітосумісності HLA-1 на мембрані гепатоцитів і HLA-2 - на холангіоцитах (при тривалому застосуванні у хворих на біліарний цироз), зменшує число еозинофілів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, знижує активність імуноглобулінів IgM, експресію дипептидилпептидази-4 й утворення інтерлейкіну-2.

Таблиця 8

***Ефекти та механізми дії УДХК***

Ефекти	Механізм дії
Ліквідація холестазу	Зниження концентрації токсичних для печінкової клітини жовчних кислот шляхом активації Ca <sup>2+</sup> -залежної протеїнкінази і стимуляції екзоцитозу в гепатоцитах; індукування холерезу, багатого бікарбонатами, що приводить до збільшення пасажу жовчі і виведення токсичних жовчних кислот через кишечник
Імуномодулюючий і преднізолоноподібний	Зменшення експресії антигенів гітосумісності: HLA 1 на гепатоцитах і HLA 2 на холангіоцитах; зменшення утворення сенсibiliзованих до печінкової тканини цитотоксичних Т-лімфоцитів, зниження «атаки» імунокомпетентними імуноглобулінами (в першу чергу IgM) клітин печінки
Гепатопротекторний	Стабілізація мембрани шляхом вбудовування УДХК у фосфоліпиди мембрани гепатоциту; захист від шкідливої дії гепатотоксичних чинників (віруси, лікарські препарати, алкоголь та інші токсичні речовини)
Гіпохолестеринемічний	Зниження синтезу холестерину в печінці; зниження всмоктування холестерину в кишечнику
Антиапоптотичний	Зниження рівня іонізованого кальцію в цитоплазмі гепатоцитів; попередження передчасного старіння клітин

Літолітичний	Зниження секреції холестерину в жовч; підвищення холатохолестеринового індексу; утворення рідких кристалів з молекулами холестерину
Антифібротичний	Блокування цитолізу гепатоцитів; зниження ендогенної токсемії за рахунок зменшення надлишкового бактеріального росту в кишечнику

### ***Фармакокінетика***

При пероральному прийомі ЛЗ майже повністю абсорбуються: у тонкій кишці — шляхом пасивної дифузії, в клубовій — за допомогою активного транспорту. Після прийому всередину 500мг УДХК концентрація в плазмі крові через 30, 60 і 90 хв. складає 3,8, 5,5 і 3,7 ммоль/л відповідно. УДХК і ХДХК проникають в печінку, з'єднуються там з амінокислотами і виділяються з жовчю. Терапевтичний ефект залежить від концентрації препаратів в жовчі. Максимальна концентрація УДХК в жовчі відмічається при добовій дозі 10-14 мг/кг. При подальшому збільшенні дози концентрація УДХК в жовчі не підвищується. З білками зв'язується на 96-99%. УДХК і ХДХК проникають через плаценту. Обидва ЛЗ беруть участь в ентерогепатичній циркуляції. ХДХК частково зазнають біотрансформації з утворенням літохолової кислоти. На 50-70% виводяться з жовчю і калом.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показання до застосування:

- "плаваючі" (не спаяні зі стінкою) рентгеногегативні камені холестеринів жовчовивідних шляхів і жовчного міхура до 1,5-2см в діаметрі при наявності прохідності загального жовчного міхура проток і збереженої функції жовчного міхура;
- для УДХК — первинний біліарний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, гострий гепатит (холестатична форма), хронічний алкогольний гепатит, біліарний рефлюкс-гастрит, біліарний рефлюкс-езофагіт, дискінезія жовчовивідних шляхів, атрезія внутрішньопечінкових жовчних ходів, холестаза при парентеральному харчуванні, профілактика ураження печінки при прийомі гормональних контрацептивів і цитостатиків.

Розчинення каменів холестеринів в жовчному міхурі похідними дезоксихолевої кислоти ефективно лише у хворих з відкритою протокою міхура і нормальною функцією жовчного міхура, у яких є дрібні камені, що наповнюють жовчний міхур менше, ніж на 50%. Курс лікування складає від 3 місяців до 2-3 років, залежно від розміру і складу каменів. Якщо через 1 рік камені не зменшуються в розмірі, продовження фармакотерапії недоцільне. При правильних показаннях, достатніх дозах і регулярному прийомі ЛЗ протягом 1 року вдається розчинити або зменшити жовчні камені у 50-88% хворих. Старі камені холестеринів повністю не розчиняються. Розчинення може зупинитися, якщо поверхня каменя вкрита солями кальцію або пігментом. У хворих, страждаючих ожирінням, жовчні камені розчиняються повільніше. Якщо не вдається домогтися зниження маси тіла, дозу ЛЗ у таких хворих слід збільшити. Важливе значення має регулярний прийом ЛЗ. Переривання лікування на декілька тижнів призводить до необхідності починати терапію заново.

Під час лікування рекомендується контролювати активність трансаміназ, лужної фосфатази і рівень білірубіну через 1 місяць після початку лікування, а потім через кожні 2-3 місяці. Пероральну холеграфію або УЗД проводять кожні 6 місяців. Після розчинення каменів препарат слід застосовувати ще протягом 3 місяців. Після припинення прийому ХДХК або УДХК жовч в більшості випадків стає знову літогенною, надмірно насиченою холестерином.

У зв'язку з цим рекомендують три варіанти ведення хворих:

- щоденний прийом пшеничних висівок, які адсорбують холестерин, що перешкоджає утворенню жовчних каменів; огрядним хворим важливо одночасно знизити масу тіла;
- постійна терапія з використанням зменшеної дози ХДХК або УДХК;
- після розчинення каменів — тільки рентгенологічний контроль кожні 12 місяців.

У разі утворення нових каменів холестеринів, проводять повторний курс терапії.

### ***Протипоказання і застереження***

Похідні деоксихолевої кислоти протипоказані при рентгенопозитивних (кальцифіційованих) каменях, цирозі печінки, запальних захворюваннях жовчного міхура і жовчних проток, емпіємі жовчного міхура, повній або частковій обструкції жовчних шляхів і частих кольках, ентеритах і колітах, виразковій хворобі шлунка або дванадцятипалої кишки, печінковій або нирковій недостатності, вагітності, годуванні грудьми, підвищеній чутливості до ЛЗ.

### ***Взаємодії***

При одночасному застосуванні холестираміну, колестиполу й антацидів, які містять гідрооксид алюмінію, знижується всмоктування й ефективність ХДХК і УДХК. При призначенні одночасно з пероральними гіпоглікемічними засобами їх дія посилюється. При поєднанні з циклоспорином його абсорбція збільшується. Не рекомендується одночасний прийом ЛЗ, збільшуючих вміст холестерину в жовчі (естроген, фібрати).

### ***Побічні ефекти***

Діарея, нудота, біль в епігастрії, транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, кальцинування жовчного каміння, висип, шкірне свербіння, алергічні реакції.

## РОЗДІЛ 9

### ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ

Сучасна програма комплексного лікування патології печінки включає два основних напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію.

Етіотропна терапія, як правило, застосовується при вірусних гепатитах з парентеральним механізмом зараження і спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання і його елімінацію.

Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру і функцію гепатоцитів. Саме засоби патогенетичної терапії прийнято позначати терміном «гепатопротектори». До них відносяться представники різних груп лікарських засобів, що підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів, підсилюють їх знешкоджуючу функцію і сприяють відновленню порушених функцій гепатоцитів.

Дія гепатопротекторів спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення її стійкості до дії патогенних чинників, нормалізації функціональної активності і стимуляції процесів регенерації.

#### ***Класифікація гепатотропних препаратів (АТС-класифікація):***

#### ***А: Препарати, які впливають на травний тракт і обмін речовин***

**A05** Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів

**A05B** Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини

**A05BA** Гепатотропні препарати

**A05BA03** Силімарин, дарсил, легалон, сілегон, карсил, лепротек, таблетки силібору 0,04 г, покриті оболонкою

**A05BA06** Орнітин оксоглурат, Гепат-Мерц гранулят, Гепат-Мерц концентрат для інфузій

**A05BA08** Антраль

**A05BA09** Тіотриазолін

**A05BA50** Різні препарати: галстена, есенціале Н/форте, апкосул, вігератин, гепар-композитум, гепатофальк Планта, лецитин, Лів-52, лівомін, сірепар, таблетки «Ліволек», хепель, цитраргінін

**A05BA53** Силімарин, гепабене, сімепар.

***Класифікація в залежності від хімічної структури і походження:***

- рослинного походження;
- тваринного походження;
- містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ);
- містять амінокислоти;
- синтетичного походження (антраль, тіотриазолін).

***Фармакокінетика***

Фармакокінетика ГП на сьогодні недостатньо вивчена. Їх приймають як перорально, так і парентерально. Легалон, силібор, гепабене вільно всмоктуються з ШКТ. Вони метаболізуються в печінці шляхом кон'югації, потім реабсорбуються і включаються в ентерогепатичну циркуляцію. У зв'язку з цим їх концентрація в плазмі невисока. Головний компонент силібініну виводиться переважно (80%) з жовчю у вигляді глюкуронідів та сульфатів. Період напіввиведення - 6,3 год. ГП не кумулюються в організмі, добре всмоктуються при прийомі всередину, метаболіти виводяться з організму з сечею та калом.

***Фармакодинаміка***

Дія ГП спрямована на відновлення процесів гомеостазу печінки, підвищення її стійкості до дії патогенних чинників, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію в печінці процесів регенерації.

Група ГП гетерогенна і включає речовини різних хімічних груп з різноспрямованим впливом на метаболічні процеси.

До загальних *фармакологічних властивостей* ГП відносять:

- посилення знешкоджуючої функції гепатоцитів в результаті збільшення запасів глутатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, які беруть участь в окислюванні ксенобіотиків;
- гальмування реакцій надлишкового перекисного окислення ліпідів, зв'язування їх продуктів;
- стабілізація і репарація структур клітинних мембран;
- протизапальна та імуномодуюча дії (блокують фіброгенез за рахунок усунення некрозів гепатоцитів; перешкоджають надходженню антигенів із ШКТ в результаті транслокації кишкових бактерій та їх токсинів, стимулюють активність колагеназ в печінці і блокують ферменти, які беруть участь у синтезі компонентів сполучної тканини).

В даний час найчастіше застосовують засоби рослинного походження (до 54%), в той час як на фосфоліпідні препарати припадає 16%, а на інші засоби, в тому числі синтетичні і препарати амінокислот - 30% від загальної кількості «істинних» гепатопротекторів .

#### ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Найчастіше серед гепатопротекторів рослинного походження застосовується **силімарин**, який являє собою екстракт розторопші плямистої (*Silybum marianum*) - рослини із сімейства складноцвітих. Його активні компоненти включають 4 флавоноїди, основним з яких є силібінін. Останній складає 80-90% екстракту, хімічний склад решти компонентів не визначений.

#### *Фармакокінетика*

Фармакокінетичні дослідження показали, що після прийому внутрішньо силібінін швидко всмоктується, період напіввиведення становить 6 годин.

#### *Механізм дії*

Механізм його дії до кінця неясний, вважається, що він пов'язаний з припиненням перекисного окислення ліпідів, попереджає виснаження запасів глутатіону, внаслідок чого запобігається пошкодження клітинних мембран. В гепатоцитах препарат стимулює полімеразу А ядра, що сприяє збільшенню



синтезу білків на рибосомах, а також підвищенню вмісту фосфоліпідів. Це приводить до стабілізації і зменшення проникності клітинних мембран та інгібування перекисного окислення ліпідів. У підсумку силімарин запобігає втраті компонентів клітини (трансаміназ), що проявляється зменшенням синдрому цитолізу.

Експерименти на тваринах показали, що силімарин запобігає пошкодженням печінки, викликаним блідою поганкою, чотирехлористим вуглецем і парацетамолом (є специфічним антидотом).

Крім того, вважається, що силімарин гальмує розвиток фіброзу. In vitro силімарин блокує проліферацію купферівських клітин і знижує виділення трансформуючого фактора росту  $\beta$ . При пероральному прийомі у щурів силімарин дозозалежно знижує накопичення колагену. Крім того, нещодавні дослідження in vitro показали, що силімарин може мати протизапальні властивості за рахунок пригнічення синтезу прозапального лейкотрієну B4 у купферівських клітинах.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Застосовується переважно при токсичних ураженнях печінки, може призначатися при хронічних алкогольних і лікарських гепатитах і цирозах. Противірусна дія при хронічному вірусному гепатиті С проявляється тільки при внутрішньовенному застосуванні препарату.

### ***Переваги:***

- зменшує вираженість синдрому цитолізу;
- відсутні побічні ефекти;
- є єдиним антидотом при токсичних ураженнях печінки, викликаних отруйними грибами *Amanita phalloide* (спеціальна форма для в/в введення);
- при тривалому застосуванні збільшується відсоток виживання при цирозі;
- опосередкована антифібротична дія.

### ***Протипоказання і застереження***

На протипоказання експериментальній, клінічна ефективність силімарину практично не підтверджена через нестачу адекватних досліджень. При

гострому вірусному гепатиті В у більшості доказових досліджень статистично значущих відмінностей за показниками функції печінки та параметрами коагулограми між групами силімарину і плацебо не виявлено. Дані про застосування силімарину при гострому гепатиті С дотепер не отримані.

Враховуючи наявні відомості, призначати силімарин для лікування гострих вірусних гепатитів (А, В і С) не рекомендується. Стосовно хронічного гепатиту С є лише описи окремих випадків, в яких силімарин знижував активність амінотрансфераз, але не впливав на рівень РНК HCV в крові. Незважаючи на популярність силімарину серед неспеціалістів, з опублікованих даних можна зробити висновок, що його широке застосування при хронічних гепатитах С і В не виправдане.

#### ***Недоліки:***

- низька біодоступність основної діючої речовини – силібініну, при пероральному застосуванні;
- слід дотримуватися обережності у хворих на холестаза, оскільки є відомості, що під впливом препаратів розторопші холестаза може посилюватися;
- ефективність при вірусному гепатиті С проявляється лише при внутрішньовенному використанні;
- поодинокі рандомізовані контрольовані дослідження (ступінь доказовості В).

#### ***Спосіб застосування***

Дозування препарату встановлюється індивідуально, залежно від тяжкості перебігу захворювання. У важких випадках призначають по 140 мг 3 рази на добу, у більш легких, а також для підтримуючої терапії - по 70 мг 3 рази.

#### ***Інші рослинні гепатопротектори***

До них відносяться гліциризин, екстракт листя артишоку, масло насіння гарбуза, ЛІВ-52, багатокомпонентні препарати з індійських і китайських трав.

**Гліциризин** - це водний екстракт кореня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Ця рослина вже більше 20 років застосовується при різних захворюваннях, включаючи кашель, гастрит і гепатит. Активним компонентом *G. glabra* є

гліциризин - кон'югат глюкуронової і гліциретинової кислот. Інші компоненти включають флавоноїди, ізофлавоноїди, кумарини, тритерпеноїди і фітостероли.

### ***Механізм дії***

На моделях з лабораторними тваринами показано, що гліциризин має антиоксидантні властивості, крім того, він знижує активність печінкових ферментів і зменшує вираженість фіброзу печінки. Передбачувані механізми його дії включають вплив на ядерний фактор Каппа В, інгібування фактора некрозу пухлин (ФНП), індукцію синтезу інтерферонів і пригнічення секреції поверхневого антигена вірусу гепатиту В (HBsAg).

### ***Побічні ефекти***

Частота побічних ефектів (затримка рідини, гіпокаліємія) може досягати 20%. Таким чином, наявні дані не дозволяють рекомендувати гліциризин при захворюваннях печінки.

**Екстракт листя артишоку** основну гепатопротекторну і жовчогінну дію проявляє за рахунок наявності в препараті фенолокислот (кавова, хлорогенова та ін.), флавоноїдів і сесквітерпенлактону. Певний вплив може мати і фенольна сполука цинарин. Крім того, містить каротин, вітаміни С, групи В, інулін.

### ***Механізм дії***

Впливає на функціональну активність печінкових клітин, стимулює вироблення ферментів; цим проявляється вплив препарату на ліпідний, жировий обмін, підвищення антитоксичної функції печінки. Екстракт листя артишоку знижує рівень холестерину в крові при вихідній гіперхолестеринемії, має жовчогінну дію за рахунок помірного холеретичного і слабого холекінетичного ефекту.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Препарат малотоксичний і рекомендується при токсичних гепатитах, цирозі печінки.

### ***Протипоказання і застереження***

Незважаючи на широке застосування в якості гепатопротектора, доказових досліджень щодо його ефективності немає. Крім того, препарат не

рекомендується використовувати при жовчнокам'яній хворобі, гострому гепатиті та синдромі холестазу.

**ЛІВ-52** - індійський аюрведичний засіб, призначений саме для лікування хвороб печінки. Він містить ряд лікарських рослин, широко використовуваних в народній індійській медицині (порошок каперсів колючих, цикорію звичайного, пасльону чорного, сени західної, деревію звичайного, тамариксу галльського, заліза оксид).

### ***Механізм дії***

Вважається, що Лів-52 захищає паренхіму печінки від токсичних агентів (за рахунок індукції цитохрому Р-450 та ацетальдегіддегідрогенази), має деяку антиоксидантну дію (внаслідок збільшення рівня клітинних токоферолів), нормалізує активність Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази і відновлює співвідношення окремих фосфоліпідних фракцій в мембранах гепатоцитів, зокрема зменшує кількість гепатотоксичного лізолейцину.

### ***Протипоказання і застереження***

Маються дані, які свідчать, що застосування препарату при гострій патології печінки може посилювати вираженість цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів.

**Олія насіння гарбуза** проявляє гепатопротективну дію за рахунок поліненасичених і ненасичених жирних кислот з високою часткою лінолевої і олеїнової кислот, ЕФЛ, ізомерів токоферолів, каротиноїдів з високою часткою бета-каротину, стеролів, фітостеринів, ефірних олій, вітамінів групи В, С, ніацину.

### ***Механізм дії***

В експерименті показано, що високий вміст токоферолів ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ізомери) і каротиноїдів чинить антиоксидантну дію, пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів у біологічних мембранах, а наявність ЕФЛ дає додаткову мембраностабілізуючу дію та сприяє уповільненню розвитку пошкоджень мембран гепатоцитів і прискоренню їх відновлення.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Олію насіння гарбуза (Тиквеол) рекомендують застосовувати при хронічних захворюваннях печінки різної етіології (гепатитах, цирозах). Однак доказової бази щодо її клінічної ефективності немає, тому потрібні додаткові дослідження для винесення остаточного судження про реальну гепатопротекторну активність препарату.

**Звіробій продірявлений.** Екстракт *Hypericum perforatum* (звіробій продірявлений) вже давно використовується при лікуванні ряду захворювань, у тому числі депресії. Екстракт містить щонайменше 10 фармакологічно активних інгредієнтів, основним з яких є похідне флороглюцину - гіперфорин, який інгібує поглинання синаптосомами 5-гідрокси-норадреналіну, дофаміну, глутамату і g-аміномасляної кислоти.

### ***Побічні ефекти***

Фототоксичні реакції, втома, серотоніновий синдром, інгібування цитохрому P450. Останній ефект призводить до серйозної лікарської взаємодії (у тому числі до гострого відторгнення трансплантата) після трансплантації внутрішніх органів.

Отже, пацієнтів із захворюваннями печінки необхідно відмовляти від прийому звіробою через можливі побічні ефекти і відсутність доказів ефективності.

До гепатопротекторів рослинного походження відносять також багатокомпонентні **препарати з індійських і китайських трав.**

Ці лікарські засоби мають багатокомпонентний склад, у зв'язку з чим їх дія недостатньо вивчена. Але маються дані, які свідчать, що застосування багатокомпонентних зборів при гострій патології печінки і синдромі холестазу може посилювати вираженість цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів. Крім того, з речовинами рослинного походження безпосередньо пов'язана проблема генетичного поліморфізму метаболізму, асоційована з цитохромом P450. Міжетнічний генетичний поліморфізм визначає індивідуальну реакцію організму на рослинні речовини. Враховуючи це, можна

з високим ступенем вірогідності стверджувати, що рослини, ефективні в азіатській популяції, можуть чинити іншу дію у європеїдів.

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

### *Механізм дії*

ГП тваринного походження (сирепар, гепадиф) являють собою гідролізати екстракту печінки великої рогатої худоби, які містять ціанокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печінки. Вважається, що ці препарати можуть чинити певну антиоксидантну і детоксикаційну дію, стимулювати регенерацію паренхіми печінки.

### *Місце в лікуванні захворювань травної системи*

Призначають при хронічних гепатитах і цирозах печінки, токсичних і лікарських ураженнях паренхіми печінки.

### *Противоказання і застереження*

Доказових досліджень, які підтверджують їх клінічну ефективність, немає. Навпаки, прийом цих препаратів потенційно небезпечний з кількох причин. Їх не слід призначати хворим з активними формами гепатиту, тому що в цьому випадку можуть наростати явища цитолітичного, мезенхімально-запального та імунопатологічного синдромів.

У зв'язку з високим алергогенним потенціалом, до початку лікування обов'язково слід проводити визначення чутливості до препарату.

Крім того, застосування гідролізатів печінки великої рогатої худоби різко підвищує вірогідність зараження пацієнта пріоновою інфекцією, що викликає таке фатальне нейродегенеративне захворювання, як губчаста енцефалопатія (хвороба Крейтцфельда-Якоба). Інтерес до цієї патології з'явився в останній чверті ХХ століття, коли у 250 хворих з губчастою енцефалопатією була доведена ятрогенна передача пріонів при введенні забрудненого гонадотропіну. Протягом останніх 20 років губчастою енцефалопатією захворіло понад 280 тисяч голів великої рогатої худоби (коров'ячий сказ), що мало не спровокувало світову харчову кризу. За цей же час було виявлено більше 150 доведених

випадків нового різновиду хвороби Крейтцфельда-Якоба, що виникли внаслідок ятрогенного зараження пріонами. У зв'язку з недоведеною ефективністю і великою потенційною небезпекою для організму, препарати цієї групи в клінічній практиці застосовуватися не повинні і пацієнтів слід відмовляти від їх застосування.

## ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ ЕФЛ

### *Механізм дії*

Есенціале, лецитин відновлюють структуру та функції клітинних мембран і забезпечують гальмування процесів деструкції клітин, що обумовлює патогенетичну обґрунтованість їх використання при захворюваннях печінки.

Мембраностабілізуюча і гепатопротективна дія здійснюється за рахунок безпосереднього надходження молекул ЕФЛ у фосфоліпідний бішар мембран пошкоджених гепатоцитів, що приводить до відновлення його бар'єрної функції. Субстанція ЕФЛ представляє собою високоочищений екстракт з бобів сої і містить переважно молекули фосфатидилхоліну з високою концентрацією поліненасичених жирних кислот. Наявність двох есенціальних жирних кислот обумовлює перевагу цієї спеціальної форми фосфоліпідів в порівнянні з ендогенними фосфоліпідами. Крім того, передбачається антиоксидантний ефект за рахунок участі фосфоліпідів в реакціях перекисного окислення ліпідів. Відносно ефективності ЕФЛ є достатня доказова база. ЕФЛ підвищують імовірність відповіді на альфа-інтерферон, особливо при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С, знижують частоту рецидивів після припинення терапії альфа-інтерфероном і добре переносяться хворими. Дія препаратів спрямована на відновлення гемостазу в печінці, підвищення стійкості органу до дії патогенних чинників, нормалізацію функціональної активності печінки, стимуляцію репаративно-регенеративних процесів.

### *Місце в лікуванні захворювань травної системи*

ЕФЛ призначають при гострих і хронічних гепатитах, цирозі печінки, алкогольній, наркотичній інтоксикації та інших формах отруєнь, радіаційному синдромі, псоріазі. Європейський Союз та США ці ЛЗ не використовують в

клінічній практиці, оскільки рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження, зокрема Veterans Affairs cooperative study, проведене у 2003 році при участі 789 хворих з алкогольною та змішаною (алкогольною і вірусною) етіологією гепатитів, не виявило жодних позитивних впливів цих препаратів на функцію печінки у порівнянні з плацебо. Більш того, було встановлено, що при гострих і хронічних вірусних гепатитах вони протипоказані, оскільки можуть сприяти посиленню холестатичного синдрому та збільшенню цитолізу.

