

С. Ж. Асфендияров атындағы
Қазақ Ұлттық Медицина
Университеті



Казахский Национальный
Медицинский Университет имени
С. Д. Асфендиярова

Препараты влияющие на функцию ЖКТ

Орындаған: Жаксиликова К.А

Курс: интерн

Тобы:607-4

Факультет:терапия

Қабылдаған:Боранбаева Г.С

- Железы желудка продуцируют соляную кислоту, пепсин и слизь. Секреция соляной кислоты находится под контролем гастрина, гистамина и вегетативных нервов. Парасимпатические нервы стимулируют выделение желудочного сока, а симпатические -- тормозят. В конечном счете, эти три агониста реализуют свое влияние через протонную помпу (Н-К-АТФазу) и в результате увеличивается выделение соляной кислоты. Базальная (не стимулированная) секреция соляной кислоты происходит по суточному ритму с пиком вечером и минимум утром.
- Протеолитический фермент пепсин вырабатывается главными клетками желудочных желез в виде неактивного пепсиногена, который при контакте с соляной кислотой превращается в пепсин.

Введение

● Средства, влияющие на ЖКТ

Заболевания органов пищеварения имеют широкое распространение, в связи с чем бесспорно их социальное значение.

Классификация их достаточно большая, можно разделить на 2 большие группы:

- а) влияющие на секреторную функцию ЖКТ
- б) влияющие на моторную функцию ЖКТ.

• Средства, влияющие на функции органов пищеварения

- Средства, влияющие на аппетит (Регуляторы аппетита)
- Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка
 - Антациды
 - Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов
 - Блокаторы протонного насоса
 - M₁-холиноблокаторы
 - Гастропротекторы
 - Препараты висмута
 - Простагландины
 - Препараты для эрадикации *Helicobacter pylori*
 - Репаранты
- Средства, влияющие на моторику кишечника
 - Стимуляторы моторики
 - Антиспастические средства
 - Холинолитики
 - Миотропные спазмолитики
- Антидиарейные средства
- Слабительные средства
- Рвотные и противорвотные средства
- Гепатотропные средства
 - Желчегонные
 - Гепатопротекторы

1. М-холиноблокаторы — атропин, преимущественно M_1 – **пирензепин** (гастроцепин).

2. Ганглиоблокаторы: бензогексоний, пирилен (редко).

3. H_2 -гистаминоблокаторы: циметидин, ранитидин, фамотидин.

4. Ингибиторы протонового насоса – омепразол.

5. Простагландины и их синтетические аналоги: мизопростол.

Средства, понижающие секрецию желез желудка

Антисекреторные средства подавляют секрецию соляной кислоты и пепсина клетками желудка.

1. Неселективные М - холиноблокаторы

Атропина сульфат, Метацин, Платифиллин

2. Селективные M_1 - холиноблокаторы

Пирензепин (Гастроцепин)

3. Блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов

Циметидин, * Ранитидин, Фамотидин,

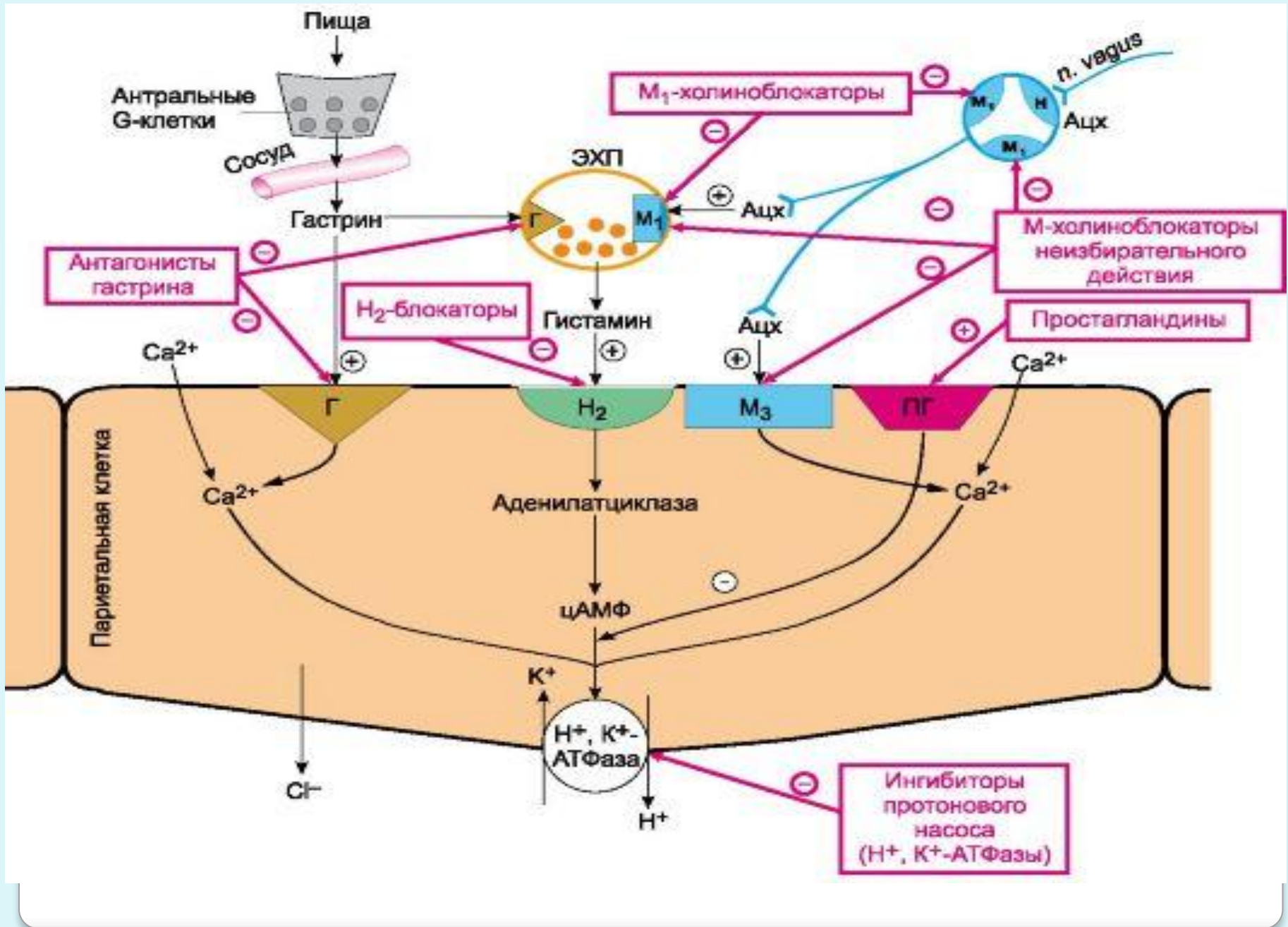
Низатидин, Роксатидин

4. Блокаторы гастриновых рецепторов

Проглумид

5. Блокаторы H^+,K^+ -АТФ-азы (протоновой помпы)

Омепразол, Рабепразол, Лансопразол, Пантапрозол



- **М-холиноблокаторы** блокируют м-холинорецепторы, т. е. **холинорецепторы**, расположенные в клетках органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон. Другими словами, м-холиноблокаторы блокируют влияния парасимпатической нервной системы на внутренние органы, железы. Таким образом, их действие противоположно эффектам, связанным с возбуждением парасимпатической иннервации.
- **М-холиноблокаторы** учащают сердечные сокращения, расширяют зрачки, вызывают паралич аккомодации, снижают тонус гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов, уменьшают секрецию желез (бронхиальных, пищеварительных).
- **К м-холиноблокирующим веществам относятся атропин, препараты красавки (белладонны) -- настойка красавки и экстракты красавки (сухой и густой), а также скополамин, платифиллин и метацин.**
- М-холиноблокаторы -- атропин, преимущественно М1 - пирензепин (гастроцепин). В отличие от атропина он не блокирует продукцию защитной слизи, улучшает микроциркуляцию в слизистой ЖКТ, т.е. оказывает гастропротективное действие, уменьшает секрецию железом желудка соляной кислоты и пепсиногена. Пирензепин - трициклические производные бензодиазепина не проникает через ГЭБ. Он не имеет тех побочных действий, как атропин (за исключением сухости во рту). Его можно применять у больных с глаукомой, аденомой простаты. Показанием к назначению М-холиноблокаторов служит выраженная, **особенно «ночная боль»**. По эффективности торможения желудочной секреции М-холинолитики уступают Н2-гистаминоблокаторам.