***Передбачувані клінічні ефекти:***

- зменшення вираженості синдрому цитолізу;
- опосередкована антифібротична дія.

***Недоліки:***

- пошкодження мембрани гепатоцитів відбувається при будь-якому печінковому пошкодженні, однак реалізується воно через більш складні і тонкі механізми (шляхом взаємодії з циркулюючими імунними комплексами, аутоантитілами та ін.), тому часто не вдається досягти стабілізації печінкового пошкодження, лише зміцнюючи мембрани гепатоцита шляхом поставки ззовні фосфоліпідів, не усунувши при цьому основну патогенетичну причину пошкодження;

- відсутність опублікованих наукових праць, що підтверджують ефективність вище ступеня доказовості D ;

- у ряді випадків фосфоліпіди можуть індукувати розвиток холестазу;

- ЕФЛ при прийомі всередину мають низьку біодоступність, тому фосфоліпіди в складі хіломікронів надходять не в печінку, а у лімфатичну систему, по якій транспортуються в жирову тканину організму, де накопичуються і метаболізуються;

- при парентеральному введенні ЕФЛ поширюються по кровоносному руслу, можуть накопичуватися в інших органах і системах, не досягаючи основного місця дії - тканини печінки.



### ***Спосіб застосування:***

10 внутрішньовенних ін'єкцій по 10-20 мл (2-4 ампули), потім перорально по 2 капсули 3 рази на добу - не менше 3 місяців.

### **АМІНОКИСЛОТИ АБО ЇХ ПОХІДНІ**

До амінокислот або їх похідних відносять **адеметионін**. Адеметионін - природна речовина, ендогенно синтезується з метіоніну й аденозину. Це кофермент, який бере участь в реакціях переносу метильних груп. Вперше був описаний в Італії вченим Кантоні у 1952 році. S-аденозилметионін утворюється з АТФ і метіоніну ферментом метіонінаденозилтрансферазою. У клітині бере участь в таких метаболічних шляхах, як трансметилування, транссульфірування й амінопролілірування. І хоча ці анаболічні реакції відбуваються у багатьох тканинах організму, більша частина S-аденозилметионіну утворюється в печінці. Більше сорока метаболічних реакцій вимагають перенесення метильної групи від S-аденозилметионіну на такі субстрати, як нуклеїнові кислоти, білки і ліпіди. Реакції трансметилування є важливим етапом синтезу ендогенних фосфоліпідів. Порушення транссульфірування призводить до дефіциту глутатіону - найважливішого клітинного антиоксиданта. Недостатність глутатіону знижує стійкість гепатоцитів до ушкоджувальної дії вільних радикалів. Крім цього, адеметионін служить попередником й інших тіолових сполук. Безперечною перевагою адеметионіну є наявність виразної гепатопротекторної дії практично при будь-якій патології печінки, у тому числі при високих показниках цитолізу і синдромі холестазу.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Адеметионін рекомендований до застосування у вагітних пацієнток з холестазом, як засіб, що припиняє стероїдний холестаз. На думку дослідників, адеметионін грає роль природного антидоту відносно токсичних фракцій естрогенів, що є причиною внутрішньопечінкового холестазу. Ефективність адеметионіну як гепатопротектора, особливо при внутрішньопечінковому холестазі, доведена в численних експериментальних дослідженнях.

Встановлено, що більшість етіологічних чинників внутрішньопечінкового холестази призводять до пригнічення активності S-аденозилметилсинтетази і до зниження продукції S-адеметионіну, що супроводжується порушенням біохімічних процесів у гепатоцитах - трансметилування і транссульфідування. В результаті знижуються вміст фосфоліпідів, активність Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази та інших білків-переносників, плинність мембран, захоплення і виведення компонентів жовчі, клітинні запаси тіолів і сульфатів (глутатіону, таурину та ін.), які мають виражену антиоксидантну дію і є головними субстанціями в детоксикації ендо- й екзогенних ксенобіотиків. Дефіцит цих продуктів призводить до цитолізу гепатоцитів при холестазі будь-якого генезу.

Заповнюючи дефіцит адеметионіну і стимулюючи його вироблення в організмі у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки (цироз, гепатит) з синдромом внутрішньопечінкового холестази, адеметионін знижує вираженість шкірного свербіжжю та змін біохімічних показників, у тому числі рівня прямого білірубіну, активності лужної фосфатази, амінотрансфераз та ін. Холеретичний і гепатопротективний ефекти зберігаються до 3 місяців після припинення лікування.

Метааналіз проведених клінічних досліджень свідчить про виражену гепатопротекторну і клінічну ефективність адеметионіну при холестатичних захворюваннях печінки, зокрема при первинному біліарному цирозі, алкогольній хворобі печінки, хронічних вірусних гепатитах, медикаментозних ураженнях печінки. Він чинить холеретичну і холекінетичну дію, має детоксикаційні, регенеруючі, антиоксидантні, антифіброзуючі та нейропротективні властивості.

Унікальною особливістю адеметионіну є те, що він відноситься до групи гепатопротекторів з антидепресивною активністю. У психіатричній клініці він самостійно використовується при терапії алкоголізму, наркоманій та афективних розладів, оскільки поряд з соматотропною дією препарат проявляє тимоаналептичний ефект.

У стадії клінічного вивчення перебуває можливість екзогенного адеметионіну впливати на успішність етіотропної терапії при вірусному гепатиті С.

**Орнітина аспартат** у кишечнику дисоціює з вивільненням амінокислот орнітину й аспартату. Обидва інгредієнта беруть участь у регулюванні обміну речовин у гепатоцитах, на різних етапах включаються в цикл утворення сечовини, посилюючи метаболізм аміаку. Крім того, аспартат служить субстратом для синтезу глутаміну, бере участь у зв'язуванні аміаку в тканинах. Ефективність препарату у хворих на цироз печінки з підвищеним рівнем аміаку в сироватці крові доведена в рандомізованому багаточетровому дослідженні.

#### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Орнітина аспартат показаний при гепатитах різної етіології, неалкогольному стеатогепатиті, цирозі печінки і печінковій енцефалопатії.

#### ***Недоліки:***

- при пероральному прийомі має низьку біодоступність, тому максимальний гепатопротекторний ефект досягається лише парентерально;
- хімічна нестабільність (малий термін зберігання та поступовий розпад діючої речовини) і низька біодоступність при пероральному застосуванні;
- у зв'язку з недостатньою кількістю клінічних спостережень, препарат слід з обережністю застосовувати у педіатричній практиці;
- є повідомлення про потенційно смертельний серотоніновий синдром при взаємодії з іншими препаратами (кломіпрамін, трициклічні антидепресанти).

#### ***Спосіб застосування:***

Внутрішньовенно 800 мг на добу одноразово протягом 14 днів, потім перорально по 800 мг двічі на добу протягом 2-4 тижнів.

#### **ВІТАМІНИ-АНТИОКСИДАНТИ І ВІТАМІНОПОДІБНІ СПОЛУКИ**

При захворюваннях печінки найчастіше використовують вітаміни Е і С, а також ліпоеву кислоту. Незважаючи на те, що кілька пілотних досліджень різних антиоксидантних агентів показали їх потенційну ефективність, недавнє контрольоване дослідження результатів комбінованого застосування вітаміну Е

і вітаміну С у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом не показало якого-небудь поліпшення в зміні шкали фіброзу в порівнянні з плацебо.

**Альфа-ліпоева кислота (Берліглон)** є коферментом, що бере участь в окисному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти та альфа-кетокислот, відіграє важливу роль в біоенергетиці клітин печінки, має імуномодулюючу та антиоксидантну активність.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Препарат показаний і застосовується при вірусному гепатиті А, неалкогольному стеатогепатиті, хронічних токсичних та алкогольних гепатитах, цирозі печінки.

### **ПРЕПАРАТИ СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Це відносно нова група гепатотропних засобів. Найбільш відомий серед них **антраль**, синтезований на основі координаційної сполуки алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою кислотою.

### ***Механізм дії***

Антраль є універсальним ГП. Поряд з гепатопротекторним, антиоксидантним, мембраностабілізуючим, антитоксичним, протівірусним, протизапальним, імуномодулюючим ефектами він має аналгетичну й ангіопротекторну дії.

### ***Фармакодинаміка***

Забезпечується універсальністю механізму дії, що включає в себе нормалізуючий вплив практично на всі основні ланки ураження гепатоцитів.

Аналгезуючий ефект пов'язаний з пригніченням синтетази й активності брадикініну, простагландинів та інших нейроактивних речовин, що підвищують чутливість больових рецепторів.

Ангіопротекторна активність пов'язана з відновленням капілярної гемоперфузії, зникненням аваскулярних зон і закриттям артеріо-венулярних шунтів, нормалізацією калібру і форми мікросудин.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Основні показання:

- токсичні ураження печінки;
- гострий і хронічний гепатити різної етіології;
- ураження печінки лікарськими препаратами;
- хронічні запальні захворювання печінки;
- цирози печінки різної етіології;
- жирова дистрофія печінки різної етіології;
- печінкова енцефалопатія;
- печінкова кома;
- отруєння гепатотропними отрутами;
- радіаційний синдром;
- псоріаз (в якості допоміжної терапії);
- лептоспіроз (при гіперамонемії).

Таблиця 9

***Застосування різних гепатопротекторів в залежності від патології печінки***

Патологія печінки	Фосфоліпіди	Силімарин	УДХК
Гострі та хронічні вірусні гепатити	-	-	+
Лікарське/токсичне ураження печінки	+/-	+/-	+
Алкогольна хвороба печінки	-	+	+
НАСГ	-	-	+
Холестаза вагітних	-	-	+
Аутоімунний гепатит	-	-	+
Первинний біліарний цироз	-	-	+
Первинний склерозуючий холангіт	-	-	+
Ураження печінки при муковісцидозі	-	-	+

У ряді випадків доцільне поєднане застосування гепатопротекторів з різних груп. Вибираючи гепатопротектори з різними механізмами дії, можна впливати на різні ланки патогенезу захворювання. Наприклад, переважним механізмом

дії адеметионіну, ЕФЛ і силімарину є зменшення процесів перикисного окислення ліпідів в гепатоцитах. У той же час УДХК переважно діє за рахунок витіснення токсичних гідрофобних жовчних кислот при холестазі. Кожен препарат має свою особливість дії, що виділяє його серед інших.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Використовують для лікування гострих екзогенних інтоксикацій, у тому числі при отруєннях блідою поганкою (легалон).

Випускається розчин силімарину для внутрішньовенних інфузій. Таблетки, драже і капсули слід приймати не розжовуючи і запиваючи невеликою кількістю води. Тривалість курсу терапії похідними силімарину не повинна перевищувати 4-6 тижнів, після цього при необхідності продовження лікування доцільно змінити препарат, наприклад, призначити ЕФЛ.

У клінічній практиці препарати, що містять **ЕФЛ**, використовується за 3 основними напрямками:

- при захворюваннях печінки і її токсичних ураженнях;
- при патології внутрішніх органів, ускладненій пошкодженням печінки;
- як метод «медикаментозного прикриття» при призначенні препаратів, що викликають ураження печінки (тетрацикліну, рифампіцину, парацетамолу, індометацину та ін.).

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Призначають при хронічних гепатитах, цирозі печінки, жировій дистрофії, печінковій комі. Також застосовують при радіаційному синдромі і токсикозі вагітних, для профілактики рецидивів жовчнокам'яної хвороби, передопераційної підготовки і післяопераційного лікування хворих, особливо у випадках хірургічних втручань на печінці і жовчних шляхах.

### ***Побічні ефекти***

Застосування есенціале при активних гепатитах може сприяти посиленню холестазу та запальної активності.

Рекомендована схема призначення ЕФЛ передбачає проведення курсу 10 внутрішньовенних ін'єкцій по 10-20 мл (2-4 ампули), попередньо розведених

кров'ю пацієнта. Після закінчення курсу препарат призначається перорально по 2 капсули 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Препарат може застосовуватися під час вагітності. При гострих ураженнях печінки тривалість прийому препарату можна обмежити двома тижнями. За цей час досягається стійка відсутність суб'єктивних скарг хворого та практична нормалізація біохімічних показників крові.

**Орнітин** в основному використовується для корекції проявів печінкової енцефалопатії.

Препарат призначається внутрішньовенно 20-40 г (4-8 ампул) або всередину по 1 пакету грануляту, розчиненого в 200 мл рідини, 2-3 рази на добу, короткими або тривалими курсами. Можливе використання в якості додаткового джерела метаболічного азоту у пацієнтів з білковою недостатністю.

### ***Побічні ефекти***

Багато практичних лікарів та пацієнтів вважають, що гепатопротектори, особливо рослинні, є абсолютно безпечними засобами і тому можуть широко застосовуватися без будь-яких обмежень, навіть якщо їх ефективність не дуже висока. Однак це далеко не так. Багато рослинних продуктів і харчові добавки гепатотоксичні і взаємодіють з традиційними препаратами. В огляді National Poison Information Service, в якому зібрані дані за 1991-1995 рр., зафіксовано 785 випадків небажаних реакцій, пов'язаних з рослинними препаратами; серед них найчастіше зустрічалася гепатотоксичність. В іншому дослідженні 1500 хворих, що приймали китайські рослинні препарати, частота двократного підвищення активності АлАТ склала 1%.

Гепатотоксичність, викликану фітопрепаратами, важко діагностувати. Її частота недооцінюється, оскільки багато пацієнтів не повідомляють лікарям про те, що приймають такі препарати, тому всі лікарі повинні обов'язково розпитувати своїх пацієнтів про застосування фітопрепаратів і харчових добавок, не виявляючи при цьому негативного ставлення до них. Різні форми ураження печінки, що викликається речовинами рослинного походження,

включають венооклюзійну хворобу, некроз 3-ї зони гепатоцитів, жирову дистрофію печінки, хронічний гепатит, цироз. Багато китайських трав мають гепатотоксичні властивості; описані випадки гострої печінкової недостатності.

Таким чином, при призначенні гепатопротекторів, особливо фітопрепаратів і харчових добавок, завжди слід пам'ятати про їх можливу гепатотоксичність. Якогось ідеального гепатопротектора до теперішнього часу не існує.

Доведену ефективність мають такі гепатопротектори як УДХК, ЕФЛ, препарати амінокислот (адеметионін, орнітина аспартат).

Препарати силімарину слід розглядати як гепатопротектори з передбачуваною, але недоведеною ефективністю, які можуть застосовуватися при певних станах.

Інші рослинні гепатопротектори поки не можна рекомендувати для широкого застосування при хронічних захворюваннях печінки, оскільки їх ефективність не доведена і потребує подальшого вивчення.

У зв'язку з недоведеною ефективністю і великою потенційною небезпекою для організму, гідролізати печінки великої рогатої худоби в клінічній практиці застосовуватися не повинні і пацієнтів слід відмовляти від їх застосування.

#### ***Противоказання і застереження***

- Підвищена чутливість до компонентів препаратів
- Ниркова недостатність (орнітин)
- Порушення функції ендокринних залоз.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами***

ГП сумісні з більшістю лікарських засобів, що використовуються в клінічній практиці.



## РОЗДІЛ 10

### ПРОТИДІАРЕЙНІ ЗАСОБИ

Діарея (пронос) — прискорене (понад 2 рази на добу) випорожнення кишечника із зміною характеру стула (від кашкоподібного до водянистого). Однак не завжди при діарейі акт дефекації буває частіше 2 разів на добу. Іноді щоденний одноразовий стул, але більш рідкої, ніж в нормі, консистенції, може бути варіантом діарейі. А в деяких випадках випорожнення з частотою 2-3 рази на добу, при якому кал залишається оформленим, не розцінюють як пронос. Найважливіша ознака діарейі - більш високий, ніж у нормі, вміст води в калі. При діарейі він зростає з 60-75% (у випадках твердого або оформленого калу) до 85-95%. На думку ряду авторів, про наявність діарейі слід говорити лише у випадках, коли маса калу перевищує 200 г/добу. Коли ж маса калу рідкої консистенції менше 200 г, рекомендується користуватися терміном «псевдодіарея».

У нормі в кишечник здорової людини щодня надходить близько 9 л рідини, з яких тільки 2 л припадають на продукти харчування, інша ж частина представлена рідиною, що входить до складу травних секретів слинних залоз, шлунка, підшлункової залози, кишечника, а також жовчі. Близько 80% (7-8 л) цієї рідини всмоктується в тонкій кишці. Істотно менша її частина (1-2 л) надходить у товсту кишку, де також піддається всмоктуванню. Лише 100-150 г рідини щодня виділяється з калом. Можливості всмоктуючої здатності товстої кишки досить великі. Максимально вона може абсорбувати до 5-6 л за добу зі швидкістю 2-3 мл/хв.

Таким чином, діарея може виникнути, якщо

- кількість рідини, яка надходить у товсту кишку, перевищує її максимальну всмоктувальну здатність;
- рідина надходить у просвіт товстої кишки занадто швидко (зі швидкістю понад 6 мл/хв);
- з якихось причин порушуються процеси всмоктування в кишечнику;

- значно прискорюється пасаж кишкового вмісту при підвищенні перистальтичної активності кишечника.

#### ***Механізми розвитку діареї:***

- збільшення секреції електролітів епітелієм кишечника, що викликає масивну втрату рідини (*секреторна діарея*);

- зниження абсорбції з просвіту кишечника електролітів і поживних речовин, що розвивається внаслідок пошкодження щіткової облямівки епітелію товстого або тонкого кишечника (*ексудативна діарея*);

- підвищення осмолярності кишкового вмісту внаслідок дефіциту сахаролітичних ферментів і непереносимості лактози (*гіперосмолярна діарея*);

- порушення рухової активності кишечника (*гіперкінетична діарея*).

#### ***Секреторну діарею можуть викликати:***

- вплив на слизову оболонку бактеріальних (*Vibrio cholerae*, ентеротоксигенні ешерихії, деякі сальмонели та багато умовнопатогенних бактерій) або вірусних (ротавіруси, Норфолк і споріднені йому віруси) ентеротоксинів;

- пухлини, що виділяють поліпептидні гормони (вазоактивний інтестинальний пептид при СНІДі; гастрин, посилюючий гіперсекрецію шлункового соку, при синдромі Золлінгера-Еллісона);

- прийом проносних препаратів антрахінонової групи (лист сени, кора крушини) та простагландинів;

- поява в просвіті товстої кишки жовчних кислот (після резекції кишки) або довголанцюгових жирних кислот, які чинять, при гідроксилуванні їх бактеріями товстої кишки, секреторну дію;

- застосування деяких хіміотерапевтичних препаратів (5-фторурацилу);

- реакції відторгнення трансплантата.

Секреторна діарея характеризується більш низьким тиском осмолярності в кишечнику в порівнянні з осмолярним тиском плазми.

**Ексудативна діарея** виявляється при

- гострих кишкових інфекціях (дизентерія, сальмонельоз, ешерихіоз, псевдотуберкульоз, кишковий ієрсиніоз, кампілобактеріоз);
- запальних захворюваннях кишечника (НВК, хвороба Крона);
- туберкульозі кишечника;
- ішемічному коліті;
- злоякісних новоутвореннях кишечника;
- геморої.

Ексудативна діарея виникає в результаті виділення у просвіт кишечника ексудату, який містить білок, кров або слиз і збільшує обсяг кишкового вмісту та вмісту в ньому рідини. Осмотичний тиск калових мас при цій формі діареї зазвичай вище осмотичного тиску плазми.

**Гіперосмолярна (осмотична) діарея** часто виникає при синдромі порушеного всмоктування. Розчинні речовини, які не всмокталися (наприклад, вуглеводи при дисахаридній недостатності), підвищують осмолярність кишкового вмісту і таким чином перешкоджають всмоктуванню води. Так само діють сольові проносні (сульфат магнію), магніймісткі антациди, сорбітол. Осмотичний тиск хімусу при гіперосмолярній діареї вище осмотичного тиску плазми.

**Гіперкінетична діарея** обумовлена підвищенням перистальтичної активності кишечника (при порушенні його нервової регуляції, при вживанні надмірної кількості грубоволокнистої клітковини). Особливо часто її спостерігають у хворих із СПК, тиреотоксикозом. Осмолярність випорожнень при цій формі діареї відповідає осмолярності плазми. Надмірне вживання рідини як патофізіологічний чинник виникнення діареї можливе, однак на практиці зустрічається не так вже часто (наприклад, в осіб, які випивають відразу занадто велику кількість води).

Частою причиною розвитку діареї різної природи є тривалий прийом лікарських препаратів:

- антибіотиків,

- цитостатиків та імуносупресорів,
- колхіцину,
- нестероїдних протизапальних препаратів,
- препаратів наперстянки,
- хінідину,
- пропранололу,
- амлориду,
- триамтерену,
- секреторних проносних (препаратів сени, крушини, бісакодилу),
- осмотичних проносних (сольових, ксиліту, сорбіту, гліцерину),
- препаратів простагландинів,
- антацидів з магнієм,
- препаратів жовчних кислот (хено- й урсодезоксихолевої),
- препаратів літію.

Добре відома антибіотикоасоційована діарея та антибіотикоасоційований коліт (псевдомембранозний), викликані розмноженням *Clostridium difficile* на тлі пригнічення росту нормальної мікрофлори. Ця діарея є змішаною: ексудативною і секреторною. Діарея, викликана пропранололом - моторно-секреторна. Проносні засоби різних груп викликають секреторну або осмотичну діарею, антациди - осмотичну.

### ***Етіотропна терапія***

Доцільність проведення антибактеріальної терапії, а також її характер повністю залежать від етіології діареї і, відповідно, від особливостей діарейного синдрому.

У випадках секреторної діареї, викликаній бактеріями, які продукують ентеротоксини, а також вірусами і найпростішими, антибактеріальна терапія не показана.

**Емпірична терапія гострої діареї**

Клінічний синдром	Терапія у дорослих
Спорадичні випадки секреторної діареї без ознак запалення кишечника у випорожненнях	Антибактеріальна терапія не показана
Спорадичні випадки з лихоманкою і ознаками запалення у випорожненнях (слиз, гній, кров)	Норфлуксацин по 0,4 г 2 р/д № 3-5 Ципрофлуксацин по 0,5 г 2 р/д № 3-5 Офлоксацин по 0,2 г 2 р/д № 3-5

Оснoву лікування складає патогенетична терапія, спрямована на підтримання водно-електролітного балансу (пероральна та парентеральна регідратація). З групи захворювань з секреторною діареєю антибіотики показані лише при холері, з метою скорочення періоду бактеріовиділення і запобігання поширенню збудника в навколишньому середовищі.

При ексудативній (запальній) діареї призначення етіотропних препаратів може забезпечити клінічний й антибактеріальний ефект: ко-тримоксазол, ампіцилін, тетрацикліни, налідіксова кислота, фторхінолони, сульфаніламідні препарати - фталілсульфатіазол (фталазол), похідні нітрофурану - фуразолідон, ніфуроксазид і комбіновані кишкові антисептики (інтетрикс).

**Фталілсульфатіазол** виявляє бактеріостатичну дію, механізм якої обумовлений порушенням синтезу в мікроорганізмах їх ростових факторів - фолієвої і дегідрофолієвої кислот. У перші 2-3 дні призначають по 1-2 г кожні 4-6 годин, у наступні 2-3 доби - в половинній дозі.

**Фуразолідон** - синтетичний протимікробний і протипротозойний препарат, активний відносно грамнегативних (шигел, сальмонел) і деяких грампозитивних мікроорганізмів, трихомонад, лямблій. Призначають внутрішньо після їди по 100-150 мг 4 рази на добу протягом 5-10 днів.

**Побічні дії**

Препарат малотоксичний, однак в деяких випадках можливий розвиток побічних ефектів. З боку ШКТ - анорексія, нудота, блювання, біль в

епігастральній ділянці. Алергічні реакції: шкірний висип, свербіж, кропив'янка, набряк Квінке. Для зменшення вираженості побічних ефектів рекомендується запивати препарат великою кількістю води, а також приймати вітаміни групи В й антигістамінні засоби. При яскраво виражених побічних ефектах прийом препарату слід припинити і звернутися до лікаря. При тривалому застосуванні препарату можливий розвиток гемолітичної анемії та метгемоглобінемії (переважно у новонароджених і грудних дітей), а також задишки, кашлю, гіпертермії і нейротоксичних реакцій.