- **Ганглиоблокаторы: бензогексоний, пирилен (редко)**
- **Механизм действия ганглиоблокаторов - конкурентное ингибирование н-холинорецепторов «ганглионарного» типа по антидеполяризующему механизму. Ганглиоблокаторы связывают анионный центр н-холинорецепторов и препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином, таким образом, предотвращая деполяризующее действие медиатора на постсинаптическую мембрану.**

Механизм действия ганглиоблокаторов

- **H₂-гистаминоблокаторы: циметидин, ранитидин, фамотидин**
- H₂-гистаминоблокаторы - специфические антагонисты H₂-гистаминорецепторов, т.е. вещества, которые способны "распознавать" соответствующие рецепторы, но лишены "внутренней активности" (т. е. не способны активировать этот рецептор и инициировать специфическую физиологическую реакцию). Эффект H₂-гистаминоблокаторов характеризуется избирательностью, т.е. отсутствием антагонистических свойств в отношении H₁-гистаминорецепторов, мускариновых и никотиновых холинорецепторов, α₁- и β-адренорецепторов. В экспериментах на препаратах изолированных органов, оксинтных желез и изолированных диспергированных париетальных клеток, а также при исследовании секреторной функции желудка у животных и человека H₂-блокаторы действуют как типичные антагонисты конкурентного типа, отличающиеся друг от друга по аффинным характеристикам (сродство к рецептору), кинетике связывания с рецептором и диссоциации. Данные отличия обуславливают значительный диапазон колебаний показателей активности. Так, например, при сравнении эффекта 3-х распространенных препаратов на моделях *in vivo* фамотидин (его активность принимается за 1) в 7-20 раз активнее ранитидина и в 40-150 раз - циметидина. а их активность в экспериментах *in vivo* соотносится как 1:24-124.
- В соответствии с закономерностями конкурентного антагонизма H₂-гистаминоблокаторы действуют угнетающе на секреторные реакции париетальных клеток в зависимости от дозы.

гистаминоблокаторов

● Механизм действия ингибиторов протонного насоса

● Ингибиторы протонного насоса - омепразол

- Ингибиторы протонной помпы, после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают вначале в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении pH, ингибиторы протонного насоса активируются и превращаются в тетрациклический сульфенамид, который заряжен, и поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки.
- В этой форме ингибиторы протонной помпы образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТ Фазы, что блокирует конформационные переходы протонной помпы, и она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Чтобы продукция кислоты возобновилась, необходим синтез новых H^+/K^+ -АТ Фаз. Половина H^+/K^+ -АТ Фаз человека обновляется за 30-48 часов и этот процесс определяет продолжительность терапевтического действия ИПП. При первом или однократном приеме ИПП его эффект не бывает максимальным, так как не все протонные помпы к этому времени встроены в секреторную мембрану, часть из них находится в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные H^+/K^+ -АТ Фаз появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами ИПП, и его антисекреторный эффект реализуется полностью.

- **Простагландины и их синтетические аналоги: мизопростол**
- Простагландины являются производными простаноевой кислоты. Они синтезируются в тканях посредством специальной ферментной системы, находящейся в мембранах микросом. В настоящее время обнаружено 14 естественных простагландинов, состоящих из 20 углеродных атомов. Для всех этих веществ характерно наличие циклопентанового кольца. В зависимости от структуры последнего различают 4 основные группы простагландинов:
 - Простагландины E,
 - простагландины F,
 - простагландины A,
 - простагландины B.