### ***Протипоказання і застереження***

Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Препарат протипоказаний пацієнтам з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Не застосовують для лікування дітей, віком молодше 1 місяця. У зв'язку з тим, що препарат містить молочний цукор (лактозу), його не слід призначати пацієнтам з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і лактазною недостатністю.

Препарат слід з обережністю призначати жінкам в період вагітності і лактації, а також пацієнтам з порушеннями функції нирок, пацієнтам, страждаючим захворюваннями печінки і нервової системи. Препарат не слід призначати пацієнтам, робота яких пов'язана з керуванням автомобілем і складними механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами***

При одночасному застосуванні препарату з лікарськими засобами, що змінюють рН сечі, відзначається зміна швидкості виведення фуразолідону. Так, препарати, що змінюють рН сечі в лужний бік, підсилюють виведення фуразолідону і знижують його ефективність, а препарати, що змінюють рН сечі в кислий бік, знижують швидкість виведення фуразолідону і підсилюють його фармакологічну дію. При одночасному застосуванні аміноглікозиди і тетрациклін сприяють посиленню фармакологічних ефектів фуразолідону.

При одночасному застосуванні препарату з хлорамфеніколом і ристоміцином посилюється пригнічення кровотворення. При одночасному застосуванні

фуразолідону з етиловим спиртом відзначається розвиток дисульфірамоподібних реакцій.

Препарат не призначають одночасно з антидепресантами, інгібіторами моноамінооксидази, ефедрином, амфетаміном, тираміном і фенілефрином у зв'язку з ризиком розвитку гіпертензивних реакцій.

### ***Передозування***

При застосуванні завищених доз препарату у пацієнтів можливий розвиток токсичних уражень печінки, в тому числі гострого токсичного гепатиту. Крім того, можливий розвиток поліневриту (нейротоксична дія) і гематотоксичної дії.

Специфічного антидоту немає. При передозуванні препарату показано промивання шлунка, прийом ентеросорбентів і сольових проносних. У разі необхідності проводять заходи для підтримання водно-електролітного балансу. Можливе також призначення антигістамінних препаратів і вітамінів групи В. У разі важкого передозування препарату, а також при застосуванні завищених доз препарату у пацієнтів, які страждають порушенням функції нирок, показане проведення гемодіалізу.

**Ніфуроксазид** є єдиним представником нітрофуранів, який діє виключно в кишковоки і відноситься до так званих кишкових антисептиків.

### ***Механізм дії***

У середньотерапевтичних дозах він має бактеріостатичну активність (пригнічує активність дегідрогеназ і порушує синтез білків у бактеріальній клітині), а в більш високих - бактерицидну (повністю пригнічує клітинний поділ мікроорганізмів). Ніфуроксазид має широкий спектр антимікробної дії: активний відносно більшості збудників кишкових інфекцій.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Призначають препарат при гострій діарейі по 200 мг 4 рази на добу. Курс лікування не повинен перевищувати 7 днів.

### ***Побічні ефекти***

Зазвичай препарат не викликає побічних дій, лише в рідкісних випадках можливі явища диспепсії і навіть короточасне посилення діареї. Побічні ефекти не потребують лікування або відміни препарату. У випадках виникнення алергічних реакцій (висипи, задишка) препарат слід відмінити.

### ***Протипоказання і застереження***

Підвищена чутливість до нітрофуранових похідних або будь-яких допоміжних компонентів препарату.

### ***Вагітність***

Під час вагітності препарат може застосовуватися тільки за суворими показаннями та під наглядом лікаря.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами***

Препарат має високі адсорбційні властивості, що слід враховувати при одночасному прийомі з іншими препаратами.

Взаємодія з системними препаратами неможлива, в силу того, що препарат виявляється в крові тільки в слідових концентраціях.

**Інтетрикс** містить в одній капсулі тіліхінолу 0,05 г, тіліхінола Н-додецил сульфату - 0,05 г, тілброхінолу - 0,2 г.

### ***Механізм дії***

Препарат ефективний відносно більшості грампозитивних і грамнегативних патогенних кишкових бактерій, грибів роду *Candida*, а також *E. histolytica*.

### ***Місце в терапії захворювань органів травлення***

При гострій інфекційній та паразитарній діареї інтетрикс призначають по 4-6 капсул на день; курс лікування 5-6 днів. При кишковому амебіазі призначають 4 капсули на день; курс лікування 10 днів.

### ***Протипоказання і застереження***

Підвищена чутливість. Несумісний з іншими препаратами, що містять оксихінолони.

Антидіарейні засоби дозволяють певною мірою посилити клінічний ефект проведеної терапії при різних захворюваннях, однак за рахунок пригнічення



доцільних на даний момент реакцій організму. У зв'язку з цим їх застосування повинно певною мірою бути обмеженим, тільки як другорядний компонент патогенетичної терапії у випадках надмірної діареї.

Таблиця 10.1

**Антидіарейні засоби**

Препарат	Механізм дії	Спосіб застосування
Препарати кальцію (кальцію карбонат, кальцію глюконат)	Антисекреторна дія: іони кальцію пригнічують активність аденілатциклази й активують фосфодіестеразу, що сприяє розпаду цАМФ	2-3 г одноразово в 1-2-у добу хвороби
Індометацин	Антисекреторна дія: інгібує простагландини	По 25 мг 2-3 р з інтервалом 1,5-2 години в 1-2-у добу хвороби
<u>Лоперамід</u> (імодіум, лоперамід, стоперан)	Діє на опіоїдні рецептори кишечника. Пригнічує пропульсивну перистальтику, посилює непропульсивні скорочення, підвищує тонус кишечника і сфінктерів. Гальмує секрецію води та електролітів	Початкова доза - 4 мг, потім по 2 мг після кожного рідкого випорожнення. Максимальна добова доза - не більше 16 мг
Атапульгіт (неоінтестопан)	Обволікаюча, адсорбуюча і протизапальна дія на слизову кишечника	Після кожного випорожнення (до 12 табл/добу)
Діосмектит (смекта)	Обволікаюча, адсорбуюча і протизапальна дія на слизову кишечника	По 1 пакетику (3 г) 3 р/д, розчиняючи вміст у 0,5 склянки води
Таннакомп (таніна альбумінати, етакридина лактат)	В'язуча, антисекреторна, спазмолітична дія, зменшує всмоктування токсинів	По 1-2 табл. 4 р/д до припинення діареї

Вибір препарату здійснюється з урахуванням механізму його дії, відповідно до типу діареї у хворого. Наприклад, при секреторній діареї можливе

короткочасне застосування в 1-2-у добу захворювання інгібіторів аденілатциклазного механізму секреції (препарати кальцію, нестероїдні протизапальні препарати). При гіперексудативній діареї можливе застосування регуляторів моторики травного тракту (лоперамід та ін) і препаратів в'язучої, протизапальної дії (препарати вісмуту, діосмектит, атапульгіт, таннакомп).

При більшості захворювань і патологічних станів діарея має змішані механізми, які необхідно враховувати при виборі лікування.

Таблиця 10.2

**Терапія діареї змішаної етіології**

Патологія	Механізми діареї		Лікування	
	основні	додаткові	базисне	симптоматичне
Демпінг-синдром	Осмотична, моторна	Секреторна	Ферменти, октреотид	Лоперамід, холінолітики, пробіотики
Хвороба Крона	Ексудативна	Секреторна, осмотична	ГКС, антибактеріальні препарати	Лоперамід, діосмектит, ферменти
Виразковий коліт	Ексудативна	Секреторна	Аміносаліцилати, ГКС	Діосмектит
СНІД	Секреторна	Ексудативна	Противірусні засоби	Октреотид, діосмектит
Діабетична ентеропатія	Моторна (з гітононією), секреторна	Осмотична	Клонідин, діосмектит	Ферменти, пробіотики

Так, діарея при демпінг-синдромі обумовлена домінуючими осмотичним і моторним компонентами, пов'язаними з порушенням травлення на рівні шлунка і дванадцятипалої кишки та надходженням в тонку кишку високоосмолярного вмісту великого обсягу. Додатковий секреторний компонент обумовлений виробленням біологічно активних пептидів й амінів (вазоактивний інтестинальний пептид, серотонін), що стимулюють кишкову секрецію. Крім того, серотонін посилює кишкову моторику.

**ЛЗ, які пригнічують перистальтику кишечника (стимулюють опіоїдні рецептори кишечника)**

До цієї групи відносяться лоперамід, тримебутин, кодеїн і дифеноксилат. При

діареї в даний час застосовується тільки лоперамід. Морфіноподібні ЛЗ, кодеїн і дифеноксилат, поступають йому за ефективністю, викликають звикання і пристрасть і в сучасних умовах для лікування діареї не використовуються. Тримебутин призначається як спазмолітичний ЛЗ при болях, пов'язаних з функціональними шлунково-кишковими розладами, синдромом подразненого кишечника і дискінезією жовчовивідних шляхів.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

**Лоперамід** зв'язується з опіоїдними рецепторами ентероцитів, інтрамуральних нейронів кишечника, гладком'язових клітин кільцевих і подовжніх волокон кишкової мускулатури. На відміну від наркотичних анальгетиків, має вибірккову дію (тільки на стінку кишечника). Опосередковано (модулюючи функцію холінергічних й адренергічних нейронів через гуаніннуклеотиди) інгібує звільнення ацетилхоліну і простагландинів, знижує тонус і моторику гладкої мускулатури кишечника, пригнічує перистальтику і уповільнює проходження вмісту по кишечнику, підвищує тонус прямої кишки і анального сфінктера, зменшує частоту дефекації, знижує гіперсекрецію слизу в товстій кишці, сприяє збільшенню всмоктування води й електролітів, зменшенню їх секреції, зменшує втрату секреторних імуноглобулінів, усуває діарею і спастичні болі. Дія настає швидко і продовжується 4-6 годин.

### ***Фармакокінетика***

Лоперамід після прийому всередину абсорбується на 40%. Накопичується в стінці кишечника. Зазнає біотрансформації першого проходження в печінці, в системний кровотік надходить незначна кількість незміненого ЛЗ, тому його системна дія не виражена. Максимальна концентрація в крові досягається через 5-8,5 год. і складає  $0,95 \pm 0,37$  нг/мл. З білками плазми зв'язується на 97%. Через ГЕБ проникає погано.  $T_{1/2}$  — 9-15 (в середньому 10,8) годин. Метаболізується в печінці. Виводиться з жовчю у вигляді кон'югованих метаболітів, невелика частина — з сечею.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Лоперамід показаний для лікування гострої і хронічної діареї різного генезу,

окрім діареї, викликаної прийомом антибіотиків. Лоперамід може бути використаний при моторній діареї з посиленням перистальтики (СПК і функціональна діарея). При секреторній діареї лоперамід також дуже ефективний у зв'язку з наявністю у нього антисекреторної опіатопоподібної дії. Він застосовується ще для регуляції випорожнень у хворих з ілеостомою (зменшує частоту, обсяг і підвищує густину).

### ***Протипоказання і застереження***

Лоперамід протипоказаний при кишкової непрохідності, гострому виразковому коліті, псевдомембранозному коліті (через ризик розвитку токсичного мегаколону), дивертикульозі, а також в дитячому віці до 2 років, I триместрі вагітності, при гіперчутливості до ЛЗ, годуванні грудьми. Слід враховувати, що лоперамід є симптоматичним ЛЗ. При кишкової інфекції необхідне етіотропне лікування. Неефективний при діабетичній ентеропатії, склеродермії, амілоїдозі. Більш того, в цих ситуаціях він може посилити діарею. При інфекційній діареї препарат слід призначати з обережністю, оскільки затримка інфекційного агента в організмі підсилює діарею та інтоксикацію. Лоперамід добре зупиняє діарею при хворобі Крона, але при виразковому коліті його не рекомендують призначати через блокуючу дію на тонус кишкової стінки і небезпеку розвитку токсичної дилатації. При вираженій діареї обов'язкова регідраційна терапія. Дітям до 6 років, пацієнтам літнього віку, хворим із захворюваннями печінки, а також при кишкових інфекціях і зневодненні ЛЗ слід призначати з обережністю.

### ***Взаємодія***

Котримоксазол підвищує біодоступність лоперамиду шляхом інгібування його біотрансформації при першому проходженні через печінку. Наркотичні анальгетики і М-холінолітики підвищують ризик розвитку важкого закрепу.

### ***Побічні ефекти***

З боку травної системи: сухість в роті, нудота, блювота, здуття живота, дискомфорт і болі в животі, закреп, в окремих випадках — паралітична кишкова непрохідність. З боку ЦНС - підвищена стомлюваність, сонливість,

запаморочення. Алергічні реакції: шкірний висип, кропив'янка.

### **Обволікаючі ЛЗ**

До цієї групи входять препарати природних силікатів магнію і алюмінію — діосмектит і аттапульгіт, а також вісмуту субсаліцилат.

#### ***Механізм дії***

ЛЗ даної групи проявляють захисну (обволікаючу і в'язучу) дію на слизову оболонку шлунка і кишечника й адсорбують токсини, деякі бактерії, воду і гази в ШКТ, усувають спазми кишечника, зменшують обсяг кишкового вмісту, сприяють утворенню оформлених випорожнень, знижують частоту дефекації, зменшують токсикоз.

**Діосмектит** характеризується найкращою текучістю й обволікаючою здатністю, збільшує кількість слизу, утворює полівалентні зв'язки з глікопротеїдами слизу і підвищує стабільність слизистого бар'єру, який захищає слизову оболонку травного тракту від ушкоджувальної дії соляної кислоти, жовчі, мікроорганізмів, їх токсинів й інших подразників. Діосмектит складається з тришарових лусочок, здатних сорбувати частки різних розмірів, в т. ч. віруси, деякі бактерії (кампілобактер), малі та середні молекули, рідину і газ. При СПК діосмектит не справляє антидіарейного ефекту, оскільки діарея при цьому синдромі не має секреторного компонента. Однак сорбція газів, яка досягається при його застосуванні, значно зменшує явища метеоризму і полегшує самопочуття хворого. Протекторний ефект аттапульгіту пов'язаний в основному з його в'язучою дією й утворенням тонкої плівки на слизовій оболонці. Обидва ЛЗ мають місцеву протизапальну і гемостатичну дію. Діосмектит також діє на ротавіруси, які є частою причиною діареї у дітей.

#### ***Фармакокінетика***

Розчиняються в ШКТ і виводяться з організму в незміненому вигляді.

#### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показаннями є гостра діарея різного генезу у дорослих і дітей, а для діосмектиту — також хронічна діарея і болі при езофагіті, гастродуоденіті, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, коліті.

### ***Протипоказання і застереження***

ЛЗ протипоказані при кишкової непрохідності і підвищеній чутливості до них. Аттапульгіт не застосовується у дітей до 3 років і з великою обережністю призначається дітям до 6 років. Не показаний прийом діосмектиту та інших сорбентів при осмотичних діареях, обумовлених порушенням травлення та всмоктування, оскільки додаткова сорбція нутрієнтів може сприяти прогресуванню синдрому мальабсорбції.

### ***Взаємодія***

Діосмектит і аттапульгіт зменшують всмоктування з кишечника інших ЛЗ.

### ***Побічні ефекти***

В окремих випадках можливі закрепи й алергічні реакції.

### ***Адсорбенти й аніонообмінні смоли***

До адсорбентів відносяться активоване вугілля, продукти переробки лігніну, полімерні ЛЗ на основі полівідону, аніонообмінні смоли — холестирамін і холестипол. В минулому як адсорбенти використовували також каолін і крейду, що збільшують в'язкість калових мас.

### ***Механізм дії***

ЛЗ цієї групи мають велику поверхневу активність і невибірково адсорбують різні мікроорганізми, токсини, отрути, вітаміни, ліки, алергени, жовчні кислоти, ендогенні метаболіти (холестерин, білірубін, сечовину), рідини і гази в ШКТ. В результаті вони зменшують інтоксикацію, метеоризм і обсяг кишкового вмісту, усувають його подразнюючу дію на рецептори кишки, сприяють уповільненню перистальтики кишечника, знижують частоту дефекації. Холестирамін і холестипол (звичайно використовувані як гіпохолестеринемічні ЛЗ) в кишечнику утворюють комплекси, що не всмоктуються, з жовчними кислотами, які є природними стимуляторами перистальтики кишечника. Вони також сорбують віруси, мікроорганізми, їх токсини, зв'язують деякі отрути і ЛЗ.

### ***Фармакокінетика***

Адсорбенти не всмоктуються з ШКТ і виводяться в незміненому вигляді з калом.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Діарея різної етіології, метеоризм, інтоксикація при кишкових інфекціях, харчова токсикоінфекція, отруєння хімічними сполуками і ЛЗ, харчова алергія.

### ***Протипоказання і застереження***

Активоване вугілля протипоказане при ерозивно-виразкових ураженнях ШКТ, шлунково-кишкових кровотечах. Холестирамін і холестипол протипоказані при повній обструкції жовчовивідних шляхів, вагітності, годуванні грудьми і гіперчутливості.

### ***Взаємодія***

Всі адсорбенти зменшують всмоктування з кишечника інших ЛЗ.

### ***Побічні ефекти***

Застосування адсорбентів, особливо тривале, може призвести до розвитку закрепи, порушення всмоктування вітамінів, мікроелементів, засвоєння білків і жирів. Активоване вугілля може викликати мікротравми слизової оболонки і забарвлювати кал в чорний колір. При призначенні холестираміну і холестиполу зустрічаються диспепсичні явища (анорексія, печія, нудота, блювота, гикавка, закреп, метеоризм, болі у животі), панкреатит, стеаторея, дерматит, кропив'янка, а при тривалому лікуванні можливий гіпохлоремічний ацидоз, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів і фолієвої кислоти, зменшення протромбінового часу, шлунково-кишкові кровотечі.

## РОЗДІЛ 11

### ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

Під закрепом розуміють збільшення інтервалів між дефекацією більш ніж на 48 годин. При хронічному закрепі подібний стан відзначається протягом більше трьох місяців. При закрепах часто має місце нерегулярне випорожнення кишечника, занадто тверда консистенція калу, відчуття неповного випорожнення або мала кількість калових мас (менше 35 г; в нормі 100-150 г).

Індивідуальна фізіологічна норма частоти випорожнення коливається в межах від 3 разів на добу (приблизно у 6% здорових людей) до 1 разу на 3 доби (також приблизно у 6% обстежених). Закрепами страждає від 10 до 50% населення розвинених країн.

В залежності від етіології виділяють такі види закрепів:

- аліментарні;
- умовно-рефлекторні нейрогенні («звичний», ситуаційний);
- функціональні (есенціальний, первинний, ідіопатичний): СПК, гіпомоторна дискінезія товстої кишки, хронічна ідіопатична інтестинальна псевдообструкція;
  - пов'язані з органічною патологією кишечника (новоутворення, дивертикули, ішемія, стеноз);
  - пов'язані з нейром'язовими порушеннями з боку кишечника (розсіяний склероз, нейроматоз, системна склеродермія, амілоїдоз);
  - закрепи (дісхезія), пов'язані з патологією ректальної й анальної ділянки (тріщини, свищі, ентероцеле, ректоцеле, абсцеси, стриктури, вірусні або сифілітичні конділоми);
- симптоматичні закрепи;
- при ендокринній патології (цукровий діабет, гіпотиреозидизм);
- при неврологічній патології (хвороба Паркінсона, травми спинного мозку, органічна патологія ЦНС);



- закрепи, пов'язані із запаленням органів урогенітальної сфери;
- медикаментозні закрепи (прийом психотропних препаратів, клонідину, антагоністів кальцію, наркотичних анальгетиків, холінолітиків, антидепресантів, транквілізаторів і антипаркінсонічних засобів, нестероїдних протизапальних засобів, антацидів, трициклічних антидепресантів, препаратів заліза, симпатоміметиків, препаратів вісмуту, літію, барбітуратів, фенотіазинів, діуретиків, сульфату барію).

### **Класифікація проносних засобів (Циммерман Я. С., 1999):**

**I.** Препарати, що гальмують абсорбцію рідини і стимулюють секрецію (подразнення стінки кишки): антраглікозиди (сена, жостір), деривати дифенілметану (ізафенін, бісакодил), касторова олія, сурфактанти (натрій- і кальційдиоктилсукцинат).

**II.** Засоби, що збільшують обсяг кишкового вмісту: сольові проносні (глауберова сіль, карловарська сіль та ін.), макрогелі (макроголь), рослинні проносні (морська капуста, висівки, агар-агар, лляне насіння, лушпиння насіння подорожника), цукри та їх похідні (сорбітол, лактіол), лактулоза (дуфалак).

**III.** Засоби, що змазують слизову оболонку кишечника: масло вазелінове, мигдальне та ін.

**IV.** Комбіновані засоби: гутгалакс (натрію пікосульфат + сорбіт), регулак, проносні чаї.

**V.** Інші засоби: ректальні (гліцеринові свічки, докузат натрію та ін.), пробіотики, пребіотики, прокінетики: холінергічні агоністи (бетанекол), агоністи простагландинів (мізапростол), 5-НТ4-агоністи (тегасерод).

Таблиця 11

### **Класифікація проносних препаратів за механізмом дії**

Назва групи	Механізм дії	Ефективність	Препарати
Хімічні проносні (сурфактанти)	Викликають послаблюючий ефект шляхом хімічного подразнення рецепторного апарату товстої кишки,	Препарати діють на рівні товстої кишки, викликають одноразову дефекацію через	Похідні антрахінонів (препарати сени, крушини), дифенілметану (бісакодил),

	стимулюють її перистальтику	6-10 годин після прийому	рицинова олія
Осмотичні проносні	При прийомі всередину не всмоктуються. Утримують велику кількість води в просвіті кишечника, збільшуючи обсяг його вмісту, що приводить до механічного стимулювання функції кишечника, підвищення його моторної активності і прискорення евакуації	Препарати цієї групи діють як у тонкій, так і в товстій кишці і викликають водну діарею через 3-6 годин після прийому	Натрію і магнію сульфат, цитрат, гідроокис магнію, карловарська сіль, дуфалак
Об'ємні проносні або наповнювачі	Сприяють збільшенню обсягу вмісту кишечника	Час настання послаблюючої дії становить 8-10 годин	Висівки, агар-агар, метилцелюлоза, морська капуста та ін.
Проносні масла (детергенти)	Сприяють розм'якшенню твердих калових мас і полегшують їх пересування	Діють на рівні тонкої кишки, тому проносний ефект після їх прийому виникає через 4-5 годин	Вазелінове, мигдальне, фенхелеве масло, рідкий парафін

До регуляторів моторики відносять спазмолітики і прокінетики. Традиційно призначувані міотропні спазмолітики (як папаверин, дротаверин, мебеверин, пінаверія бромід) не усувають закрепи.

Останніми роками в практику впроваджуються 5-HT<sub>4</sub>-агоністи серотонінових рецепторів. Серотонін, що вивільняється ентерохромафінними клітинами кишечника, стимулює вагусні й ентеральні аферентні нервові волокна, підвищує вивільнення ацетилхоліну, посилює скорочення гладких м'язів і, таким чином, нормалізує пасаж. До препаратів цієї групи відносяться тегасерод і цизаприд. Останній, у зв'язку з серйозними побічними ефектами (порушення серцевого ритму, екстрапірамідні розлади), відкликаний з ринку.

Прокінетики не можна приймати без призначення лікаря. Ефект від їх

прийому настає з другого тижня лікування і, що особливо важливо, може зберігатися протягом декількох місяців після завершення курсу лікування.

При спастичній дискінезії в комплекс лікування включаються міотропні спазмолітики або М-холіноблокатори. Високу ефективність при цьому стані, а також при СПК показали нові препарати: пінаверія бромід (дицетел) та отілонія бромід (смазмомен).

Застосування препаратів з підвищеним вмістом жовчних кислот (аллохол, ліобіл, хенофальк) виправдане в тих випадках, коли діагностується гіпофункція жовчного міхура.

Закрепи, спричинені гострими запальними захворюваннями кишечника, тріщинами аноректальної зони і гемороєм, усуваються шляхом лікування цих захворювань, тому що саме вони викликають спазм сфінктера. У цих випадках призначення проносних препаратів неефективне.

При закрепах під час вагітності препаратами вибору є представники групи осмотичних проносних: синтетичний дисахарид лактулоза і макрогіль. Протипоказані проносні, які стимулюють перистальтику кишечника, оскільки вони можуть спровокувати переривання вагітності та передчасні пологи.

**Лактулоза** - синтетичний дисахарид, який після прийому всередину не руйнується дисахаридазами тонкої кишки, не всмоктується в тонкій кишці, досягає товстої кишки, де в процесі бактеріального розкладання розпадається на коротколанцюгові жирні кислоти (молочну, оцтову, пропіонову і масляну). Це знижує рН вмісту товстої кишки і стимулює перистальтику. За рахунок збільшення обсягу калових мас (приплив рідини) відбувається рефлекторне скорочення кишки, акт дефекації відбувається фізіологічним шляхом. Лактулоза сприяє зменшенню росту амоній-продукуючих бактерій і тим самим знижує надходження аміаку в кров. Ацидифікація товстої кишки приводить до загибелі патогенної мікрофлори і розмноження корисної.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Лактулоза часто виявляється незамінною при лікуванні закрепів, рефрактерних до інших проносних засобів. Лактулоза ефективна при лікуванні

хронічного закрепу, гепатитів, печінкової недостатності, печінкової коми, печінкової енцефалопатії, цирозу печінки, гіперазотемії, сальмонельозу, дисбактеріозу. Доведено високу ефективність препарату у літніх людей, після гінекологічних операцій, при закрепах на фоні спайкових процесів та радіаційних уражень кишечника. Лактулоза є одним з найбільш ефективних пребіотиків, оскільки вибірково стимулює ріст біфідо- і лактобактерій. Через це лактулоза успішно застосовується при кишковому дисбактеріозі, особливо в комплексі з пробіотиками, які містять живі штами біфідо- і лактобактерій. Препарати лактулози можна призначати немовлятам, а також вагітним і годуючим жінкам. Лактулоза не зменшує абсорбцію вітамінів і не викликає звикання.

**Макроголь** діє по всій довжині кишечника. Він викликає збільшення обсягу кишкового вмісту і його розм'якшення за рахунок утворення додаткових водневих зв'язків з молекулами води, її затримки і накопичення в просвіті кишки, підвищуючи внутрішньоклітинний осмотичний тиск. Завдяки своїй високій молекулярній масі макроголь не всмоктується, не метаболізується в шлунково-кишковому тракті і не впливає на нормальну мікрофлору кишечника, не виводить вітаміни і солі з організму і не подразнює слизову кишечника.

#### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Макроголь призначений не для одноразового прийому з метою досягнення дефекації, а для планомірного і поступового відновлення нормальної функції кишечника і його регулярного спорожнення. Макроголь викликає безболісне спорожнення кишечника у звичайний для пацієнта час. Макроголь рекомендується при закрепах у літніх людей, особливо хворих на цукровий діабет, гіпертензію, ниркову та печінкову недостатність, серцево-судинні захворювання.

**Препарати, які розм'якшують калові маси:** вазелінове (рідкий парафін), мигдальне масло, рицинова олія, докузат натрію. Проносні на основі масел не тільки розм'якшують фекалії, але і прискорюють пасаж вмісту тонкого кишечника і зменшують всмоктування рідини. Найбільш сильно стимулює

перистальтику рицинова олія. Ефект від її прийому настає через 2-3 години.

### ***Протипоказання і застереження***

В даний час використання цієї групи проносних засобів обмежене, оскільки вони викликають нудоту, можуть мимовільно виділятися із заднього проходу (вазелінове масло), істотно збільшують ризик розвитку злоякісних новоутворень ШКТ; можуть частково всмоктуватися; зменшують всмоктування рідини та прискорюють її пасаж.

**Стимулятори перистальтики кишечника:** сольові проносні (неорганічні солі: фосфати, магnezія, глауберова сіль).

### ***Механізм дії***

Сольові проносні діють вздовж усього кишечника, що дозволяє використовувати їх у лікуванні харчових отруєнь з метою виведення токсинів. Загальними властивостями сольових проносних є незначне всмоктування з кишечника і необхідність їх вживання у вигляді гіпертонічного розчину. Стимулюючі і сольові проносні необхідно приймати вранці.

### ***Побічні ефекти***

Викликають нудоту; всмоктуються в системний кровотік, що може призводити до системних побічних ефектів; проносний ефект некерований і не прогнозується, у зв'язку з чим існує високий ризик дегідратації.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказані у дітей і при ХНН.

**Препарати, які збільшують обсяг вмісту кишечника:** рослинні проносні (висівки, морська капуста), неперетравлювані волокна (метилцелюлоза, агар).

### ***Механізм дії***

За рахунок гідрофільних або осмотичних властивостей препаратів цієї групи відбувається затримка рідини в просвіті кишки, збільшення обсягу і розм'якшення хімусу, що приводить до поліпшення його пасажу в кишечнику на тлі посиленої перистальтики.

**Препарати, які містять антраноїди:** препарати крушини, сени, пурсенід, тісасен, регулакс.

### ***Механізм дії***

Подразнюють слизову товстої кишки або безпосередньо стимулюють нервові підслизові (мезентеріальні) сплетення і гладку мускулатуру. Для реалізації їх дії необхідна достатня активність сульфатази бактерій, що забезпечує перехід антраноїдів в антрон. Підсилюють перистальтику кишечника і збільшують об'єм рідини в кишечнику. Антрахінони є найпоширенішими проносними засобами, оскільки містяться в крушині, ревені і входять до складу багатьох комбінованих фітопрепаратів. Препарати цієї групи діють на рівні товстої кишки і стимулюють гладкі м'язи, прискорюють транспорт води в просвіт кишечника і гальмують загустіння калових мас (відповідно антиабсорбційна і гідрогонна дія).

### ***Побічні ефекти***

При тривалому (багатомісячному) застосуванні антрахінони можуть викликати розвиток псевдомеланоз кишечника. В даний час вважається, що проносні цієї групи застосовуються необгрунтовано широко і необгрунтовано довго. Застосування проносних, що містять рослинні компоненти, пов'язане з певними складнощами, оскільки вміст у них основної діючої речовини – антраглікозидів, коливається, що призводить до коливань їхньої активності. Препарати сени можуть забарвити сечу в червоний або коричневий колір. До рослинних проносних найбільш швидко розвивається звикання.

Недоліки стимуляторів перистальтики кишечника, що містять антраноїди: антиабсорбційна і гідрогонна дія; мутагенна дія; здатність викликати меланоз кишечника; звикання; виникнення тріщин і лакун слизової кишечника; періанальний тромбоз; при тривалому застосуванні підвищують ризик розвитку новоутворень товстої кишки; всмоктуються в кровообіг і виділяються через нирки.

**Препарати, які не містять антраноїди:** похідні дифенілметану (бісакодил, лаксодил, лаксабене, стадалакс), пікосульфату натрію.

Основне показання до призначення **бісакодилу** - атонічні закрепи. Його перевагою є наявність двох лікарських форм (драже і свічки). Він може бути

використаний в постопераційному періоді та після пологів. До плюсів препарату можна віднести швидке (протягом 1 години) настання проносного ефекту.

Достоїнство **пікосульфата натрію** - можливість підбору більш точного індивідуального дозування, оскільки він випускається в краплях. Проносний ефект пікосульфата натрію у дітей менш надійний, тому що у них активність сульфатазпродукуючих бактерій, необхідних для дії препарату, істотно нижче, ніж у дорослих.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Бісакодил і пікосульфат натрію найбільш ефективні при гіпотонічних закрепах і закрепах, пов'язаних із запальною патологією ШКТ.

### ***Побічні ефекти***

Недоліки стимуляторів перистальтики кишечника, які не містять антраноїдів: викликають коліки, знижують всмоктування жиророзчинних вітамінів.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказані дітям до 6 років, вагітним, літнім людям і хворим, які дотримуються постільного режиму.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Основним показанням для призначення проносних препаратів служить профілактика та лікування закрепів.

### ***Побічні ефекти проносних ЛЗ***

Всі проносні, особливо при тривалому прийомі, викликають порушення водного й електролітного балансу. Втрата натрію може бути така значна, що призводить до виникнення вторинного гіперальдостеронізму. Втрата калію стає причиною зниження моторики кишки з посиленням закрепу. Втрата кальцію сприяє формуванню остеопорозу. Украй небезпечно використання магній-вмісних препаратів при зниженій функції нирок (так званий "магнієвий наркоз"). ЛЗ, стимулюючі перистальтику кишечника, особливо при лікуванні гострого закрепу, у 10% хворих викликають переймоподібні болі в животі і тенезми. Меланоз товстої кишки, оборотне коричневе забарвлення слизової

товстої кишки, що починається від ілеоцекального клапану до анокутального переходу, частіше спостерігається при тривалому вживанні антрахінонів. Стимулюючі проносні не повинні застосовуватися більше 2 тижнів, оскільки їх тривалий прийом, імовірно, ушкоджує нервову систему кишки (руйнування дендритів мезентеріального сплетіння). Відомо, що хворі, які тривало приймали ці ЛЗ, потребують постійного підвищення дози. У літніх осіб на їх фоні також іноді розвивається нетримання калу. Зловживання антрахінонами здатне провокувати альбумінурію і гематурію. Фенолфталеїн при неправильному прийомі викликає важкі геморагічні ентерити, шок і задуху. Бісакодил часто викликає диспептичні розлади, що, напевно, пов'язано з вивільненням дифенолів зі шлунку. Використання кислототривких драже запобігає цьому побічному ефекту.

### ***Застереження***

Достатньо часто в гастроентерологічній практиці доводиться мати справу із залежністю від проносних ЛЗ. Після очищення товстої кишки з використанням стимулюючих проносних засобів або клізм до появи самостійного випорожнення може пройти декілька днів. Хворі сприймають цей факт як початок закрепу, оскільки не відбувається щоденного акту дефекації. Виникає порочне коло, яке веде до щоденного прийому проносних засобів або постановки клізм. Хронічне зловживання проносними може вести до серйозних побічних ефектів. В першу чергу у хворих із залежністю від проносних слід з'ясувати, існує виліковна причина закрепу чи мова йде про порушення моторики товстої кишки. Якщо діагностується причина закрепу, призначається етіотропне лікування. При порушенні моторики необхідно перевести хворого на прийом осмотичних проносних або свічок. Важливо пояснити пацієнту можливі наслідки тривалого прийому стимулюючих перистальтику ЛЗ і клізм. Наступним кроком може бути збільшення прийому баластних речовин і зниження дози осмотичних проносних. Залежність від проносних ще недостатньо вивчена, але приблизно у 50% хворих після корекції дієти із збільшенням частки баластних речовин вдається відмовитися від прийому



стимулюючих проносних. Деякі пацієнти переконані, що випорожнення повинне бути щоденним, і їх життя цілком залежить від успішної дефекації. У цієї категорії показана консультація психотерапевта.

Розроблені комбіновані проносні ЛЗ, які використовуються для підготовки до ендоскопічного або рентгенологічного дослідження товстої кишки, а також для підготовки до оперативних втручань, які вимагають відсутності вмісту в кишечнику.

### ***Протипоказання і застереження***

Таблиця 11.1

#### ***Протипоказання для прийому проносних ЛЗ***

Для всіх класів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Апендицит</li> <li>• Ректальна кровотеча</li> <li>• Кишкова непрохідність</li> <li>• Гіперчутливість до компонентів препарату</li> </ul>
Для ЛЗ, що містять більше 5мг натрію	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застійна серцева недостатність</li> <li>• Артеріальна гіпертензія</li> </ul>
Для ЛЗ, що містять декстрозу, галактозу, цукрозу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цукровий діабет</li> </ul>
Для набухаючих проносних ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисфагія (можливий розвиток непрохідності стравоходу)</li> </ul>
Для сольових проносних	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дегідратація</li> <li>• Порушення функції нирок</li> <li>• Колостома або ілеостома</li> </ul>
Природні олії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисфагія (вірогідність аспірації)</li> <li>• Постільний режим</li> </ul>

### ***Застосування у вагітних***

Сольові проносні, які містять натрій, можуть провокувати затримку натрію в організмі з подальшим формуванням набрякового синдрому. Тривале застосування мінеральних олій може знижувати всмоктування поживних речовин, жиророзчинних вітамінів і деяких ЛЗ. При тривалому вживанні цих ЛЗ під час вагітності у новонароджених відмічалася схильність до гіпотромбінемії та геморагічних захворювань. Рицинова олія при вагітності протипоказана, оскільки може спровокувати рефлексорну стимуляцію матки.

### ***Застосування в геріатричній практиці***

Мінеральні олії не рекомендуються для призначення у літніх людей на постільному режимі, оскільки при випадковій аспірації вони можуть спричинити розвиток жирової пневмонії. При постійному надмірному прийомі стимулюючих проносних літніми особами часто спостерігаються слабкість, дискоординація рухів й ортостатична гіпотензія як наслідок значної втрати електролітів.

### ***Взаємодії***

Хронічний прийом або передозування проносних може призводити до зниження концентрації калію в сироватці крові за рахунок збільшення втрати калію з каловими масами, що може знижувати дію калійзберігаючих препаратів і підвищувати ризик розвитку гіпокаліємії при сумісному застосуванні з діуретиками. Набухаючі проносні взаємодіють з антикоагулянтами, серцевими глікозидами і саліцилатами, знижуючи їх дію. Сольові магнійвмісні проносні зменшують ефективність антикоагулянтів, похідних кумарину, серцевих глікозидів, ципрофлоксацину, тетрацикліну. Мінеральні олії впливають на всмоктування антикоагулянтів, пероральних контрацептивів, серцевих глікозидів, жиророзчинних вітамінів. Слід уникати одночасного призначення стимулюючих проносних з антацидами, блокаторами H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів.

## РОЗДІЛ 12

### ЗАСОБИ, ЩО ЗМЕНШУЮТЬ МЕТЕОРИЗМ

Метеоризм — надмірне скопичення газів в кишечнику. Кишечник здорових дорослих людей містить близько 200 мл газів. Екскреція газів через пряму кишку в нормі складає 500-1500 мл в добу, число пасажів — 9-25 (в середньому 15). Хімічний склад газів варіює: азот — 11-92 (в середньому 50)%, кисень — 11%, вуглекислий газ — 3-54 (в середньому 10)%, метан — 0-56 (в середньому 10)%, водень — 0-86 (в середньому 30)%. Швидка екскреція пов'язана з високою концентрацією  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2$ . В деяких випадках можлива присутність сірковмісних компонентів.

Причинами метеоризму можуть бути посилене газоутворення в кишечнику, понижена елімінація газів з кишечника, надмірне заковтування повітря.

Утворення газів в кишечнику відбувається в результаті їх інтралюмінальної продукції з компонентів їжі під дією мікрофлори, а також при дифузії газів з крові. Надмірному газоутворенню сприяють кишкові інфекції, дефіцит травних ферментів, вживання деяких продуктів (чорний хліб, квас, молоко, висівки, баранина, картопля, капуста, горох, виноград, груші тощо). Клітковина, що міститься у великих кількостях у фруктах і овочах, бобових, не розщеплюється травними ферментами, але зазнає дії бактерій з утворенням газів. У пацієнтів із захворюваннями ШКТ вуглеводи і білки перетравлюються і всмоктуються неповністю і є субстратом для газоутворення.

Зниження елімінації газів може відбуватися в результаті уповільнення їх екскреції з кишечника при порушенні його моторики (післяопераційний парез кишечника, перитоніт, кишкова непрохідність, хвороба Гіршпрунга, атонія кишечника у людей старечого віку, нервові й ендокринні порушення, низька фізична активність і слабкість м'язів черевного пресу), а також в результаті зниження всмоктування газів кишковою стінкою і зменшення споживання їх кишковою мікрофлорою.

Надмірне заковтування повітря (аерофагія) відбувається через швидку їду,

паління, вживання жувальної гумки, при неврозах та істерії, а також при супінальному положенні тіла під час медичних обстежень і операцій.

Гази знаходяться в кишечнику переважно у вигляді дрібнопухирчатої піни. Пухирці оточені тонким шаром в'язкого слизу, що утруднює абсорбцію газів. Скопичення газів викликає розтягування кишкових петель, що є причиною дискомфорту і болю в животі. Метеоризм нерідко супроводжується відрижкою, гикавкою і нервово-судинними реакціями (головний біль, біль в грудях, задишка). Особливу проблему він представляє в перші місяці життя, будучи причиною здуття живота, болю і занепокоєння у грудних дітей.

Для усунення метеоризму важливим є лікування основного захворювання і дотримання дієти з обмеженням клітковини, лактози, крохмалю й інших газоутворюючих компонентів. У ряді випадків потрібне призначення ЛЗ, стимулюючих перистальтику кишечника, нормалізуючих склад мікрофлори, ферментних препаратів, а також спеціальних зменшуючих метеоризм (вітрогонних) ЛЗ. До них відносяться адсорбенти, перш за все, активоване вугілля, фітопрепарати.

Як вітрогонні ЛЗ рослинного походження використовуються плоди та олія фенхеля, кропу аптечного, кропу городного, або пахучого, плоди тмину, квітки ромашки. Ефективність фітопрепаратів при метеоризмі обумовлена їх спазмолітичною і м'якою антисептичною дією. Випускаються, зокрема, спеціальні дитячі лікарські форми для застосування в грудному віці.

В якості піногасників (поверхнево-активних речовин) застосовуються кремнійорганічні сполуки диметикон і симетикон. Випускаються також комбіновані ЛЗ, що містять фермент підшлункової залози (диметикон + панкреатин), міотропний спазмолітик (симетикон + алверін), антациди (симетикон + алюмінію гідроксид + магнію гідроксид), антидіарейний засіб (симетикон + лоперамід) й ін.

### ***Диметикон і симетикон***

Диметикон є кремнієвою олією, що складається з полімерів диметилсилоксану. Симетикон (активований диметикон) є сумішшю

диметикону (полідиметилсилоксану) і 4-7% подрібненого діоксиду кремнію ( $\text{SiO}_2$ ); перевершує диметикон за ефективністю.

### *Механізм дії і фармакологічні ефекти*

**Симетикон** - високомолекулярний полімер на основі кремнію. Він має властивості піногасника - поверхнево-активної речовини, що зменшує поверхневий натяг на межі розділу середовищ рідина - газ. Симетикон утворює мономолекулярний шар, розтікаючись по поверхні пухирців газу. Коалесценція (руйнування піни) - результат злиття газових бульбашок. Потім вільний газ евакуується з кишковим вмістом або всмоктується через слизову оболонку травного каналу. При зменшенні кількості піни поліпшуються процеси всмоктування, транзиту по кишечнику. Симетикон не розчиняється у воді і не всмоктується. Активоване вугілля, що входить до складу препарату, як відомо, є ефективним ентеросорбентом, сприяє абсорбції газів і токсинів, що в комплексі з ферментами підвищує його ефективність. Є дані, що активоване вугілля є провідником грибкової діастази. Також активоване вугілля допомагає зменшити діарею, біль у животі, зумовлені порушенням травлення, надмірним газоутворенням і супутніми спастичними явищами в різних відділах кишечника.

Нікотинамід входить до групи вітамінів В (вітамін В3, або РР). Він є джерелом ніацину, а також нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), які є коферментами для багатьох ензимів, що каталізують окислювально-відновні реакції. Нікотинамід бере участь у метаболізмі вуглеводів, нормалізує перистальтику кишечника, він необхідний для життєдіяльності нормальної кишкової мікрофлори. Нікотинамід не викликає побічних реакцій, властивих нікотиновій кислоті: почервоніння шкіри, відчуття поколювання або печіння, гіпотензії, запаморочення, порушень ритму серця, диспептичних явищ. Не було відзначено зв'язку між застосуванням нікотинаміду і загостренням виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, зниженням толерантності до глюкози. Можливе прискорення моторики кишечника та обволікаюча дія, зменшення вираженості

СПК. При рентгенологічному дослідженні ШКТ диметикон і симетикон забезпечують рівномірне зрошування слизових оболонок контрастною речовиною, запобігають перекриттю зображення.

Обидва ЛЗ абсолютно інертні (не руйнуються під дією соляної кислоти, травних ферментів, кишкової мікрофлори).

### ***Фармакокінетика***

Диметикон і симетикон не абсорбуються слизовою оболонкою травного тракту і виводяться через кишечник у незміненому вигляді.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Диметикон і симетикон застосовуються при метеоризмі різного походження, зокрема у дітей на перших місяцях життя, отруєнні тенсидами (миючими засобами) і при підготовці до рентгенологічних та ультразвукових досліджень органів черевної порожнини і сечостатевої системи.

### ***Побічні ефекти***

У виняткових випадках можливі алергічні реакції (висип, свербіння, набряк Квінке). Токсичні ефекти, навіть при застосуванні більше 3 років, не спостерігалися. На відміну від активованого вугілля, диметикон і симетикон придатні для тривалого застосування, оскільки не викликають гіповітамінозу, зниження всмоктування живильних речовин, порушення пристінкового травлення, зміни рН шлункового соку, закріпів, мікротравм слизової оболонки і забарвлення калу.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказанням є механічна кишкова непрохідність і гіперчутливість до компонентів ЛЗ. Обмеження до призначення дітям, літнім людям, вагітним і годуючим жінкам відсутні.

### ***Взаємодія***

Диметикон і симетикон зменшують всмоктування з ШКТ інших ліків. Піногасяча здатність диметикону (але не симетикону) знижується антацидами.

## РОЗДІЛ 13

### ПРОБІОТИКИ

Останніми роками пробіотичні препарати все частіше стали застосовуватися при комплексній терапії ряду патологічних станів, що протікають на тлі порушеної нормальної мікрофлори організму людини.

Нормальна мікрофлора - якісне і кількісне співвідношення популяцій мікробів окремих органів і систем, що підтримують біохімічну, метаболічну та імунологічну рівновагу організму господаря, необхідну для збереження здоров'я.

Склад мікробіоценозів слизових відкритих порожнин організму господаря визначається рецепторними особливостями епітеліоцитів конкретного біотопу і контролюється клітинними і гуморальними компонентами мукозального імунітету. Нормальна мікрофлора включає сотні різноманітних видів більш 10<sup>11</sup>-10<sup>13</sup> клітин і, на думку ряду дослідників, є своєрідним імуномодулятором.

Нормальна мікрофлора виконує ряд важливих функцій, що забезпечують колонізаційну резистентність, антитоксичну дію, підтримку оптимального рівня метаболічних і ферментативних процесів, імунного статусу, антимуtagenної і антиканцерогенної активності.

Якісні або кількісні порушення нормальної мікрофлори відносять до дисбактеріозу, який в зарубіжній літературі позначається як мікроекологічне порушення. Мікроекологічні порушення в нашій країні прийнято називати терміном "дисбактеріоз". Однак усталеного визначення терміну "дисбактеріоз" поки не знайдено.

Дисбактеріоз кишечника - це клініко-лабораторний синдром, що виникає при цілому ряді захворювань та клінічних ситуацій, який характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, а також транслокацією різних її представників у невластиві біотопи, метаболічними та імунними порушеннями, що супроводжуються у частини пацієнтів клінічними симптомами.

Форми дисбактеріозу:

- латентна (компенсована) форма, протікає без виражених клінічних проявів;
- клінічна (субкомпенсована і декомпенсована), відзначаються ті чи інші клінічні прояви, які можна було б пов'язати з дисбіотичними порушеннями в кишечнику.

Лікування хворого з проявами дисбактеріозу кишечника має проводитися комплексно з урахуванням характеру і тяжкості основного захворювання, на фоні якого виникли прояви дисбактеріозу, десенсибілізуючої терапії, призначення вітамінних комплексів, а також пробіотичних препаратів. Препарати з пробіотичним механізмом дії є найбільш фізіологічними та ефективними при дисбактеріозах кишечника, однак призначення їх потребує диференційованого підходу, при якому враховуються не тільки мікроекологічні показники, але і ступінь компенсаторних можливостей організму. У середньому курс лікування пробіотиками становить 3-4 тижні під контролем показників мікрофлори.