Механизм действия простагландинов и их синтетические аналоги

- В последнее время появились синтетические аналоги простагландинов, главным образом простагландинов E и F, которые во много раз активнее природных веществ.
- Простагландины оказывают выраженное влияние на эндокринную систему, в частности на гипофиз, **яичники**, снижая функциональную активность желтого тела, на надпочечники, стимулируя образование кортикостероидов, на щитовидную железу, усиливая связывание йода с белком.
- Простагландины влияют на сократительную способность гладких мышц матки, их введение прерывает беременность любого срока. Простагландины играют важную роль в наступлении самопроизвольных родов, индуцировании родов при перенашивании, позднем токсикозе, слабости родовой деятельности.
- Известно значительное количество лекарственных веществ, избирательно блокирующих или тормозящих эффекты простагландинов (антипростагландины). К ним относятся противовоспалительные средства нестероидной и стероидной структуры, психотропные вещества, наркотические анальгетики.

Ингибиторы протонного насоса (синонимы: **Ингибиторы протонной помпы**, **Ингибиторы протонового насоса**, **Ингибиторы протоновой помпы**; часто употребляется аббревиатура ИПП, реже — **ИПН**) — лекарственные препараты, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счёт снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса — H^+/K^+ -АТФазы. Относятся к антисекреторным препаратам.