Важливу роль при цьому відіграють препарати, які в даний час поділяють на три основні групи: пробіотики, пребіотики і синбіотики.

Таблиця 13

***Препарати з пробіотичним механізмом дії***

Препарат	Склад	Дози
<i>Препарати, що містять нормальну мікрофлору</i>		
Біфідумбактерин	<i>Bifidobacterium bifidum</i> 1 або 791	5 доз 2-3 р/д за 30 хв. до їди
Біовестин	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> МС-42	1-3 мл 2-3 р/д
Біфілонг	<i>Bifidobacterium longum</i>	5 доз 2 р/д
Лактобактерин	<i>Lactobacillus plantarum</i>	3-5 доз 2 р/д за 30 хв. до їди
Наріне	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 317/402	1-3 дози 2-3 р/д за 30 хв. до їди
Ацилакт	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	3-5 доз 2 р/д
Колібактерин	<i>E. coli</i> М-17	6-10 доз на добу за 30 хв. до їди



Лінекс	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Streptococcus faecium	2-3 капсули 3 р/д
Біфіформ	Bifidobacterium longum, Enterococcus faecium	2-3 капсули 3 р/д
Біфікол	Bifidobacterium bifidum, E. coli M-17	5-10 доз в сутки за 30 хв. до їди 3-6 тижнів
Примадофілус біфідус	Lactobacillus acidophilus, L.rhamnosus, Bifidobacterium longum, B.breve	1 капсула на добу
<i>Препарати транзиторної мікрофлори</i>		
Бактисубтил	Vacillus subtilis IP 5832, карбонат кальція, окис титану, желатин, біла глина	1 капсула 3-6 р/д за 1 годину до їди 2-4 дні при гострих формах; 1 капсула 2-3 р/д 2-3 тижня – при хронічних
Споробактерин	Vacillus subtilis IP 5832	По 10-15 крапель 2-3 р/д за 30 хв до їди, курс 10- 20 днів
Флонівін	Vacillus subtilis IP 5832	По 1-2 капсули 1-2 р/д № 3-5
Біоспорин	Vacillus subtilis-3, B.licheniformis-3	1-2 дози 2 р/д за 30хв до їди, курс 3-7 днів
Ентерол 250	Saccharomyces boulardil, магнія стеарат	1-2 капсули (1-2 пакетика) 1-2 р/д 2-4 тижня
<i>Препарати, що містять структурні компоненти мікроорганізмів і їх метаболіти</i>		
Хілак форте	Bifidobacterium bifidum	40-60 крапель 3 р/д до або під час їди 2 тижня, потім 20-30 крапель 3 р/д 2-4 тижня
<i>Препарати на тлі біфідогенних чинників</i>		
Лактулоза(дуфалак, нормазе, лактувіт)	Дисахарид	15 мл 3 р/д, курс 10-12 днів
Пектини	Карбофлавін (пектин, тіамін, рибофлавін, нікотинова кислота, нікотинамід, аскорбінова кислота, активоване вугілля)	30 мл 3 р/д

## ПРОБІОТИКИ

Пробіотики - це живі мікроорганізми і речовини мікробного походження, які надають при природному способі введення позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму господаря через стабілізацію та оптимізацію функції його мікрофлори.

Біфідомісткі препарати: біфідумбактерин, біфідумбактерин форте, пробіфор, біфіліз, біфіформ. Діючою речовиною цих препаратів є живі біфідобактерії, які мають антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних та умовнопатогенних бактерій. Основне призначення - забезпечення швидкої нормалізації мікрофлори кишкового та уrogenітального трактів.

### *Місце в лікуванні захворювань травної системи*

Біфідопрепарати застосовуються з метою нормалізації мікробіоценозу ШКТ, підвищення неспецифічної резистентності організму, стимуляції функціональної діяльності травної системи, для профілактики госпітальних інфекцій в пологових будинках і лікарнях. Препарати призначаються дітям і дорослим при лікуванні гострих кишкових інфекцій (шигеліоз, сальмонельоз, стафілококовий ентероколіт, ротавірусна інфекція, харчова токсикоінфекція), при алергічних захворюваннях, пневмоніях, гострих і хронічних бронхітах, що супроводжуються дисбактеріозами. Враховуючи порушення мікрофлори кишечника, препарати широко призначаються після проведення курсу етіотропної терапії, при застосуванні гормонів, нестероїдних протизапальних препаратів, променевої терапії.

**Біфідумбактерин.** Препарат випускають у сухому вигляді в декількох лікарських формах: у флаконах, в ампулах, в таблетках, у порошку, капсулах, у свічках. Для виготовлення лікарських форм використовують мікробну масу живих біфідобактерій, ліофільно висушену в захисному середовищі. Одна доза препарату у флаконах, ампулах, містить 107 мікробних клітин; в порошку, капсулі - 108 живих мікробних клітин.

Препарат доцільно застосовувати при гострих і хронічних захворюваннях ШКТ, при ранньому переході дітей грудного віку на штучне вигодовування, в комплексному лікуванні дітей (в тому числі новонароджених), хворих пневмонією, сепсисом та іншими гнійно-інфекційними захворюваннями, для профілактики чи купірування розладів функції кишечника у дорослих і запобігання виразково-некротичного ентероколіту, лікування і профілактики дисбактеріозів, а також місцево з метою профілактики маститу. Препарат також призначають для лікування і профілактики захворювань жіночої статеві сфери, що супроводжуються вагінозом і дисбактеріозом кишечника.

**Біфідумбактерин форте і пробіфор.** Являють собою висушену мікробну масу живих біфідобактерій, іммобілізованих на сорбенті (кісточкове активоване вугілля). Одна доза біфідумбактерину-форте містить не менше  $5,0 \times 10^7$  м.к., пробіфору -  $5,0 \times 10^8$  життєздатних біфідобактерій.

### ***Механізм дії***

Механізм терапевтичної дії цих препаратів відрізняється тим, що штучно створені, сорбовані на частинках вугілля, мікроколонії біфідобактерій знаходяться в іншому фізико-хімічному стані, що забезпечує більш інтенсивну їх взаємодію з пристінковим шаром слизової кишечника і заселення кишечника біфідобактеріями, що істотно підвищує їх антагоністичну активність. Об'єднання біфідобактерій в мікроколонії забезпечує високе виживання при проходженні через кисле середовище шлунка, дозволяє домогтися високих локальних концентрацій на поверхні слизової кишечника. Швидке заселення кишечника біфідобактеріями сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори та стимулює репаративний процес слизової оболонки кишечника.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Пробіфор, крім збільшення в дозі кількості живих біфідобактерій, містить меншу кількість лактози, ніж біфідумбактерин форте, тому доцільне використання його при лактазній недостатності, особливо у дітей. Препарат призначається дітям з одного року і дорослим при лікуванні гострих кишкових інфекцій різної етіології, що перебігають за типом ентериту, гастроентериту,

коліту, ентероколіту, гастроентероколіту; хронічного гастродуоденіту, панкреатиту; проктосигмоїдиту і виразкового коліту; постгастрорезекційних розладів; станів після холецистектомії; цирозу печінки; дивертикульозу кишечника різної локалізації та ін.

**Біфіформ.** Препарат являє собою висушену мікробну масу живих *Bifidobacterium longum* і *Enterococcus faecium*-представників резидентної нормофлори. У кожній капсулі міститься висока концентрація бактерій кожного штаму - не менше 10<sup>7</sup> м.к. У капсулі препарату містяться також елементи живильного середовища (лактоза, глюкоза, фактори росту), що підтримує концентрацію мікроорганізмів на незмінному рівні.

### ***Механізм дії***

У порівнянні з іншими біфідопрепаратами біфіформ має ряд переваг. Перша з них полягає в тому, що капсула препарату кислотостійка, тобто не розчиняється соляною кислотою і пепсином. Це забезпечує вивільнення у кишечнику високих концентрацій бактерій практично без їх інактивації на рівні шлунка. Другою важливою перевагою і особливістю біфіформу є наявність в його капсулі специфічних чинників, які, звільняючись в кишечнику, прискорюють і підсилюють його колонізацію біфідобактеріями й ентерококами, причому біфідобактерії колонізують товсту, а ентерококи і товсту, і тонку кишку.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Завдяки цим унікальним особливостям, курс лікування біфіформом може бути досить коротким: 2-3 тижні, що достатньо для досягнення повного лікувального ефекту. В особливо важких випадках курс біфіформу може бути повторений або продовжений призначенням біфідо- і лактогенних пребіотиків (лактоза, харчові волокна). Препарат призначається для нормалізації мікрофлори кишечника при патологіях, викликаних різними причинами у дітей і дорослих, а також для попередження і лікування кишкових диспепсій у дітей старше 2 років.

Не менш важливе місце займають лактопрепарати: лактобактерин, ацилакт, аципол і комплексний препарат - лінекс.

### ***Механізм дії***

Діючою речовиною цих препаратів є живі лактобацили, які мають широкий спектр антагоністичної активності за рахунок продукції органічних кислот, мікробного лізоциму, перекису водню і різних антибіотичних речовин. Лактобацили синтезують різні ферменти і вітаміни, які беруть участь у травній діяльності ШКТ, мають імуномодулюючу дію, важливу для відновлення природних імунних чинників захисту організму.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Лактопрепарати доцільно призначати дітям і дорослим при лікуванні ГКІ, хронічних захворювань ШКТ з вираженими дисбіотичними явищами, особливо в разі дефіциту лактофлори або при необхідності використання цих препаратів в комбінованій терапії з антибіотиками. Досвід останніх років показав, що застосування лактопрепаратів ефективно для лікування хворих з гострими вірусними (ротавірусний гастроентерит) та іншими кишковими інфекціями, замість призначення їм антибактеріальних препаратів. Останні, як правило, неефективні у цих хворих, а тільки посилюють явища дисбактеріозу кишечника, що ускладнює подальше їх лікування.

**Лактобактерин.** Препарат випускають в сухому вигляді у флаконах, ампулах, таблетках, свічках. Одна доза препарату містить не менше 1 млрд. живих лактобацил, препарат у флаконах містить 5 доз, в ампулах 3-5 доз, свічках - 1 дозу.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Лактобактерин. сухий і в таблетках, призначений для лікування дітей (таблетки призначають дітям з 3-річного віку) і дорослих, які хворіють на хронічний коліт різної етіології. Препарат застосовують у комплексному лікуванні хворих неспецифічним виразковим колітом, соматичними захворюваннями, ускладненими дисбактеріозами. Для хворих, що перенесли гострі кишкові інфекції, при наявності дисфункцій кишечника або виділенні

патогенної (умовнопатогенної) мікрофлори, лактобактерин призначається для швидкого відновлення рН в кишечнику. Лактобактерин у свічках можна призначати жінкам з явищами вагінозу у разі відсутності грибків роду *Candida*.

**Ацилакт.** Препарат являє собою мікробну масу живих *L. acidophilus* (штами 100АШ, НК1, КЗШ24), ліофільно висушених в захисному середовищі. Одна доза містить не менше 10<sup>8</sup> живих лактобацил. Ацилакт у флаконах містить 5 доз, в таблетці і в свічці - по 1 дозі. Препарат чинить коригуючу дію при порушеннях нормальної мікрофлори ротової порожнини, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Ацилакт, сухий і в таблетках, рекомендують дітям і дорослим при ГКІ встановленої, в тому числі ротавірусної, і не встановленої етіології. У важких випадках можливе його суміщення з хіміо- та антибіотикотерапією через високу резистентність до них використовуваних штамів. Ацилакт призначають при затяжних і хронічних колітах та ентероколітах інфекційної і неінфекційної етіології, що супроводжуються дисбактеріозом, при середньоважкій і легкій формах неспецифічного коліту у дорослих.

**Лінекс** - виготовлений на основі *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* та *Enterococcus faecium*, ліофільно висушених і розфасованих в капсули. В одній капсулі міститься не менше 1,2 x 10<sup>7</sup> живих м.к. кожного штаму.

### ***Механізм дії***

Терапевтичний ефект пов'язаний з продукцією бактеріями молочної, оцтової та пропіонової кислот. Створюване кисле середовище є несприятливим для розвитку патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Лінекс застосовується при гострих кишкових інфекціях вірусної і бактеріальної природи, хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, що протікають з явищами дисбактеріозу кишечника.

**Гастрофарм.** Активним компонентом препарату є висушені життєздатні лактобактерії (штам *L.bulgaricus* LB-51) і біологічно активні субстанції. Випускається в таблетках.

#### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Препарат призначений для лікування гострих і хронічних гастритів, що протікають з явищами дисбактеріозу кишечника, при підвищеній кислотності шлункового соку, виразковій хворобі шлунка і 12-палої кишки у дітей з 3-річного віку і дорослих.

**Колібактерин.** В одній дозі препарату міститься не менше 1010 живих клітин *E.coli* M-17, ліфілізованих в середовищі культивування.

#### ***Механізм дії***

Лікувальна дія зумовлена антагоністичною активністю кишкової палички щодо патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів, включаючи шигели, сальмонели, протей та ін. Однак застосування його різко звужене через низькі органолептичні властивості.

**Біфікол.** Являє собою ліофільно висушену в середовищі культивування мікробну масу живих антагоністично активних штамів біфідобактерій (*B.bifidum* 1) і кишкової палички (*E.coli* M-17). Препарат випускають у флаконах або ампулах (5 доз). Одна доза містить не менше 108 живих м/о кожного штаму.

#### ***Механізм дії***

Терапевтичний ефект біфіколу визначають живі біфідобактерії і кишкові палички. За механізмом дії є багатофакторним лікувальним засобом; має антагоністичну активність відносно широкого спектру патогенних та умовнопатогенних мікроорганізмів, включаючи шигели, сальмонели, протей, а також коригуючий вплив на порушений мікробіоценоз; стимулює місцеві репаративні процеси в кишечнику; сприяє поліпшенню травлення й обміну речовин; стимулює природні чинники захисту.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Препарат у флаконах (ампулах) застосовують для хворих дітей з 6-місячного віку і дорослих. Біфікол застосовується для лікування хворих на хронічний коліт різної етіології, реконвалесцентів гострих кишкових інфекцій при наявності дисфункцій кишечника, що протікають на тлі дисбактеріозу.

### **ПРЕПАРАТИ З АПАТОГЕННИХ ПРЕДСТАВНИКІВ ІНШИХ ТАКСОНОМІЧНИХ ГРУП І МІКРОБНИХ МЕТАБОЛІТІВ**

До цієї групи відносяться препарати з транзитної мікрофлори представників родів *Bacillus* і *Saccharomyces*. Зі спороутворюючих бацил готують препарати бактисубтил, споробактерин, бактиспорин і біоспорин, на основі *S.boulardii* - ентерол.

**Препарати з представників роду *Bacillus*.** Лікувальна дія спорових препаратів зумовлена їх вираженими антагоністичними властивостями проти широкого спектру патогенних та умовнопатогенних бактерій, у тому числі протею, стафілококів і грибів роду *Candida*. Ці препарати містять комплекс ферментів, які стимулюють травлення і сприяють кращому засвоєнню і всмоктуванню нутрієнтів, мають протеолітичну і фібринолітичну дію, чим сприяють очищенню запальних осередків від некротичних тканин.

**Ентерол.** Дріжджові грибки *S. boulardii* активні щодо *Clostridium difficile* і рекомендовані для профілактики і лікування антибіотико-індукованих діарей, амебної дизентерії та різних дисфункцій шлунково-кишкового тракту.

### **ПРЕБІОТИКИ**

Пребіотики - це препарати немікробного походження, здатні надавати позитивний ефект на організм хазяїна через селективну стимуляцію росту або посилення метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника. У цю групу входять препарати, які відносяться до різних фармакотерапевтичних



груп, але мають загальну властивість - стимулювати ріст і розвиток нормальної мікрофлори кишечника.

**Лактулоза** (дуфалак). Велику групу пребіотиків натурального або штучного походження складають олігоцукри з вуглеводним ланцюгом 2-10 вуглеводних залишків.

### ***Фармакокінетика***

Олігоцукри не перетравлюються і не всмоктуються в тонкій кишці, тому в щітковій каймі немає ферментів для їх розщеплення. У незмінному вигляді вони надходять у товсту кишку, де піддаються бактеріальній ферментації.

### ***Фармакодинаміка***

Лактулоза реалізує свою дію тільки у товстій кишці, де, за даними деяких дослідників, служить джерелом енергії і поживним субстратом, головним чином для біфідо- і лактобактерій. Зростання зазначених бактерій, на тлі оптимального для їхнього розвитку рН-вмісту товстої кишки, приводить до збільшення їх біомаси і, відповідно, обсягу кишкового вмісту. Кінцевими продуктами метаболізму лактулози є молочна, мурашина і летючі жирні кислоти (оцтова, масляна, пропіонова). Останні серед інших біологічних ефектів (гіпохолестеринемічний, гіполіпідемічний, антипроліферативний) мають осмотичну дію і відповідний послаблюючий ефект.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Таким чином, лактулоза поєднує в собі властивості пребіотика і м'якого осмотичного проносного. Ці унікальні особливості з успіхом можуть використовуватися при закрепах різного генезу, які супроводжуються порушеннями мікрофлори кишечника. Застосування лактулози і її аналогів може поєднуватися з прийомом антибіотиків (з приводу інших захворювань); в цьому випадку препарат служить засобом профілактики.

**Кальцію пантотенат** - бере участь у процесах ацетилювання та окислення в клітинах, вуглеводному і жировому обмінах, синтезі ацетилхоліну, стимулює утворення кортикостероїдів в корі надниркових залоз. Утилізується біфідобактеріями і сприяє збільшенню їх біомаси.

**ПАМБК** - пара-аміно-метил-бензойна кислота (аналог амбен), має інгібуючу дію протеолітичних ферментів умовнопатогенних бактерій і грибів і стимулює ріст і розмноження біфідо- і лактофлори і повноцінних кишкових паличок.

**Лізоцим** - сприяє нормалізації порушеної мікрофлори. Найбільш активний відносно грампозитивних патогенних та умовнопатогенних бактерій. Лізоцим має біфідогенну, імуномодулюючу, протизапальну дію, стимулює метаболічні і репаративні процеси та еритропоез, покращує травлення, підвищує протиінфекційну й антитоксичну резистентність організму, чинить антибактеріальну дію і виявляє синергізм з багатьма антибіотиками.

### **СИНБІОТИКИ**

Синбіотики - це препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків і пребіотиків. Часто це біологічно активні добавки, що входять до складу функціонального харчування, збагачені одним або кількома штамми представників родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [1-12,14]. Біфідобак включає комплекс з біфідобактерій і лактобацил; біфідумбактерин-мульти 1,2,3, біфістим 1,2,3 містять набір різних видів біфідобактерій (*B.bifidum*, *B.longum*, *B.adolescentis*), найбільш характерних для певного віку дитини, підлітка і дорослих осіб; ламінолакт містить амінокислоти, пектини, морську капусту й ентерококи.

**Полібактерин** - ліофільно висушена мікробна маса із 7 значущих штамів живих біфідобактерій і лактобацил в середовищі культивування (інуліну та яблучного пектину).

#### ***Механізм дії***

Інулін являє собою харчові волокна вуглеводної природи, утворені, найчастіше, з 30-36 молекул фруктози. Інулін міститься у більш ніж 36 000 рослин, зазвичай у коренях, і є резервним джерелом енергії, що забезпечує проростання і розвиток рослин. У значних кількостях міститься в артишоках, спаржі, топінамбурі, кульбабі, цибулі, часнику, цикорії. Здатність інуліну збільшувати число біфідобактерій і лактобацил переконливо доведена в багатьох дослідженнях. Інулін у вигляді концентрату (з топінамбура, кореня

кульбаби, цикорію та інших рослин), крім стимулювання росту біфідобактерій і лактобацил, підвищує всмоктування Ca (+21%) і Mg (+19%) в тонкому кишечнику, знижує ризик розвитку цукрового діабету, атеросклерозу, має антиканцерогенні властивості. Інулін та інші коротколанцюгові вуглеводні харчові волокна не засвоюються нашим організмом. Вони повністю "з'їдаються" в товстому кишечнику позитивною флорою - біфідобактеріями і лактобацилами. Дія пектину ґрунтується на закисленні просвіту кишечника, що має блокуючий вплив на фізіологічні процеси всмоктування - екскреції, будучи наслідком припинення діареї та ослаблення токсичного синдрому.

### ***Механізм дії***

Призначається в комплексній терапії захворювань порожнини рота, шлунково-кишкового тракту, жіночих геніталій, які супроводжуються порушеннями нормальної мікрофлори, як загальнозміцнюючий засіб при тривалих курсах антибіотико- і хіміотерапії, рентгенівському і радіаційному опроміненні. Препарат призначають дітям від 3 років і дорослим.

З метою вибіркового впливу на умовнопатогенну флору застосовують фаги:

- колі-протейний бактеріофаг (активний відносно найбільш поширених сероварів ентеропатогенних ешерихій, протеїв);
- синьогнійний бактеріофаг;
- стафілококовий бактеріофаг (активний проти золотистого та епідермального стафілококів);
- полівалентний очищений бактеріофаг (проти клебсієли);
- піобактеріофаг комбінований рідкий (активний проти клебсієл, синьогнійної і кишкової паличок, протей, стафілокока, стрептокока);
- піобактеріофаг полівалентний, очищений від бактеріальних метаболітів (активний проти стафілококів, стрептококів, клебсієл, синьогнійної і кишкової паличок, протей);
- інтести-бактеріофаг рідкий.

Бактеріофаги призначають з урахуванням чутливості до них відповідних мікроорганізмів, тому заздалегідь слід провести бактеріологічне дослідження калових мас хворого. Недоліком такого способу лікування є відстрочення призначення препаратів (в середньому на 4-5 днів) у зв'язку з необхідністю проведення мікробіологічної діагностики. До завершення бактеріологічного дослідження можна призначити інтести-бактеріофаг рідкий, тому що до складу препарату входить широкий спектр фагів.

Антибіотики застосовують тільки у разі декомпенсованого дисбактеріозу. Лікування антибактеріальними препаратами повинне бути короткочасним - 5-7 днів, з урахуванням виду умовного патогену, переважаючого в біоценозі, і його індивідуальної чутливості.

#### ***Особливості застосування пробіотиків:***

- у корекції дисбактеріозу кишечника перевага надається біфідопрепаратам, тому що біфідобактерії є основною мікрофлорою товстої кишки;

- недостатність кишкової палички або лактобактерій в бактеріологічному аналізі фекалій на дисбактеріоз не повинен служити обов'язковим показанням до призначення лакто- чи колімістких пробіотиків; біфідопрепарати мають властивість відновлювати дані ланки мікробіоценозу;

- монокомпонентні пробіотики використовуються переважно для профілактики або при легких формах дисбактеріозів (ступінь I) і кишкових інфекцій;

- перевага в корекції субкомпенсованого та декомпенсованого дисбактеріозу кишечника (ступінь II-III/IV) на сьогоднішній день надається монокомпонентним сорбованим, полікомпонентним, комбінованим препаратам;

- при інфекційних ентероколітах і колітах середньотяжкої та тяжкої форм, гемоколітах, НВК, у хірургічних і реанімаційних хворих показане призначення пробіотика пробіфор, який має властивість припиняти діарею, здатність до детоксикації і відновлення слизової оболонки кишечника. Альтернативою при виражених інфекційних та антибіотикоасоційованих діареях може служити

модифікований прийом біфідумбактерину форте у великих дозах, ентеролу спільно з біфілізом;

- призначення пробіотиків при антибактеріальній терапії раціональне у ранні терміни - не пізніше 4-5 дня лікування, навіть при продовженні курсу антибіотиків;

- лактомісткі пробіотики (аципол, ацилакт, лінекс, біобактон, лактобактерин, гастрофарм і т.п.) призначаються при захворюваннях проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту у зв'язку з недостатністю лактобацил в цих відділах при їх патології. Їх застосовують спільно з біфідопрепаратами. Останні краще захищають слизову кишечника і пригнічують патогенні та умовнопатогенні мікроорганізми в товстій кишці, де зосереджена їх основна кількість;

- коліпрепарати (колібактерин, біфікол, біофлор) призначаються строго за показаннями, застосовуються переважно у дорослих, у дітей використовуються з обережністю. Показанням служить стійкий дефіцит кишкової палички у хворого з імунною недостатністю, затяжний перебіг інфекційного коліту. Відносним протипоказанням до призначення колімістких препаратів є наявність кишкової палички в аналізах;

- багато біфідо-, лакто- і коліпробіотиків добре поєднуються один з одним, тому мають симбіотичну дію. Виправдана дієтотерапія пробіотичними кисломолочними продуктами при прийомі пробіотиків у зв'язку з посиленням їх коригуючого ефекту;

- метаболічні пробіотики (хілак-форте), лактомісткі пробіотики з вираженою ферментативною активністю (ацилакт, аципол, біобактон) мало сумісні один з одним через сильне закислення хімусу і фекалій у кишечнику і погану переносимість такого лікування. Також ці препарати не завжди добре поєднуються з проведенням ферментотерапії, а хілак-форте не дається з молоком.

## ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЮ

Багато захворювань ШКТ супроводжується больовим синдромом. Лікування, спрямоване на усунення причин або механізмів розвитку основного захворювання (етіотропна або патогенетична терапія), як правило, приводить до припинення болю.

### **Типи абдомінального болю:**

- вісцеральний біль - обумовлений спазмом чи розтяганням порожнистих органів. зазвичай такий біль тупий або переймоподібний, без чіткої локалізації;

- парієтальний (соматичний) біль - виникає через подразнення парієтальної очеревини і більш чітко локалізується (відповідно до анатомічного положення органу); для нього властива іррадіація;

- біль, що іррадіює (відображений) - локалізується в різних зонах, віддалених від патологічного вогнища. Передається на ділянки поверхні тіла, які мають загальну корінцеву іннервацію з ураженим органом черевної порожнини. Варіанти больових відчуттів: гіпералгезія (біль, який формується при підпороговому рівні подразнення больових рецепторів); аллодінія (біль, який формується стимулами в корі, не впливаючи на больові рецептори);

Функціональний абдомінальний біль за природою - це вісцеральний біль, що супроводжується спазмом і порушенням рухової функції ШКТ. Спазм гладкої мускулатури - універсальний патологічний еквівалент абдомінального болю, лежить в основі функціональних порушень ШКТ. Виходячи з цього, слід визнати, що спазмолітики можуть служити етіотропною терапією при функціональному болі і симптоматичною терапією, якщо спазм супроводжує основне захворювання, але не грає ролі в патогенезі.

**Характеристика вісцерального і соматичного абдомінального болю**

Ознаки	Тип болю			
	Вісцеральний			Соматичний
	Гіпертонічна (спастична) гіперкінетична дискінезія порожнистого органу	Гіпотонічна дискінезія порожнього органу	Розтягнення капсули, брижі органу	
Характер	Гострий/тупий, нападopodobний, пекучий	Тиснучий, тупий, монотонний	Гострий, колючий, тягнучий, свердлючий, ріжучий, кинджальний	Гострий інтенсивний
Локалізація	Розлита, невизначена, частіше по серединній лінії	Розлита, невизначена, частіше по серединній лінії	Розлита, але може відповідати ураженому органу	Точкова, в місці ураженого органу
Тривалість	Від хвилини до місяців	Від тижня до місяців	Від тижня до місяців	Постійний
Ритмічність (зв'язок із прийомом їжі, часом доби, актом дефекації та ін.)	Характерна (ритм може бути правильним і неправильним)	Не виразна	Посилюється при фізичних навантаженнях, в певних положеннях тіла, в нічні години	Відсутня
Іррадіація	Виникає при інтенсивному характері і відповідає ураженому органу	Відсутня	Характерна і відповідає ураженому органу	Присутня у більшості випадків
Болісність при пальпації	У місці локалізації болю	У місці локалізації болю	У місці локалізації хворого органу	У місці локалізації хворого органу
Фармакотерапія	Ефективні спазмолітичні препарати	Ефективні прокінетики	Ефективні анальгетики (можливе поєднання з міотропними спазмолітиками)	Неефективна і протипоказана
Клінічні приклади	Неускладнена ВХ, СПК, жовчна коліка	Гастро-дуоденостаз, гіпомоторна дискінезія жовчного міхура	Гострий панкреатит, ураження л/вузлів, гострий гепатит, пухлини органів черевної порожнини	Перфоративні і пенетруючі виразки, перитоніт, корінцевий біль

**Етіологія абдомінального болю**

Інтраабдомінальні причини	
Запалення певних органів	Апендицит, холецистит, пептичні виразки, дивертикуліт, гастрит, ентерит, панкреатит, коліт виразковий або інфекційний, пієлонефрит, гепатит, ендометрит, лімфаденіт та ін.
Функціональні захворювання ШКТ	СПК, функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді, функціональна диспепсія, функціональний абдомінальний біль та ін.
Генералізований перитоніт	Первинний (бактеріальний і небактеріальний), перфорація порожнистого органу, позаматкова вагітність
Обструкція порожнистого органу	Інтерстиціальна, біліарна, сечовивідних шляхів, маткова
Ішемічні порушення	Мезентеріальна ішемія, інфаркт кишечника, селезінки, печінки, перекрут органів (жовчного міхура, яєчок і ін.)
Інші	Ретроперитонеальні пухлини, істерія, синдром Мюнхгаузена, відміна наркотиків
Екстраабдомінальні причини	
Захворювання ОГП	Пневмонія, ішемія міокарда, захворювання стравоходу
Неврогенні	Herpes zoster, захворювання хребта, сифіліс
Метаболічні порушення	Цукровий діабет, порфірія та ін.

Примітка: частота захворювань у рубриках розташована у зворотньому порядку

Призначення спазмолітиків не супроводжується безпосереднім втручанням в механізми больової чутливості і не утруднює діагностику хірургічної патології.

Досить часто больовий синдром зустрічається при гіперацидних станах. ЛЗ вибору в таких випадках є засоби, які знижують кислотність шлункового вмісту. З них найшвидшу дію мають антацидні ЛЗ. Препарати солей металів, які вживаються при виразкових ураженнях шлунка і дванадцятипалої кишки, а також інші в'язучі, обволікаючі й адсорбуючі ЛЗ захищають нервові закінчення від дії подразнюючих чинників.

При деяких захворюваннях, що супроводжуються болем, етіотропне чи



патогенетичне лікування утруднене або відсутнє. У таких випадках виникає необхідність в додатковому (симптоматичному) призначенні спеціальних ЛЗ для зменшення болю. Перелік ЛЗ для симптоматичного лікування абдомінального болю достатньо широкий. Він включає в себе місцеві анестетики, НПЗЗ і наркотичні анальгетики. У ряді випадків їх дію можна посилити за допомогою засобів ад'ювантної терапії, які включають в себе психотропні і седативні ЛЗ.

Дія симптоматичних знеболювальних спрямована на

- пригнічення нервової передачі болю (антиноцицептивна дія);
- корекцію емоційного компонента сприйняття болю.

**Місцеві анестетики** викликають зниження больової чутливості нервових закінчень.

Певну знеболюючу дію проявляють ЛЗ, які впливають на периферичні серотонінові рецептори: антагоніст 5HT<sub>3</sub> (рецептори 5-гідрокситриптаміну III типу) — алосетрон, агоніст 5HT<sub>4</sub> (рецептори 5-гідрокситриптаміну IV типу)— тегасерод.

Припускається, що ці ЛЗ мають антиноцицептивний ефект, знижуючи поріг чутливості при розтягуванні кишечника.

Помірно виражені соматичні болі, що виникають при подразненні очеревини, розтягуванні капсули печінки при її метастатичному ураженні або запаленні, піддаються дії НПЗЗ. Вони виконують провідну роль в полегшенні ноцицептивного болю, пов'язаного з пошкодженням тканин або запаленням. Ці ЛЗ мають знеболюючу дію, пригнічуючи утворення прозапальних простагландинів у периферичних тканинах. НПЗЗ мають пряму дію на спинальному рівні, блокуючи надмірну чутливість до болю, викликану активацією спінальних рецепторів глутамату і субстанції Р.

Місце дії **парацетамолу** обмежується тільки ЦНС (гіпоталамус), у зв'язку з чим він має тільки анальгетичний і жарознижуючий ефекти і не має багатьох побічних ефектів основних НПЗЗ, характерних для блокади ЦОГ периферичних тканин. Лікування помірно вираженого болю часто рекомендують починати з

прийому парацетамолу як найбезпечнішого анальгетика. Додавання парацетамолу до наркотичних анальгетиків при лікуванні сильнішого болю дозволяє зменшити дозу опіоїдів.

Для лікування сильного болю застосовуються **наркотичні анальгетики**. Вони діють на всі типи болю, зменшуючи його сенсорний та емоційний компоненти. Наркотичні анальгетики взаємодіють з одним або декількома підтипами опіоїдних рецепторів на супраспинальному, спинальному і периферичному рівнях, викликаючи анальгезію і безліч інших ефектів. Основним ефектом, що обмежує застосування наркотичних анальгетиків, є розвиток залежності від них. Цей ефект практично відсутній у **трамадолу** — наркотичного анальгетика, який поєднує в своєму механізмі дії слабку стимуляцію опіоїдних рецепторів з норадренергічною і серотонінергічною блокадою передачі больової чутливості. Завдяки цій особливості даний ЛЗ призначається достатньо широко для лікування помірною і сильною болем.

Як ад'ювантні (допоміжні) використовуються ЛЗ, у яких анальгезія не є основною дією, але вони можуть доповнити дію анальгетиків, роблячи її ефективнішою. До них відносяться **антидепресанти** трициклічної структури (амітриптилін, іміпрамін та ін.), антидепресанти, що блокують зворотне захоплення серотоніну (флуоксетин, пароксетин та ін.), **транквілізатори** - похідні бензодіазепіну (діазепам, хлордіазепоксид, оксазепам, клонозепам, мідазолам та ін.) Призначення допоміжних ЛЗ дозволяє знизити дозу наркотичних анальгетиків без зменшення протибольової дії, тим самим скоротити побічні ефекти опіоїдів. Деякі допоміжні ЛЗ мають власні анальгетичні властивості. Крім цього, вони усувають симптоми, що загострюють сприйняття болю і таким чином знижують потребу в анальгетиках.

Антидепресанти ефективні при деяких видах невропатичного болю, що виникає при пошкодженні нервових структур, наприклад, при проростанні їх пухлиною. Антидепресанти полегшують біль незалежно від впливу на настрій, зокрема, гальмуючи передачу больового імпульсу за рахунок збільшення вмісту

норадреналіну і серотоніну в синапсі. Вибір ЛЗ проводиться з урахуванням супутніх захворювань пацієнта і спектра побічних ефектів антидепресантів. Дози цих ЛЗ, використовувані в лікуванні невропатичного болю, значно менші, ніж для лікування депресії. Для досягнення потрібного ефекту потрібно не менше двох тижнів. Антидепресанти викликають позитивний ефект і при синдромі подразненого кишечника.

Транквілізатори бензодіазепінового ряду не мають власної знеболюючої дії, але пригнічують нейрональну активність мозку, потенціюючи дію ГАМК — гальмівного медіатора ЦНС. Ці ЛЗ зменшують симптоми тривоги, розслабляють скелетні м'язи і мають снодійний ефект.

### ***Ступінчастий підхід до призначення знеболюючих і спазмолітичних ЛЗ***

Больовий синдром у пацієнтів з гастроентерологічною патологією потребує ретельної оцінки. Призначення знеболюючих ЛЗ до уточнення характеру патологічного процесу в органах черевної порожнини може «приховувати» симптоматику і тому протипоказане.

***ЛЗ першого ступеня*** призначаються при болях помірної і середньої інтенсивності, в основі яких лежить спазм гладкої мускулатури ШКТ. Це ЛЗ, які приводять до зниження збудження рецепторів порожнистих органів ШКТ (симпатолітики), а також такі, що зменшують дію подразнюючих чинників на нервові закінчення (антациди, в'язучі, обволікаючі, адсорбуючі і місцеві анестетики).

***ЛЗ другого ступеня*** призначаються при тривалому болю і такому, що підсилюється. До них відносять ЛЗ, які впливають на серотонінові рецептори, НПЗЗ, трамадол і психотропні ЛЗ.

***ЛЗ третього ступеня*** призначаються при надзвичайно сильному, резистентному до вищеперерахованих засобів, болю. До них відносять психотропні ЛЗ і наркотичні анальгетики.

На другому і третьому ступені звичайно використовуються комбінації ЛЗ:

- комбінація спазмолітиків;
- комбінація спазмолітиків й анальгетиків;

- комбінація спазмолітиків, анальгетиків і психотропних ЛЗ.

Практично відсутні результати рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які дозволяють доказово обґрунтувати вибір конкретного знеболюючого ЛЗ при захворюваннях органів травлення. Рекомендації застосування того або іншого ЛЗ ґрунтуються на думці клініцистів, даних окремих повідомлень і результатах обмежених досліджень.

### **НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ**

Фармакологічна група НПЗЗ включає широкий перелік ЛЗ, які широко використовуються в терапевтичній практиці як протизапальні, а також анальгетичні і жарознижуючі.

Група НПЗЗ гетерогенна за ступенем вираженості основних фармакологічних ефектів, тому в клінічній практиці широко використовується класифікація, яка підрозділяє НПЗЗ на

- ЛЗ з анальгетичним і слабо вираженим протизапальним ефектом (парацетамол, метамізол, ацетилсаліцилова кислота в дозі до 4 г/доб.);
- ЛЗ з анальгетичною і помірно вираженою протизапальною дією (похідні пропіонової і фенамової кислот);
- ЛЗ з анальгетичною і вираженою протизапальною властивістю (ацетилсаліцилова кислота в добовій дозі 4 г і більше, піразолони, похідні оцтової кислоти, оксиками та ін.). При лікуванні больового синдрому найбільш широко використовуються ЛЗ з переважаючим анальгетичним ефектом.

Певне клінічне значення має і класифікація НПЗЗ за ступенем селективності відносно різних форм циклооксигенази.

Виділяють ЛЗ:

- з вираженою селективністю відносно ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, кетопрофен, піроксикам, суліндак);
- з переважним впливом на ЦОГ-1 (диклофенак, ібупрофен, напроксен та ін.);
- із збалансованим ефектом відносно інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (лорноксикам);

- з помірно вираженою селективністю відносно ЦОГ-2 (етодолак, мелоксикам, німесулід, набуметон);

- з вираженою селективністю відносно ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

У клінічних дослідженнях показано, що з підвищенням ступеня селективності відносно інгібування ЦОГ-2 ризик гастропатії знижується.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

В основі механізму дії нестероїдних анальгетиків лежить пригнічення активності фермента ЦОГ, яке конвертує арахідонову кислоту в простагландини. Ці речовини виконують важливу роль у фізіологічних процесах. Будучи медіаторами запального процесу, вони підвищують чутливість ноцицепторів і таким чином беруть участь в механізмі сприйняття болю. Інші функції їх полягають в регуляції кровотоку в нирках, в шлунку і в кишечнику, виробленні секреції шлункового соку, соляної кислоти і пепсину.

Фермент ЦОГ має дві ізоформи — конституціональну (ЦОГ-1), міститься в нормальних умовах в кровоносних судинах, шлунку, нирках, та індуковану (ЦОГ-2), утворюється в тканинах при розвитку запального процесу. Інгібування ЦОГ-1 під впливом НПЗЗ супроводжується пригніченням синтезу простагландинів в слизовій оболонці шлунку, що заважає репаративним процесам в ній. Пригнічення ЦОГ-2 лежить в основі протизапального, знеболюючого і жарознижуючого ефектів. Рівень ЦОГ-2 в багатьох клітинах незначний, але може різко наростати на фоні запалення під впливом цитокінів, мітогенів й ендотоксинів, беручи участь в продукції простагландинів, а також в процесах запалення, мітогенезу і клітинної проліферації.

Разом з тим, в 90-і роки минулого століття було показано, що анальгетична і протизапальна активність НПЗЗ в більшості випадків корелює із здатністю даних ЛЗ пригнічувати синтез простагландинів. Активація Т-клітинної проліферації і синтезу ІЛ-2, пригнічення активації нейтрофілів і порушення їх адгезивних властивостей розглядаються як ефекти, безпосередньо не пов'язані з антипростагландиноюю активністю.

Розвиток анальгезії при використуванні НПЗЗ обумовлений

пригніченням ЦОГ як у периферичних тканинах, так і в ЦНС. Вони мають пряму дію на спинальному рівні, блокуючи надмірну чутливість до болю, викликану активацією спинальних рецепторів глутамата і субстанції Р. Це супроводжується зниженням периферичної гіперальгезії. На відміну від наркотичних анальгетиків, НПЗЗ, очевидно, не впливають на психічну складову реакції на біль. В цілому анальгетична дія більшості НПЗЗ виражена досить слабо і ЛЗ даного ряду найбільш ефективні при помірному болю соматичного, а не вісцерального походження.

### ***Фармакокінетика***

Залежно від тривалості дії, що визначається періодом напіввиведення, виділяють три групи НПЗЗ. До ЛЗ короткої дії ( $T_{1/2}$  — 2-8 год.) відносяться ібупрофен, кетопрофен, індометацин, фенпрофен, диклофенак, толметин, кеторолак. Середню тривалість дії ( $T_{1/2}$  — 10-20 год.) мають цефекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, напроксен, суліндак, дифлюнізал. Тривалою дією ( $T_{1/2}$  — 24 і більше годин) характеризуються оксиками, набуметон, фенілбутазон. Тривалість дії НПЗЗ визначає кратність їх прийому, а збереження терапевтичного ефекту залежить також і від часу, необхідного для досягнення стабільних (рівноважних) концентрацій в плазмі крові (дорівнює приблизно 3-5 періодам напіввиведення). Разом з тим відомо, що в тканинах і сироватці крові кінетичні параметри НПЗЗ неоднакові і не завжди корелюють один з одним.

Більшість ЛЗ після всмоктування утворює стійкий зв'язок з білком. Метаболізм їх відбувається, головним чином, в печінці, за винятком ацетилсаліцилової кислоти і метамізолу, які зазнають гідролізу вже в стінці кишечника. Екскреція більшості НПЗЗ здійснюється нирками в незміненому вигляді або у вигляді метаболітів. Деякі ЛЗ (диклофенак, піроксикам, мелоксикам, мефенамова кислота) виводяться також через ШКТ.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

НПЗЗ широко використовуються як основний елемент першого ступеня програми лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих. При цьому можливе застосування як пероральних, так і парентеральних форм.

На пізніших стадіях пухлинного процесу НПЗЗ можуть застосовуватися в комбінації з наркотичними анальгетиками.

НПЗЗ здатні пригнічувати біль як слабкої, так і помірної інтенсивності. При цьому їх максимальна ефективність набагато нижча, ніж у опіоїдів, але до них не розвивається звикання, на відміну від наркотичних анальгетиків.

Серед представників групи НПЗЗ як анальгетик найбільш широко використовується *парацетамол*, який можна порівняти за вираженістю знеболюючої дії з аспірином, але у вживаних в звичній клінічній практиці дозуваннях не проявляє виражених протизапальних властивостей. Це пояснюється здатністю ЛЗ пригнічувати в терапевтичних дозах головним чином простагландинсинтетазу в гіпоталамусі, слабо впливаючи при цьому на периферичний фермент. Завдяки переважно центральній дії, парацетамол не викликає шлунково-кишкових, гематологічних і ниркових ускладнень, не сприяє розвитку синдрому Рея (на відміну від АСК), добре переноситься хворими на бронхіальну астму і тому є альтернативою іншим НПЗЗ.

Всі НПЗЗ мають приблизно однакову знеболюючу дію. Вибір повинен бути зроблений на користь найбезпечнішого ЛЗ з найкращою переносимістю. Підбір НПЗЗ здійснюється емпірично методом послідовного призначення ЛЗ різних хімічних груп, оскільки на одні ЛЗ організм хворого може відповідати краще, ніж на інші. Анальгетична активність НПЗЗ в середньому прямо пропорційна величині разової і добової дози. Знеболюючий ефект розвивається через 1-2, у деяких ЛЗ — через 2-4 години і наростає при регулярному прийомі протягом 2-4 тижнів. Призначення пацієнту одночасно двох різних НПЗЗ визнається нераціональним, оскільки в подібних ситуаціях посилення терапевтичних ефектів досягається рідко, а ризик розвитку побічних реакцій, перш за все шлунково-кишкових, значно зростає.

Деякі НПЗЗ (напроксен, кетопрофен, саліциламід та ін.) можуть використовуватися як елемент місцевої терапії при запальних процесах товстої кишки (при проктосигмоїдитах, сфінктеритах, геморої, тріщинах прямої кишки)

у вигляді супозиторіїв, гелів, мазей.

### ***Побічні ефекти***

Значна частина побічних ефектів, що викликаються НПЗЗ, напряду пов'язана з їх механізмом дії, а саме — здатністю пригнічувати синтез простагландинів. Це такі небажані ефекти як НПЗЗ-гастропатія, зниження ниркового кровотоку і затримка рідини, збільшення часу кровотечі, пролонгація гістації і спонтанних пологів, зарощування артеріальної протоки, бронхоспазм.

Інші побічні ефекти НПЗЗ більшою мірою залежать від особливостей хімічної структури і проявляються в гастротоксичності, нефротоксичності, гепатотоксичності, гематотоксичності, нейротоксичності (табл. 14.1). Проте найчастіше побічні реакції виникають з боку ШКТ. У 30-40% хворих, одержуючих НПЗЗ, спостерігаються диспепсичні порушення, у 10-20% розвивається виразка шлунка, у 2-5% - кровотеча і перфорація виразки. За даними деяких досліджень (Merskey H., 1997), близько 2% пацієнтів зберігають протягом 5 років після лікування НПЗЗ ризик розвитку пептичної виразки.

Термін "НПЗЗ-гастропатія" запропонований для позначення ендоскопічно видимих пошкоджень слизової оболонки переважно антрального відділу шлунка (геморагії, ерозії і виразки), що розвиваються на фоні тривалої терапії НПЗЗ. Важкими ускладненням НПЗЗ-гастропатії можуть стати виразкові кровотечі та перфорації.

Таблиця 14.2

### ***Побічні ефекти, що виникають під час прийому НПЗЗ***

Побічні ефекти	Часті	Рідкісні
Шлунково-кишкові	Печія, тяжкість і біль в епігастрії, диспепсія, нудота, блювання	НПЗЗ-гастропатія
Гематологічні		Агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична і гіпохромна анемія, панцитопенія
Ниркові	Затримка рідини в організмі, підвищення АТ, посилення набряків	Інтерстіальний нефрит, некроз ниркових сосочків, гостра ниркова



		недостатність, ХНН
Неврологічні	Головний біль, запаморочення (частіше обумовлені індометацином), туговухість, порушення зору	Асептичний менінгіт (ібупрофен, кетопрофен, флурбіпрофен, напроксен)
Психічні	Сонливість, депресія, загальмованість (частіше викликає індометацин)	Деперсоналізація, психічні порушення
Легеневі		Бронхоспазм, бронхіальна астма
Гепатотоксичність		Підвищення трансаміназ, гепатит
Шкірні алергічні	Кропив'янка, шкірне свербіння, шкірний висип	Мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, ексфолюативний дерматит
Інші		Анемія, посилення бронхоспазму, кровотеча різної локалізації (частіше за все АСК), затримка спонтанних пологів, зарощення артеріального протоку, безпліддя у жінок, стоматит, кардит, васкуліт, пневмоніт.

Разом з гастро- і дуоденопатіями та езофагопатіями, що розвиваються рідше, тривала терапія НПЗЗ може викликати появу безсимптомних ентеропатій з подальшим розвитком залізодефіцитної анемії і гіпоальбунемії.