Омепразол — исторически первый ингибитор протонного насоса

Эзомепразол — S-изомер омепразола

Пантопразол

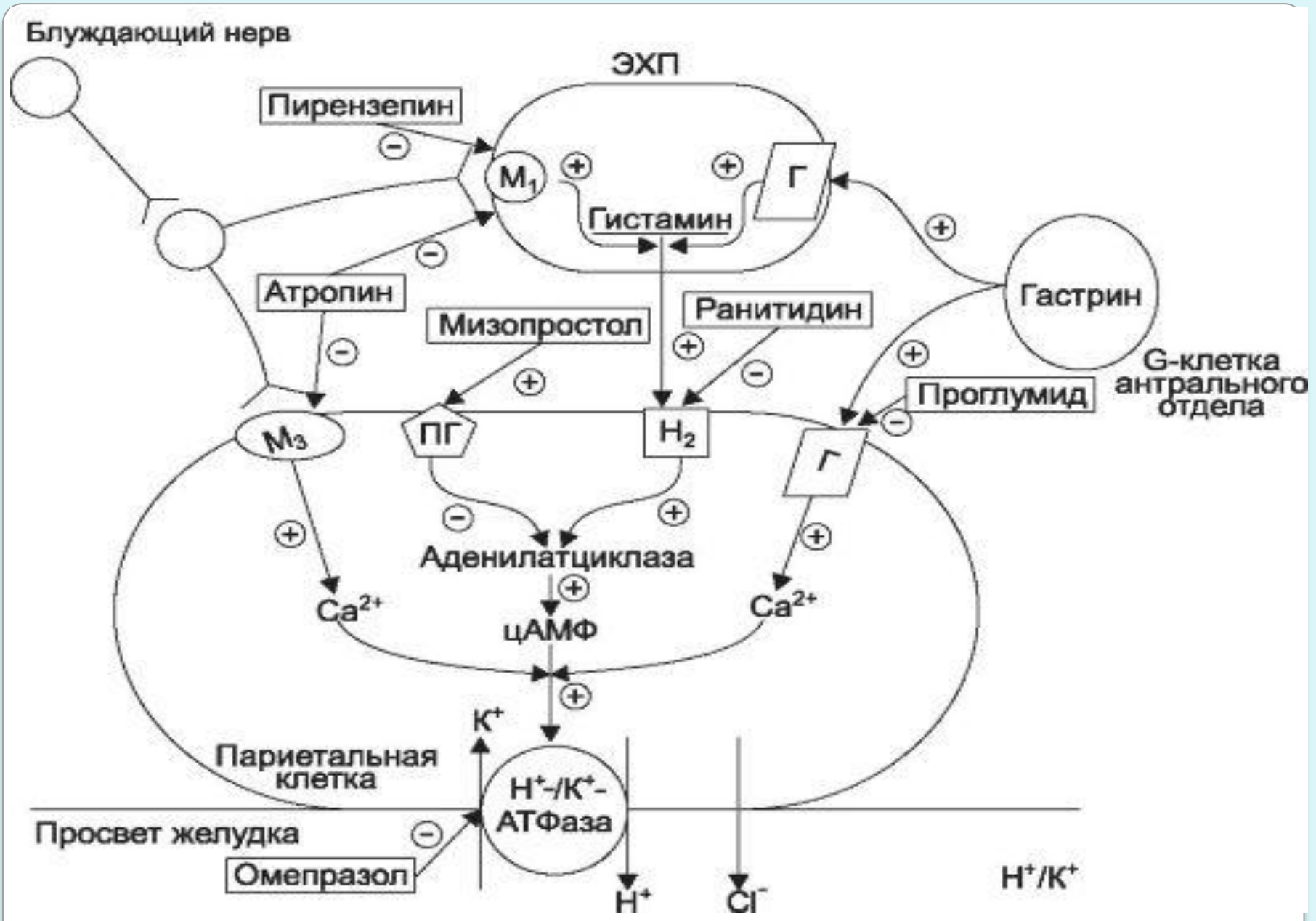
Лансопразол

Рабепразол

Декслансопразол — оптический изомер лансопразола

Тенатопразол

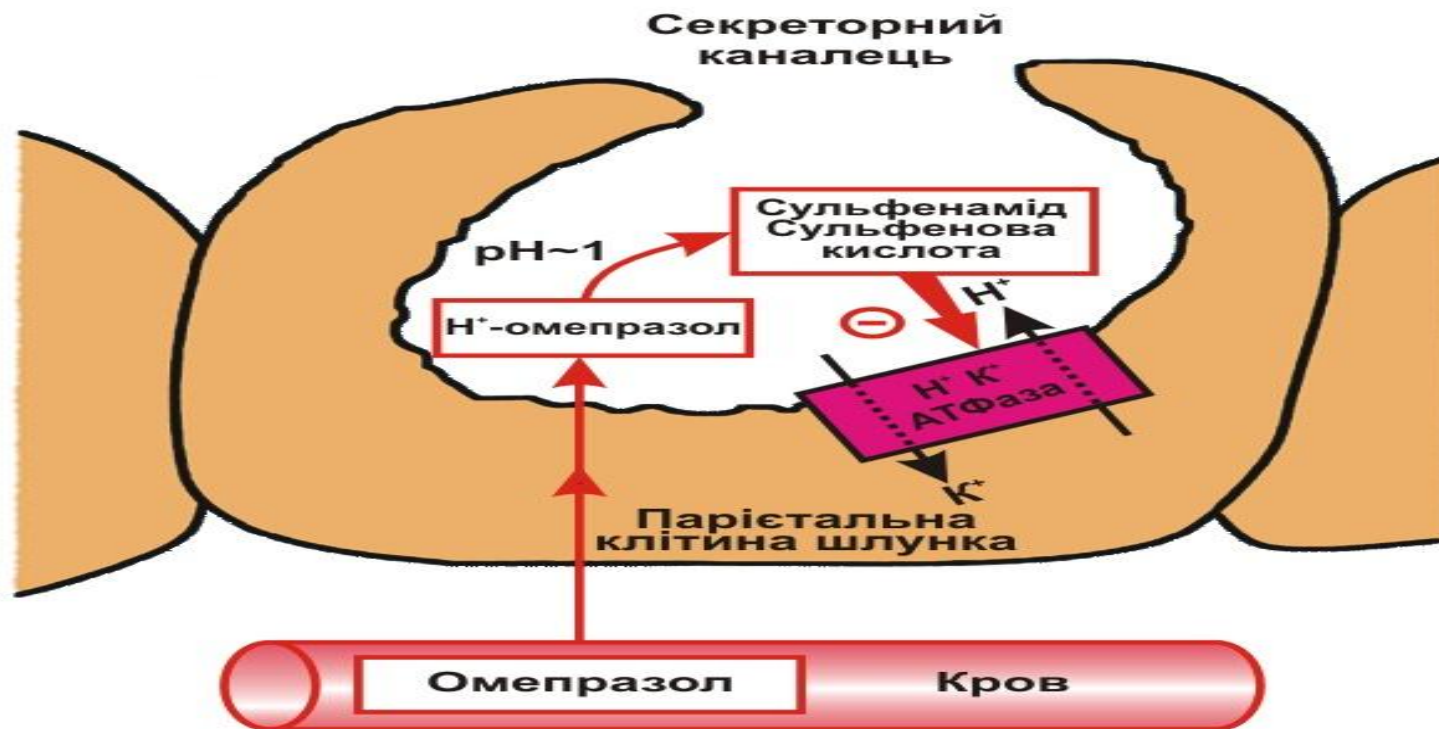
По химическому строению все ингибиторы протонного насоса являются производными бензимидазола и имеют единое молекулярное ядро. Различаются ингибиторы протонного насоса только химическими радикалами, которые придают им индивидуальные свойства, касающиеся длительности латентного периода, продолжительности времени действия препарата, особенностей рН-селективности, взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами и т. п.