Більшість відомих НПЗЗ інгібують як ЦОГ-2, так і ЦОГ-1, тобто є неселективними інгібіторами ЦОГ, що обумовлює наявність побічних ефектів при прийомі цих ЛЗ. Роботи останніх років дозволили синтезувати ЛЗ, які інгібують переважно ЦОГ-2 (т.з. селективні інгібітори ЦОГ-2), які мають значно менше число побічних ефектів. Це стосується не тільки гастроінтестинальних, але й деяких інших ускладнень (бронхоспазм, кровотечі, зниження ниркового кровотоку).

Іншим напрямом профілактики НПЗЗ-гастропатії є використання НПЗЗ в інших лікарських формах. Для швидкого отримання знеболюючого ефекту підійдуть розчини для парентерального введення, шипучі розчини для прийому всередину і супозиторії. При регулярному прийомі мінімальне пошкодження

ШКТ викликають пігулки, покриті оболонкою, які розчиняються в тонкому кишечнику. Необхідно пам'ятати, що розвиток гастропатії обумовлений не тільки місцевою, але і системною дією НПЗЗ, якої неможливо повністю уникнути при будь-якому шляху введення.

Тривала терапія НПЗЗ, частіше при використанні індометацину, може супроводжуватися розвитком нефропатії, що проявляється інтерстиціальним нефритом, рідше — некрозом ниркових сосочків і ризиком виникнення симптомів уремії. В генезі вказаних явищ разом з чинником токсичного пошкодження виконує важливу роль ішемія нирок, викликана інгібуванням місцеводіючих простагландинів.

Застосування НПЗЗ може супроводжуватися мієлотоксичними ефектами, які найчастіше спостерігаються при прийомі метамізолу, фепразону, фенклофенаку, рідше — суліндаку, диклофенаку, піроксикаму. Застосування таких ЛЗ, як парацетамол (при передозуванні), індометацин, ацетилсаліцилова кислота, суліндак, піроксикам асоціюється з ризиком розвитку гепатотоксичності.

Хорошим профілем безпеки характеризується парацетамол, який в терапевтичних дозах викликає мінімальну кількість небажаних реакцій. У нього низький ризик пошкодження слизової оболонки шлунка, оскільки він має слабо виражений периферичний ефект.

### ***Протипоказання***

- загострення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки;
- аспіринова триада;
- порушення кровотворення;
- виражені порушення функцій нирок і печінки;
- гіперчутливість.

### ***Застереження***

***Вагітність.*** У другій половині вагітності застосування НПЗЗ не рекомендується у зв'язку з можливим передчасним закриттям артеріальної протоки у плода і розвитком стійкої легеневої гіпертензії. Крім того, є дані про збільшення тривалості пологів і підвищення крововтрати у жінок, що

одержували НПЗЗ в період вагітності, і про затримку росту новонароджених.

*Годування грудьми.* Застосування НПЗЗ у годуючих матерів небажане. За наявності показань, годуючим жінкам рекомендують використовувати пропіонові похідні (ібупрофен, флорбіпрофен) або похідні фенілоцтової кислоти (диклофенак), які мають короткий  $T_{1/2}$  та утворюють інертні метаболіти.

*Захворювання нирок.* Ризик гострої ниркової недостатності особливо високий у хворих з початковим порушенням функції нирок, при супутньому атеросклерозі судин і прийомі діуретиків.

*Порушення функції печінки.* Всі НПЗЗ (особливо диклофенак) можуть викликати транзиторне помірне збільшення печінкових ферментів, але важке ураження печінки спостерігається у край рідко.

Передозування парацетамола може викликати токсичне ураження печінки. Потенційно небезпечними вважаються дози вище 7,5-15 г за добу. Масивна продукція токсичного метаболіта може перевищити можливості його детоксикації глутатіоном печінки, призводячи до розвитку некрозу. Проте і менші дози можуть викликати токсичний ефект у людей з уже наявним дефіцитом глутатіону, що спостерігається при голодуванні, гострих захворюваннях печінки або зловживанні алкоголем. Засобами першої допомоги є ацетилцистеїн і метіонін.

Наявне захворювання печінки може значно понизити ефективність набуметону в результаті зменшення утворення його активного метаболіта в печінці.

*Застійна серцева недостатність.* Ризик декомпенсації кровообігу в осіб, що приймають НПЗЗ, в 10 разів вищий, ніж у осіб, що не приймають ці ЛЗ. Прийом НПЗЗ підвищує в два рази ризик госпіталізацій, пов'язаних із загостренням ЗСН (застійна серцева недостатність).

НПЗЗ, включаючи низькі дози АСК, знижують ефективність інгібіторів АПФ, діуретиків, сприяють збільшенню АТ і негативно впливають на загальне виживання пацієнтів із ЗСН.

НПЗЗ призводять до збільшення діастолічного АТ у хворих на артеріальну гіпертензію.

*Захворювання центральної нервової системи.* Не слід призначати індометацин, оскільки можливе загострення епілепсії, паркінсонізму, депресії й інших психічних порушень. Із застосуванням цього ЛЗ пов'язують розвиток важкого головного болю вранці.

### **Взаємодії**

Найважливіші, з клінічної точки зору, взаємодії НПЗЗ представлені в таблицях 14.2 і 14.3. Вживання нестероїдних анальгетиків хворими, які одержують непрямі антикоагулянти або похідні сульфонілсечовини, супроводжується потенціюванням ефектів цих ЛЗ. НПЗЗ також знижують ниркову екскрецію дигоксину, аміноглікозидів, метотрексату, препаратів літію.

НПЗЗ, підвищуючи активність непрямих антикоагулянтів, збільшують тим самим ризик шлунково-кишкових кровотеч і кровотеч іншої локалізації (табл. 14.3). Що стосується комбінації НПЗЗ й антигіпертензивних ЛЗ, то її використання погіршує контроль артеріальної гіпертензії. Єдиним класом антигіпертензивних ЛЗ, ефективність якого не знижується при його поєднанні з НПЗЗ, є антагоністи кальцію.

Таблиця 14.3

### **Фармакокінетична взаємодія НПЗЗ з іншими ЛЗ**

ЛЗ	НПЗЗ	Ефект	Рекомендації
Непрямі антикоагулянти	Всі, особливо аспірин	Витіснення із зв'язку з білками плазми, посилення антикоагулянтного ефекту	Уникати НПЗЗ, якщо можливо, або проводити строгий контроль
Пероральні гіпоглікемічні ЛЗ (похідні сульфонілсечовини)	Всі, особливо аспірин	Витіснення із зв'язку з білками плазми, посилення гіпоглікемічного ефекту	Уникати НПЗЗ, якщо можливо, або проводити строгий контроль
Дигоксин	Всі	Гальмування ниркової екскреції дигоксину при порушенні функції нирок (особливо у дітей молодшого віку і літніх людей), підвищення його концентрації в крові, збільшення токсичності	Уникати НПЗЗ, якщо можливо, або строго контролювати кліренс креатиніну і концентрацію дигоксину в крові

		При нормальній функції нирок взаємодія менш вірогідна	
Антибіотики-аміноглікозиди	Всі	Гальмування ниркової екскреції аміноглікозидів, підвищення їх концентрації в крові	Строгий контроль концентрації аміноглікозидів в крові
Метотрексат (високі дози)	Всі	Гальмування ниркової екскреції метотрексата, підвищення його концентрації в крові і токсичності (взаємодія з "ревматологічною" дозою метотрексата не виявляється)	Одночасне призначення протипоказане. Допустиме використання НПЗЗ в проміжках між циклами хіміотерапії
Препарати літію	Всі (у меншій мірі — аспірин, суліндак)	Гальмування ниркової екскреції літію, підвищення його концентрації в крові і токсичності	Використовувати аспірин або суліндак, якщо необхідне призначення НПЗЗ. Строгий контроль концентрації літію в крові
Непрямі антикоагулянти	Всі	Збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч внаслідок пошкодження слизової і гальмування агрегації тромбоцитів	Уникати НПЗЗ, якщо це можливо
Антигіпертензивні ЛЗ Бета-блокатори Діуретики Інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент)	Найбільшою мірою — індометацин, фенілбутазон, найменшою — суліндак	Ослаблення гіпотензивної дії за рахунок гальмування синтезу ПГ в нирках (затримка натрію і води) і судинах (вазоконстрикція)	Використовувати суліндак і, при можливості, уникати інших НПЗЗ при артеріальній гіпертензії. Строгий контроль артеріального тиску. Може виникнути потреба посилення антигіпертензивної терапії
Діуретики	Найбільшою мірою — індометацин, фенілбутазон, найменшою — суліндак	Ослаблення діуретичної та натрійуретичної дії, погіршення стану при серцевій недостатності	Уникати НПЗЗ (окрім суліндака) при серцевій недостатності, строго контролювати стан пацієнта

Крім того, комбінація НПЗЗ з діуретичними ЛЗ може знижувати клубкову фільтрацію аж до розвитку ниркової недостатності. Особливо несприятливе в цьому плані сумісне застосування індометацину і триамтерену. При

одночасному застосуванні НПЗЗ і калійзберігаючих діуретиків підвищується ризик розвитку гіперкаліємії.

## РОЗДІЛ 15

### СПАЗМОЛІТИКИ

Спазмолітичні ЛЗ служать основним засобом для зняття вісцерального абдомінального болю. Розслаблення ГМК супроводжується зниженням тону стінки порожнистого органу і внутрішньопросвітного тиску. Спазмолітики не тільки знімають біль, але також сприяють відновленню пасажу вмісту і поліпшенню кровопостачання стінки органу. Призначення спазмолітиків не супроводжується безпосереднім втручанням в механізми больової чутливості і не утруднює діагностику гострої хірургічної патології.

Таблиця 15

#### Характеристика препаратів спазмолітичної дії

Фармакологічний клас	Препарати
<b>НЕЙРОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ</b>	
Неселективні М-холіноблокатори	а) природні (атропіну сульфат, платифілін, скополамін, гіосциамін, препарати беладони) б) синтетичні центральні (адифенін, апрофен, арпренал, циклозом) в) синтетичні периферичні (метоцинія йодид, пріфінія бромід, фубрагонія йодид, хлорозил)
Селективні М1-холіноблокатори	гіосцина бутилбромід, пірензепін
<b>МІОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ</b>	
Блокатори натрієвих каналів	мебеверин
Блокатори кальцієвих каналів	а) неселективні (ніфедипін); б) селективні для ШКТ (отіолонія бромід, пінаверія бромід)
Інгібітори фосфодіестерази	амінофілін, бенциклан, дротаверин, папаверин
Спазмолітики інших класів	нітрати, хлорпромазин, альверин

Спазмолітичний ефект пов'язаний із втручанням в механізми скорочення

ГМК.

Стан скоротливого апарату ГМК знаходиться в прямій залежності від концентрації іонів кальцію в цитоплазмі. Іони кальцію, взаємодіючи з цитоплазматичним кальцій-зв'язуючим білком кальмодуліном, активують кіназу легких ланцюгів міозину. Кіназа відщеплює фосфорний залишок від молекули аденозинтрифосфорної кислоти, пов'язаної з волокнами рухового білка міозину. Завдяки цьому, міозин набуває здатності до взаємодії з іншим руховим білком — актином. Між актином і міозином встановлюються "молекулярні" містки, завдяки яким актин і міозин "зсовуються" стосовно один до одного, що приводить до укорочення клітини.

Молекули цАМФ і цГМФ знижують вміст іонів кальцію в цитоплазмі і, тим самим, сприяють пониженню скоротливої активності клітини.

ЦАМФ і цГМФ утворюються з неактивних монофосфатів (АМФ і ГМФ). Фермент ФДЕ (фосфодиестераза) IV типу, що міститься переважно в ГМК ШКТ, каталізує зворотне перетворення цАМФ і цГМФ в АМФ і ГМФ відповідно.

Нервова регуляція скорочення ГМК складна. До нейромедіаторів, що викликають розслаблення ГМК, відносяться ВІП (вазоінтестинальний пептид), NO і норадреналін. ВІП стимулює в клітині продукцію цАМФ, NO — продукцію цГМФ. Норадреналін стимулює  $\alpha_1$ -адренорецептори, які функціонально пов'язані з депо  $\text{Ca}^{2+}$ , що знаходиться на клітинній мембрані і поповнюється з позаклітинного середовища. Стимуляція  $\alpha_1$ -адренорецепторів приводить до мобілізації  $\text{Ca}^{2+}$  з депо у внутрішньоклітинний простір і одночасно до відкриття  $\text{K}^+$ -каналів. Відтік  $\text{K}^+$  з клітини супроводжується гіперполяризацією і зниженням тонусу. До нейромедіаторів, що викликають скорочення ГМК, відносяться ацетилхолін (взаємодіючий з  $\text{M}_3$ -холінорецепторами) і тахикініни (субстанції P і K).

### **Нейротропні спазмолітики (M-холіноблокатори)**

#### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

Нейротропні спазмолітики — ЛЗ, які мають антихолінергічні властивості.



Вони конкурентно блокують М-холінорецептори ГМК та істотно знижують тонус і фазні скорочення ГМК порожнистих органів (тонус міометрія підвищується). У токсичних дозах М-холінолітики блокують також Н-холінорецептори у вегетативних гангліях і скелетній мускулатурі. Класичним представником М-холіноблокаторів є атропін. Активність платифіліну в 5-10 разів нижча, ніж атропіну. Проте у відповідних дозах платифілін не поступається за силою терапевтичним дозам останнього. Платифілін має також прямий міотропний спазмолітичний (папавериноподібний) ефект. Метацин, завдяки вираженій периферичній М-холінолітичній дії, сильніше за атропін розслабляє ГМК шлунково-кишкового тракту. Гіосцину бутилбромід має властивості  $M_1$ ,  $M_3$ -холіноблокатора частково вибіркової дії. На відміну від атропіну, скополамін в терапевтичних дозах діє і на центральні М-холінорецептори. Невелику Н-холінолітичну (гангліоблокуючу) дію можуть викликати платифілін, дифенін, апрофен, арпенал, фубромеган.

### ***Фармакокінетика***

Атропін і платифілін швидко і повно всмоктуються. Після перорального прийому атропіну максимальний ефект з'являється через 30 хв., після внутрішньовенного введення — через 2-4 хв. У крові він на 18% зв'язується з білками плазми. Гіосцину бутилбромід погано всмоктується з ШКТ і мало зв'язується з білками. У найбільшій концентрації він накопичується в ШКТ, жовчному міхурі і протоках, печінці і нирках. Пріфінію бромід абсорбується поволі, швидко виводиться з жовчю і сечею. Природні М-холіноблокатори і синтетичні М-холіноблокатори центральної дії добре проникають через ГЕБ і накопичуються в ЦНС, М-холіноблокатори периферичної дії — погано. Платифілін піддається гідролізу з утворенням платинецину і платинецинової кислоти. Препарати екскретуються в активній формі та у вигляді метаболітів з сечею і з жовчю. Атропін виводиться нирками на 50% (у незміненому вигляді).

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

М-холінолітичні ЛЗ мають достатньо сильний спазмолітичний ефект. Поєднання з антисекреторною дією визначає основну сферу застосування М-

холінолітиків — гострі запальні захворювання жовчовивідних шляхів і підшлункової залози. Важливо відзначити, що ступінь релаксації знаходиться в прямій залежності від попереднього тону парасимпатичної нервової системи.

### ***Показання***

Жовчна або кишкова коліки, панкреатит, пілороспазм, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, рентгенологічне дослідження ШКТ.

### ***Побічні ефекти***

При прийомі нейротропних спазмолітиків (М-холінолітиків) нерідко спостерігаються різноманітні побічні явища, що обумовлено неспецифічністю холіноблокуючої дії і неоднаковою індивідуальною переносимістю. До них відносяться сухість у роті, зниження потовиділення, мідріаз і параліч акомодациї, порушення сну, амнезія, гіпертермія, почервоніння шкіри, фотофобія, спрага, підвищення внутрішньоочного тиску, тахіаритмія, атонія кишечника, затримка сечі. Платифілін справляє менший небажаний вплив на секрецію залоз і функцію серцево-судинної системи, ніж атропін. Побічні дії платифіліну, окрім властивих атропіну, можуть включати розвиток судом, задишки, зниження АТ (препарат викликає збудження клітин спинного мозку і дихального центру, пригнічення судиннорухового центру). Скопаламін додатково до периферичних небажаних ефектів може впливати на ЦНС, викликаючи порушення пам'яті, сну, втомленість, іноді ейфорію. Тривале призначення всередину атропіноподібних ЛЗ, навіть у невеликих дозах, пацієнтам з порушенням бар'єрної функції кишечника і печінки може сприяти хронічному порушенню зору.

### ***Противоказання і застереження***

Глаукома, тахікардія, печінкова і ниркова недостатність, паралітичний ілеус, токсичний мегаколон, виразковий коліт, грижа стравохідного отвору діафрагми, наявність в'язкої мокроти, яка важко відділяється, гіпертрофія передміхурової залози, вагітність, психози, міастенія, робота з рухомими механізмами, водіння автомашин.

### ***Взаємодії***

М-холіноблокатори ослаблюють дію М-холіноміметиків і антихолінестеразних ЛЗ, підсилюють дію трициклічних антидепресантів, барбітуратів, гангліоблокаторів, антигістамінних ЛЗ. Є небезпека порушень серцевого ритму і провідності при одночасному прийомі клонідину, інгібіторів MAO. Адреноміметики і нітрати потенціюють підвищення внутрішньоочного тиску.

### **Міотропні спазмолітики**

Міотропні спазмолітики — велика група ЛЗ з різним механізмом дії, які характеризуються прямим впливом на ГМК. На жаль, до теперішнього часу не проведена достатня кількість досліджень, в яких би давалась порівняльна оцінка ефективності різних ЛЗ з позицій доказової медицини. Завдяки вибірковості фармакологічної дії, у міотропних спазмолітиків відсутні небажані системні ефекти, властиві холіноблокаторам.

### **Блокатори натрієвих каналів**

#### ***Механізм дії***

Відомо, що ГМК ШКТ мають адренорецептори, функціонально пов'язані з  $\text{Na}^+$ -каналами, внутрішньоклітинним депо  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{K}^+$ -каналів. Блокатори  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -каналів роблять неможливим поповнення депо позаклітинним  $\text{Ca}^{2+}$ . При активації  $\alpha_1$ -адренорецепторів депо  $\text{Ca}^{2+}$  спустошується, а швидко заповнитися знову не може. Відповідно, вихід  $\text{K}^+$  з клітини короткочасний, і постійного розслаблення ГМК не відбувається.

Мебеверін (похідне вератрової кислоти) знижує проникність мембрани ГМК для позаклітинного  $\text{Na}^+$  і, як наслідок, пригнічує входження іонів кальцію в клітину через "повільні" кальцієві канали.

#### ***Фармакокінетика***

Після прийому всередину мебеверін зазнає пресистемного метаболізму і не виявляється в плазмі. Екскретується з сечею і, в незначній мірі, з жовчю у вигляді продуктів гідролізу. Виводиться з організму протягом 24 год.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показаннями до застосування служать СПК (болі і відчуття неповного спорожнення прямої кишки), функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів, лікування вторинних спазмів, обумовлених органічним захворюванням ШКТ.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказаннями служать гіперчутливість, порфірія, вагітність. Обмеження до застосування — управління машинами і механізмами.

### ***Побічні ефекти***

Запаморочення, головний біль, зниження концентрації уваги, діарея, закріп, шкірний висип. При призначенні блокаторів  $\text{Na}^+$ -каналів, як правило, не спостерігається розвитку гіпотонії ШКТ.

### ***Блокатори кальцієвих каналів***

Ефективність блокаторів кальцієвих каналів, традиційно вживаних в кардіологічній практиці, в лікуванні спастичного абдомінального болю достатньо низька. Показано, що ніфедипін викликає помітний спазмолітичний ефект лише в дозі 0,02 г. Проте при цьому висока вірогідність розвитку артеріальної гіпотонії. Верапаміл виявився неефективним в лікуванні моторних розладів ШКТ.

Застосування пінаверія броміду й отілонія броміду безпечно (відсутні небажані системні явища з боку серцево-судинної системи) та ефективно. Антиспастичний ефект цих ЛЗ менш сильний і швидкий, ніж у М-холіноблокаторів.

### ***Механізм дії і фармакологічні ефекти***

ЛЗ цієї групи діють місцево впродовж всього кишечника з переважною дією на нижні його відділи, селективно блокують кальцієві канали зовнішньої мембрани ГМК ШКТ для  $\text{Ca}^{2+}$ , що зменшує надходження  $\text{Ca}^{2+}$  з інтра- й екстрацелюлярного простору. Це супроводжується зниженням перистальтики вихідного відділу шлунка і товстої кишки, зниженням антиперистальтики шлунка і зменшенням рефлюксу, а також релаксацією пілорусу.

### ***Фармакокінетика***

Тільки 10% дози пінаверія броміду і близько 5% дози отілонія броміду абсорбується в кишечнику. Максимальна концентрація в крові досягається через 1 год. В значній мірі зв'язуються з білками плазми. Виводяться в основному з жовчю, незначна частина — з сечею. Екскреція отілонія броміду тривала.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показаннями служать СПК (болі і відчуття неповного спорожнення прямої кишки), функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів, лікування вторинних спазмів, обумовлених органічним захворюванням ШКТ. Також використовуються для премедикації при проведенні ендоскопічних досліджень - ЕГДС (езофагогастроуденоскопії), колоноскопії і ректоскопії.

### ***Побічні ефекти***

Можливі закрепи, нудота.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказанням є гіперчутливість. З обережністю призначають при глаукомі. Обмеження до застосування — вагітність, годування грудьми.

### ***Донатори оксиду азоту (нітрати)***

#### ***Механізм дії***

Молекули нітратів — нітрогліцерину, ізосорбїду динітрату, взаємодіючи з SH-групами специфічних рецепторів, утворюють нітрозотіоли, при денітрації яких під дією цитохрому P<sub>450</sub> утворюється оксид азоту (NO). Останній активує гуанілатциклазу, стимулюючи утворення цГМФ з ГТФ в клітині. цГМФ обумовлює розслаблення ГМК.

Нітрати викликають розслаблення гладких м'язів жовчних шляхів, стравоходу, езофагального сфінктера і сфінктера Одді, сечоводу, матки, бронхів. Дані ЛЗ знижують периферичний венозний та артеріальний опір, викликаючи зниження потреби серця в кисні і полегшуючи роботу серця. Розширення коронарних судин приводить до поліпшення кровотоку в зоні ішемії і зняття нападів стенокардії.

Регулярний прийом нітратів, особливо тривало діючих, може призвести до розвитку толерантності до них.

### ***Фармакокінетика***

Нітрогліцерин швидко і достатньо повно абсорбується із слизових оболонок ротової порожнини і ШКТ. При сублінгвальному прийомі швидко всмоктується і надходить в системний кровотік, де за короткий час створює концентрації, достатні для появи терапевтичних ефектів. Проте через високу активність ферментів печінки концентрація нітрогліцерину швидко знижується, що сильно обмежує тривалість його дії. Пролонговані лікарські форми нітрогліцерину для прийому всередину мають тривалішу дію завдяки регульованому вивільненню ЛЗ з лікарської форми. Він дифундує в ГМК, де трансформується в NO, який має дуже короткий період напівелімінації — всього 3-5 секунд. Проміжними метаболітами є ди- і моногліцерин, що проявляє фармакологічну активність, кінцевим — гліцерин. Метаболіти екскретуються в основному нирками. Частина метаболітів виділяється легеньми з повітрям, що видихається.

Дія ізосорбїду динітрату при прийомі всередину розвивається приблизно через 30 хвилин, при сублінгвальному прийомі — через 2-5 хв. Тривалість дії — до 4-6 год. у звичайних пігулках, до 12 год. - в пролонгованих лікарських формах. Біодоступність ізосорбїду динітрату при сублінгвальному прийомі дорівнює 31-59%, при прийомі всередину — 20-25%. Після абсорбції з ШКТ ізосорбїд динітрат зазнає інтенсивної біотрансформації при першому проходженні через печінку. Його основними активними метаболітами є ізосорбїд-5-мононітрат і ізосорбїд-2-мононітрат. У ГМК утворюється NO.  $T_{1/2}$  складає для ізосорбїду-5-мононітрату 5 год., для ізосорбїду-2-мононітрату — 2,5 год. Метаболіти екскретуються в основному з сечею.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Зняття гострих нападів болю, пов'язаних із дисфункцією сфінктера Одді. Дифузна і гіпермоторна дискінезія стравоходу. Профілактика розвитку

панкреатиту як ускладнення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії.

### ***Побічні ефекти***

Головний біль, запаморочення, відчуття розпирання голови, серцебиття, гіпотонія, колапс, ортостатична гіпотензія, метгемоглобінемія, парадоксальні ефекти (ішемія міокарда).

### ***Противоказання і застереження***

Гіперчутливість, гіпотонія, колапс, крововилив в мозок, ішемія головного мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, токсичний набряк легенів, виражений аортальний стеноз, закритокутова форма глаукоми.

### ***Взаємодії***

Підсилюють гіпотензивний ефект вазодилаторів, антиадренергічних ЛЗ, інгібіторів MAO, етанолу, хінідину, новокаїнамідів.

### ***Інгібітори фосфодіестерази***

Є похідними ізохіноліну.

### ***Механізм дії***

Дротаверин і папаверин є інгібіторами ФДЕ IV типу і антагоністами кальмодуліну. Дротаверин відрізняється високою вибірковістю дії (відносно IV типу ізофермента ФДЕ). Селективність дії на ГМК ШКТ в 5 разів вища, ніж у папаверину. Показано, що дротаверин зменшує в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів і запобігає тромбоутворенню.

Папаверин має меншу вибірковість дії відносно ФДЕ IV типу.

Бенциклан має властивості неселективного інгібітора ФДЕ і викликає не тільки спазмолітичний, але і виражений судинорозширювальний ефект.

### ***Фармакокінетика***

При прийомі всередину дротаверину біодоступність близька до 100%. Період напівабсорбції — 12 хв. Легко проходить гістогематичні бар'єри. Не проникає в ЦНС. Має швидку і виражену спазмолітичну дію. Екскретується нирками.

Папаверин швидко і повно всмоктується при будь-якому способі введення. У плазмі крові зв'язується з білками. Легко проходить гістогематичні бар'єри. У

печінці зазнає біотрансформації,  $T_{1/2}$  — 0,5-2 год. Екскретується нирками (в основному, у вигляді метаболітів). Ефективність знижується при палінні.

Бенциклан при прийомі всередину швидко і майже повністю адсорбується. Інтенсивно біотрансформується.  $C_{max}$  після одноразового прийому досягається протягом 3 год.,  $T_{1/2}$  — 6 год. 97% екскретується з сечею у вигляді неактивних метаболітів.

### ***Місце в лікуванні захворювань травної системи***

Показаннями до призначення дротаверину і папаверину служать спазми кардії і пілоруса, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, жовчна і кишкова коліки, функціональні розлади з боку ШКТ. ЛЗ ефективні при тривалому застосуванні з метою забезпечення стабільного спазмолітичного ефекту. Бенциклан застосовується при порушеннях моторики ШКТ на фоні органічних і функціональних розладів, тенезмах.

### ***Побічні ефекти***

При прийомі дротаверину можливе відчуття жару, запаморочення, аритмії, гіпотензія, пітливість. Передозування загрожує розвитком атріовентрикулярної блокади, зупинки дихання.

Папаверин може викликати атріовентрикулярну блокаду, шлуночкову екстрасистолію, артеріальну гіпотензію, закрепи, сонливість, порушення функції печінки, еозинofilію, двоїння в очах.

Побічні ефекти бенциклана — сухість у роті, тахікардія, тремор.

### ***Протипоказання і застереження***

Протипоказаннями для призначення дротаверину служать гіперчутливість, глаукома. Обмеження до застосування: аденома передміхурової залози, виражений атеросклероз коронарних артерій.

Протипоказання для папаверину — гіперчутливість, атріовентрикулярна блокада, глаукома, порушення функції печінки, літній вік, дитячий вік (до 6 місяців), ризик гіпертермії.

Протипоказання для застосування бенциклана — гіперчутливість, пароксизмальна тахікардія.



### ***Взаємодії***

Дротаверин підсилює, особливо при внутрішньовенному введенні, ефект інших спазмолітиків, особливо М-холіноблокаторів, підсилює гіпотензивний ефект трициклічних антидепресантів, хінідину, новокаїнамід, знижує спазмогенну активність морфіну, протипаркінсонічні ефекти ліводопи. Фенобарбітал підсилює спазмолітичну дію дротаверину.

Папаверин ослабляє ефект допегіту.

Бенциклан підсилює ефект седативних ЛЗ і засобів для наркозу. Застосування спільно з симпатоміметиками підвищує вірогідність розвитку тахіаритмії.

## РОЗДІЛ 16

### **МААСТРИХТ-4: ЯК ПРОВОДИТИ ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКУ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Як відомо, європейські підходи до діагностики та лікування інфекції *H. pylori*, що є основним причинним фактором гастродуоденальної патології, визначаються положеннями так званих Маастрихтських консенсусів, які представляють собою підсумкові документи періодичних зібрань провідних експертів в цій галузі, які відбуваються з періодичністю 1 раз в 5 років [1-3]. До теперішнього часу в практичній діяльності ми користувалися положеннями трьох Маастрихтських консенсусів, прийнятих відповідно в 1996, 2000 і 2005 р. 12-13 листопада 2010 р. у Флоренції (Італія) відбулася чергова зустріч 45 експертів з 26 країн Європи, Південно-Східної Азії та Америки в галузі діагностики і лікування інфекції *H. pylori*, підсумком якої став черговий Маастрихтський консенсус IV - 2010.

Основна мета Маастрихта IV - всебічне і глобальне вивчення ключових питань ведення інфекції *H. pylori*.

#### **Основні розділи нового консенсусу:**

- 1) клінічні сценарії та показання до терапії інфекції *H. pylori*;
- 2) діагностика і лікування інфекції *H. pylori*;
- 3) превенція раку шлунка шляхом ерадикації інфекції *H. pylori*.

Положення, яке ґрунтується не більше ніж на 10 цитованих джерелах, приймалося, якщо більше 70% експертів позитивно його оцінювали. Кожне положення оцінювали з точки зору доказової медицини (ступінь достовірності доказів - A, B, C, D; класи доказів - 1, 2, 3). При новому перегляді показань для ерадикації інфекції *H. pylori* оцінювали недосліджену диспепсію, функціональну диспепсію, ГЕРХ, НПВП-гастропатії і негастроентерологічні захворювання.

При розгляді **недослідженої диспепсії** рекомендовано застосовувати стратегію test and treat в регіонах, де поширеність *H. pylori* перевищує 20% (A,

1a).

Стосовно **функціональної диспепсії** зроблено висновок про те, що ерадикація є найкращим методом лікування і тому може бути рекомендована всім інфікованим хворим (A, 1a). При цьому зазначено, що *H. pylori* може як підвищувати, так і знижувати шлункову секрецію залежно від характеру запалення слизової оболонки шлунка (B, 2b).

Щодо **ГЕРХ** зроблено висновок, що *H. pylori*-статус не впливає на тяжкість і рецидивування симптомів, а також на ефективність лікування. Ерадикація інфекції не загострює перебіг ГЕРХ і не погіршує ефективність лікування (A, 1a). Відзначено, що має місце негативна асоціація між поширеністю інфекції *H. pylori*, стравоходом Баррета та аденокарциномою стравоходу (B, 2a).

Що стосується **НПЗП-гастропатій**, то інфекція *H. pylori* є практично єдиним модифікованим фактором ризику, який знижує вірогідність їх виникнення. Тому всім хворим, у яких планується тривалий прийом звичайних НПЗП, коксибів або аспірину, рекомендується стратегія test and treat (діагностувати *H. pylori* і проводити ерадикацію) (A, 1b).

Окремо розглядалося питання про вплив ерадикації інфекції *H. pylori* на **атрофію і кишкову метаплазію** слизової оболонки, які є передраковими станами шлунка. Зроблено висновок, що ерадикація інфекції *H. pylori* може поліпшувати функцію тіла шлунка, однак чи супроводжується це регресією атрофії, залишається неясним (B, 2a). Також на сьогоднішній день немає доказів того, що ерадикація *H. pylori* приводить до регресії кишкової метаплазії у шлунку (B, 2a).

Стосовно **екстрагастральних розладів** зроблено висновок, що є переконливі докази ролі інфекції *H. pylori* у розвитку незрозумілої залізодефіцитної анемії - до 40% всіх випадків (A, 1a), імунної тромбоцитопенії - до 50% всіх випадків (A, 1b) і дефіциту вітаміну B12 (B, 3b), у зв'язку з чим при цих станах вона повинна бути ерадикувана. Однак на сьогоднішній день немає переконливих доказів причинної асоціації інфекції *H. pylori* з іншими екстрагастральними розладами, включаючи кардіоваскулярну і неврологічну (цереброваскулярна

хвороба, мігрень, хвороба Паркінсона) патологію, тому необхідні подальші дослідження в цій галузі з вивченням CagA + позитивності.

Окремо обговорювалося питання про **взаємозв'язок інфекції *H. pylori* і ожиріння**. Це пов'язано з тим, що у *H. Pylori*-інфікованих суб'єктів зазвичай визначаються низькі концентрації греліну в плазмі і знижена кількість грелінпродукуючих клітин в слизовій оболонці шлунка, а ерадикація приводить до відновлення цих показників і, можливо, до посилення апетиту і збільшення маси тіла. Найвищі показники поширеності ожиріння відзначені в західних країнах з низькою поширеністю інфекції *H. pylori*. Тим не менш, поки немає переконливих даних про те, що ерадикація інфекції *H. pylori* призводить до розвитку ожиріння. З методів діагностики інфекції *H. pylori* оцінювали фекальний антигенний тест (ФАТ), серологічні тести і чутливість інфекції *H. pylori* до антибіотиків.

Стосовно ФАТ зроблено висновок, що його діагностична точність еквівалентна <sup>13</sup>C-сечовинному дихальному тесту у випадку застосування моноклонального ФАТ (А, 1а). Відзначено також, що не всі серологічні тести еквівалентні. Тільки визначення IgG-антитіл можна застосовувати для діагностики у випадку недавнього застосування антибіотиків або антисекреторних засобів, кровотечі, атрофії і раку шлунка (В, 1b). Експертами також зроблено висновок, що перед проведенням <sup>13</sup>C-сечовинного дихального тесту або ФАТ прийом ІПП повинен бути припинений за 2 тижні до дослідження (А, 1b). Якщо це неможливо, то слід застосувати серологічні тести (В, 2b).

Вивчення чутливості інфекції *H. pylori* до антибіотиків слід проводити в таких випадках: 1) перед призначенням стандартної потрійної терапії в регіонах з високою кларитроміцин-резистентністю; 2) перед призначенням терапії 2-ї лінії у всіх регіонах, якщо ендоскопія проводиться з будь-якого приводу; 3) у разі невдачі 2-ї лінії терапії (D , 5). Відзначено також: якщо стандартне культуральне вивчення чутливості неможливе, то для визначення кларитроміцин- або фторхінолонрезистентності можна застосовувати

молекулярні дискові методи визначення чутливості безпосередньо в біоптаті (A, 1b).

Окремо виділено, що відповідно до чутливості до антибіотиків в регіоні інфекцію *H. pylori* підрозділяють на такі категорії: 1) бактерії зазвичай чутливі (менше 10% резистентних штамів) - необхідності в тестуванні немає; 2) бактерії непостійно чутливі (10-50% резистентних штамів) - тестування необхідне; 3) велика частина бактерій резистентна (більше 50 %).

При розгляді **методів лікування** відзначено, що в період з 1992 по 2010 р. у світі проведено 113 метааналізів, присвячених вивченню ефективності різних схем лікування інфекції *H. pylori*. Саме дані цих метааналізів стали підставою для перегляду деяких положень, що стосуються схем ерадикації в регіонах з різною чутливістю інфекції до антибіотиків, в першу чергу - до кларитроміцину. Зокрема зазначено: якщо резистентність до кларитроміцину в даному регіоні не перевищує 15%, то, як і раніше, в якості першої лінії лікування рекомендується стандартна потрійна терапія з кларитроміцином, навіть без попереднього визначення чутливості (A, 1a). Зроблено висновок, що в даний час схеми ІПП + кларитроміцин + амоксицилін і ІПП + кларитроміцин + метронідазол еквівалентні, а дози для всіх препаратів залишаються колишніми. При цьому можна, як і раніше, проводити 7-денну терапію, однак подовження терапії до 10-14 днів підвищує ефективність ерадикації на 5% (A, 1a). Крім того зазначено, що застосування високих (подвійних) доз ІПП (двічі на день) дозволяє додатково підвищити ефективність ерадикації на 8% (A, 1b).

Зроблено висновок, що деякі пробіотики та пребіотики демонструють обнадійливі результати як ад'ювантна терапія для зменшення побічних ефектів і тому можуть широко застосовуватися (D, 5).

Якщо резистентність до кларитроміцину в регіоні перевищує 15-20%, а чутливість до антибактеріальних препаратів у конкретного індивідуума до лікування не визначали, то стандартну потрійну терапію призначати не слід, в якості першої лінії лікування слід призначити класичну квадротерапію (ІПП + метронідазол + тетрациклін + вісмут ) протягом 10 днів. Якщо така терапія

недоступна, то призначають або послідовну терапію (перші 5 днів - ІПП + амоксицилін, другі 5 днів - ІПП + кларитроміцин + тинідазол або метронідазол), або квадротерапію без препаратів вісмуту (ІПП + амоксицилін + кларитроміцин + метронідазол) протягом 10 днів (А, 1а).

В якості другої лінії лікування рекомендується або класична квадротерапія (ІПП + метронідазол + тетрациклін + вісмут) протягом 10 днів, або потрійна терапія з левофлорсацином протягом 10 днів (А, 1а). Після невдачі другої лінії подальше лікування слід проводити тільки після визначення чутливості при будь-якій можливості її проведення (А, 1с). Після невдачі квадротерапії в регіонах з високою резистентністю слід призначати потрійну терапію з левофлорсацином (D, 5), при цьому необхідно враховувати швидко зростаючу резистентність до нього (В, 2b). Стосовно контролю ерадикації відзначено, що, як і раніше, основними методами підтвердження ерадикації є 13С-сечовинний дихальний тест або моноклональний ФАТ, а серологічні тести застосовувати не можна (А, 1а). При цьому контроль ерадикації проводять не раніше ніж через 4 тижні після закінчення лікування (В, 2b).

В якості специфічних рекомендацій експерти знову підтвердили, що при неускладнених дуоденальних виразках після курсу ерадикаційної терапії продовження антисекреторної терапії за допомогою ІПП не потрібне (А, 1а), однак при виразках шлунка та ускладнених дуоденальних виразках необхідне подальше застосування ІПП (А, 1b). При виразковій кровотечі ерадикаційну терапію рекомендовано розпочинати одразу після відновлення перорального харчування (А, 1b).

Останній розділ консенсусу присвячений превенції раку шлунка шляхом ерадикації інфекції *H. pylori*. Актуальність даної проблеми обумовлена високою поширеністю раку шлунку, який є другою за частотою причиною смерті від раку і щорічно призводить більш ніж до 1 млн смертей. Інфекція *H. pylori* є потенційним канцерогеном, а у *H. pylori*-інфікованих індивідуумів відносний ризик розвитку некардіального раку шлунка в порівнянні з неінфікованими підвищений в середньому у 21 раз. У той же час інфекцію *H. pylori* достатньо

легко діагностувати і лікувати, а скринінг раку шлунка є економічно обгрунтованим. У зв'язку з цим в консенсусі зазначено, що стратегія screen and treat повинна застосовуватися в спільнотах з високою поширеністю раку шлунку і в популяціях високого ризику.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014р. медикаментозну терапію призначають:

- при *H. pylori*-позитивній пептичній виразці пацієнтам, які раніше не лікувалися від інфекції *H. pylori*, призначити ерадикаційну антихелікобактерну терапію однією зі схем першої лінії: стандартна трикомпонентна терапія або послідовна терапія;
- при неефективності трикомпонентної або послідовної терапії, непереносимості або резистентності до кларитроміцину призначити терапію другої лінії (квадротерапію);
- при відсутності ерадикації інфекції *H. pylori* призначити терапію «порятунку»;
- при *H. pylori*-позитивній пептичній виразці, асоційованій з прийомом НППЗ, та за відсутності ускладнень після проведення антихелікобактерної терапії призначається ІПП в стандартній дозі або антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів в подвійній дозі впродовж 14-28 днів в залежності від локалізації пептичної виразки; додатково можуть бути призначені сукральфат, вісмуту субцитрат;
- при *H. pylori*-негативній пептичній виразці та за відсутності ускладнень призначити ІПП в стандартних дозах впродовж 3-4 тижнів при дуоденальній локалізації виразки, 4-8 тижнів – при виразках шлунка.

### Схеми ерадикаційної антихелікобактерної терапії

<b>Трьохкомпонентна терапія 1-ї лінії</b> Тривалість лікування: 7-14 днів		
ІПП 1 доза 2 рази на добу	КЛАРИТРОМІЦИН 500 мг 2 рази на добу	АМОКСИЦИЛІН 1000 мг 2 рази на добу
<b>Трьохкомпонентна терапія при алергії на пеніцилін</b> Тривалість лікування: 7-14днів.		

ІПП 1 доза 2 рази на добу	КЛАРИТРОМІЦИН 500 мг 2 рази на добу	МЕТРОНІДАЗОЛ 500 мг 2 рази на добу	
<b>Послідовна терапія</b>			
ІПП 1 доза 2 рази на добу + Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу 5 днів <i>з подальшим переходом на</i> ІПП+кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + метронідазол (або тинідазол) 500 мг 2 рази на добу 5 днів			
<b>Стандартна чотирьохкомпонентна терапія (терапія 2-ї лінії, схема квадротерапії) Проводиться у разі незадовільного результату терапії 1-ї лінії Тривалість: 10-14 днів</b>			
ІПП 1 доза 2 рази на добу	ВІСМУТУ СУБЦИТРАТ 120 мг 4 рази на добу	МЕТРОНІДАЗОЛ 500 мг 3 рази на добу	ТЕТРАЦИКЛІН 500 мг 4 рази на добу

**Терапія «порятунку» при неефективності первинних схем  
Тривалість 10-14 днів**

ІПП 1 доза 2 рази на добу	Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу	Рифабутин 300 мг 1 раз на добу або левофлораксацин 500 мг 1 раз на добу
---------------------------------	---------------------------------------	--

**Яке ж значення і важливість основних положень Маастрихтського консенсусу IV - 2010 для України?** Що стосується розглянутих показань для ерадикації інфекції *H. pylori*, то ми, безумовно, повинні беззастережно дотримуватися положень Маастрихта - IV і більш широко, ніж зараз, призначати ерадикаційну терапію при функціональній диспепсії, хворим на ГЕРХ, які тривалий час отримують антисекреторні препарати, і хворим, у яких планується тривала терапія аспірином, неселективними НПЗП або коксибами з метою профілактики НПЗП-гастропатій. Це ж стосується і таких екстрагастральних показань, як незрозуміла залізодефіцитна анемія, недостатність вітаміну B12 та імунотромбоцитопенічна пурпура.

Для діагностики слід більш широко застосовувати загально визнаний неінвазивний «золотий стандарт» - 13С-сечовинний дихальний тест, тим



більше, що необхідна апаратура є вже в багатьох областях України. Використання поліклональних ФАТ, особливо офісних експрес-тестів, слід обмежити, оскільки їх точність істотно нижче. Істинної картини про кларитроміцин-резистентність інфекції *H. pylori* в Україні ми не знаємо, оскільки спеціальних масштабних досліджень у цьому напрямку не проводили. Якщо орієнтуватися на Росію, де рівень кларитроміцин-резистентності становить 8-10%, то в Україні ситуація поки досить сприятлива. Однак у міру збільшення прийому макролідних антибіотиків ситуація буде змінюватися, і кларитроміцин-резистентність буде зростати, а ефективність стандартної потрійної терапії - знижуватися. Тому вже зараз необхідно впроваджувати методи визначення чутливості *H. pylori* до антибіотиків (кларитроміцину, левофлораксацину, метронідазолу), як стандартні бактеріологічні, так і молекулярні. Враховуючи наведене вище щодо призначення першої лінії ерадикації в Україні, навряд чи щось слід міняти, за винятком, можливо, подовження тривалості стандартної потрійної терапії до 10-14 днів і її поєднання з пробіотиками для зменшення частоти і вираженості побічних ефектів. Як відомо, в нашій країні проведення класичної квадротерапії пов'язане з певними труднощами, зокрема з відсутністю на ринку ефективних дозувань тетрацикліну. Тому в якості другої лінії лікування слід більш широко використовувати потрійну терапію з левофлораксацином або послідовну терапію, ефективність яких, за нашими даними, висока (для послідовної терапії - більше 90%, для терапії з левофлораксацином - 85-90%). У всіх випадках слід проводити неінвазивний контроль ерадикації *H. pylori* і припинити давно застарілу і непотрібну практику проведення контрольних ендоскопій у хворих з неускладненими дуоденальними виразками, у яких проведена ефективна ерадикаційна терапія і відсутні відповідні клінічні прояви. Враховуючи те, що в Україні поширеність раку шлунка є однією з найбільш високих в Європі, нам слід прагнути до повсюдного впровадження стратегії screen and treat не тільки на індивідуальному, але і на державному рівні.

## Література

1. Афонин А.В., Драпкина О.М., Колбин А.С. Клинико-экономический анализ спазмолитиков для купирования абдоминальной боли, вызванной спазмом кишки // РМЖ. – 2010. - №. 13 (377). – С. 845–849
2. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования // Пособие для врачей / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. – М. : ТеАрт. - 2011. – 28 с.
3. Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.: в 2 т. Т. 1 /С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.; Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 448 с.
4. Клиническая фармакология: Учеб. для студ. высш. учеб. завед.: в 2 т. Т. 2 /С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.; Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 400 с.
5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – Изд. 3, перераб. и доп. – М.: Гэотар Медицина, 2006. – 944 с.
6. Махов В.М. Ферментные препараты поджелудочной железы в комплексной терапии дисфункциональной патологии органов пищеварения // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2008. – том 10. – № 2. – С. 65–67.
7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация . Практические рекомендации. 2008. – 24 с.
8. О कोरोков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: в 4х томах. – Минск: Высшейшая школа, 2000. – Т.1 – 560с., Т.2 – 596с., Т.3 – 464с., Т.4 – 480с.
9. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей /Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: Бионика, 2002. – 368 с.

10. Очерки клинической гастроэнтерологии /Под ред. В.И. Хворостинка. – Харьков: ФАКТ, 1997. – 280с.
11. Передерий В. Г., Ткач С. М. Маастрихтский консенсус IV — 2010: Основные положения и их актуальность для Украины. - Сучасна гастроентерологія. – 2011. - № 6 (62). – С. 133-136.
12. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – 554с.
13. Радбиль О.С. Фармакология в гастроэнтерологии: справочник. – М.: Медицина, 1991. – 416с.
14. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей /В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литера, 2003. – 1046 с.
15. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, «Збруч», 1995. – 272с.
16. Справочник «Компендиум 2011 – лекарственные препараты». – Київ: МОРІОН, 2001. – 1456 с.
17. Терапевтическая фармакология: Практическое пособие для студентов и врачей / Абдуева Ф.М., Бычкова О.Ю., Бондаренко И.А. и др. Под редакцией Н. И. Яблчанского и В. Н. Савченко – Х.: ХНУ имени В. Н. Каразина. – 2011. – 478 с.
18. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 7—10.
19. Урсова Н.И. Функциональные расстройства билиарного тракта у детей: современные взгляды и практические рекомендации // Учебное пособие. – М.: Медицина. – 2009. – 320с.
20. Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; Под ред. В.П. Черных, И.А. Запунца, В.А. Усенко. – Х.: Мегаполис, 2003. – 608 с.
21. Щербинина М.Б. «Нольпаза» - перспективный ингибитор протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - № 6. – С. 83-87.