Омепразол (англ. Omeprazole) — лекарственное средство, угнетающее секрецию желудочной кислоты и используемое в лечении язв желудка и синдрома Золлингера — Эллисона



Дія омепразолу на H^+K^+ АТФазу парієтальних клітин шлунка



Фармакологическое действие

Ингибитор протонного насоса, снижает кислотопродукцию — тормозит активность H^+/K^+ АТФазы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Препарат является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток.

Снижает базальную и стимулированную секрецию независимо от природы раздражителя. Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум — через 2 часа. Ингибирование 50 % максимальной секреции продолжается 23 часа.

Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня лечения и исчезающее к исходу 3—4 дня после окончания приема. У больных язвенной болезнью 12-перстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочную кислотность на уровне pH=3 в течение 17 часов.

Абсорбция — высокая, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) 0,5—3,5 ч., биодоступность 30—40 % (при печеночной недостаточности возрастает практически до 100%). Связь с белками плазмы (альбумин и кислый альфа1-гликопротеин) 90—95 %. Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) 0,5—1 ч. (при печеночной недостаточности — 3 ч.), клиренс 500—600 мл/мин. Практически полностью метаболизируется в печени с участием ферментной системы CYP2C19, с образованием шести фармакологически неактивных метаболитов (гидроксиомепразол, сульфидные и сульфоновые производные и др.). Является ингибитором изофермента CYP2C19. Выводится почками (70—80 %) и с желчью (20—30 %). При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина. У пожилых пациентов выведение уменьшается, биодоступность возрастает

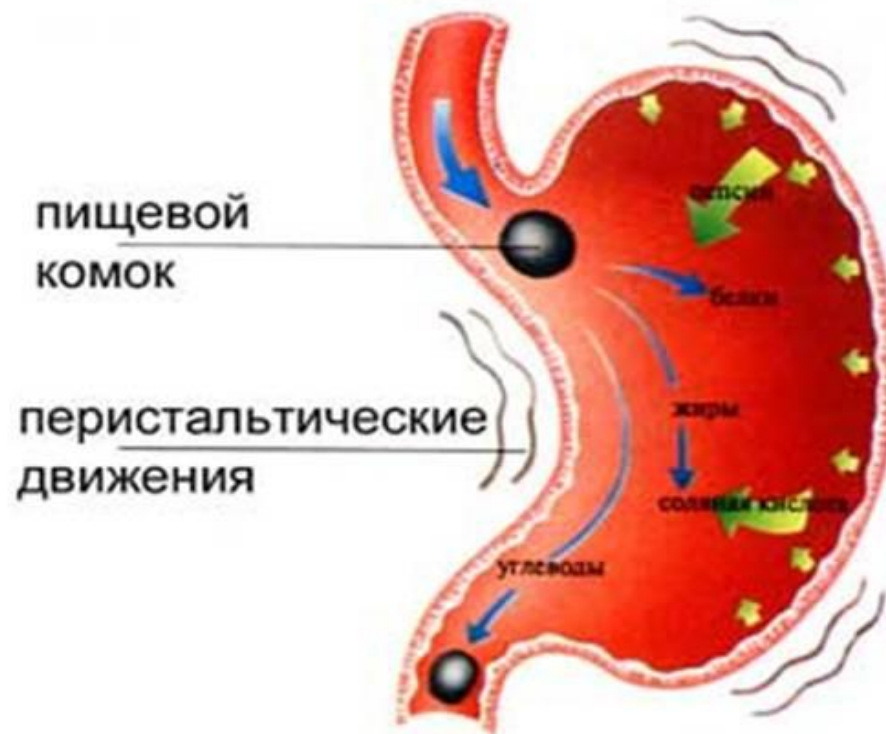
Фармакокинетика

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в том числе профилактика рецидивов),
- рефлюкс-эзофагит, гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера-Эллисона, стрессовые язвы желудочно-кишечного тракта, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз). Профилактика аспирации кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).
- НПВП-гастропатия. Эрадикация *Helicobacter pylori* у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (в составе комбинированной терапии).

Показания

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДКА

Применяются при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите, кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.



Препараты	Биодоступность, %	Время накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Период «полужизни», $t_{1/2}$, ч	Количество приемов в сутки
Омепразол	50–55	1	95–96	~1	1–2
Пантопразол	~77	2–2,5	~98	~1	1–2
Лансопразол	70–90	1–1,5	~97	0,6–1,4	1–2
Ранитидин	40–60	2–3	12–18	1,7–3	1–2
Фамотидин	40–45	1–3	15–20	3–8	1–2
Низатидин	>90	1–3	~35	1–2	1–2
Циметидин	60–70	0,5–1,5	13–25	~2	1–2
Пирензепин	20–30	3–4	~12	8–20	2–3
Мизопростол	>80	0,2–0,5	81–89	0,5–0,9	2–4

Противопоказания

Хронические заболевания печени,
детский возраст

Побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы:

Диарея или запоры, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; в редких случаях — повышение активности «печёночных» ферментов, нарушения вкуса; в отдельных случаях — сухость во рту, стоматит, у больных с предшествующим тяжёлым заболеванием печени — гепатит (в том числе с желтухой), нарушение функции печени.

Со стороны органов кроветворения:

В отдельных случаях — лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны нервной системы:

У больных с тяжёлыми сопутствующими соматическими заболеваниями — головокружение, головная боль, возбуждение, депрессия, у больных с предшествующим тяжёлым заболеванием печени — энцефалопатия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

В отдельных случаях — артралгия, миастения, миалгия.

Омепразол (омез, лосек), лансопразол, пантопразол

■ Побочные эффекты:

- миалгии
- артралгии
- активация микробной флоры ЖКТ
- сухость во рту, тошнота, диарея, слабость

Показания к назначению омепразола:
рефлюкс-эзофагит, язвы желудка и
двенадцатиперстной кишки.



Может снижать абсорбцию эфиров ампициллина, солей железа, итраконазола и кетоконазола (омепразол повышает рН желудка). Являясь ингибитором цитохрома Р450, может повышать концентрацию и снижать выведение диазепама, антикоагулянтов непрямого действия, фенитоина (лекарственных средств, которые метаболизируются в печени посредством цитохрома СYP2C19), что в некоторых случаях может потребовать уменьшения доз этих лекарственных средств. В то же время длительное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки в комбинации с кофеином, теофиллином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, метопрололом, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводило к изменению их концентрации в плазме. Усиливает ингибирующее действие на систему кроветворения др. лекарственных средств. Не отмечено взаимодействия с одновременно принимаемыми антацидами.

Взаимодействие

Антациды

Всасывающиеся антациды

бикарбонат натрия
карбонат кальция

Невсасывающиеся антациды

I поколение Препараты алюминия

фосфалюгель
компенсан
пенсамар

II поколение Алюминиево- магниевые препараты

маалокс
альмагель
алмакс

III поколение Алюминиево- магниевые препараты с добавлением альгината

гавискон
топалкан
алгикон

