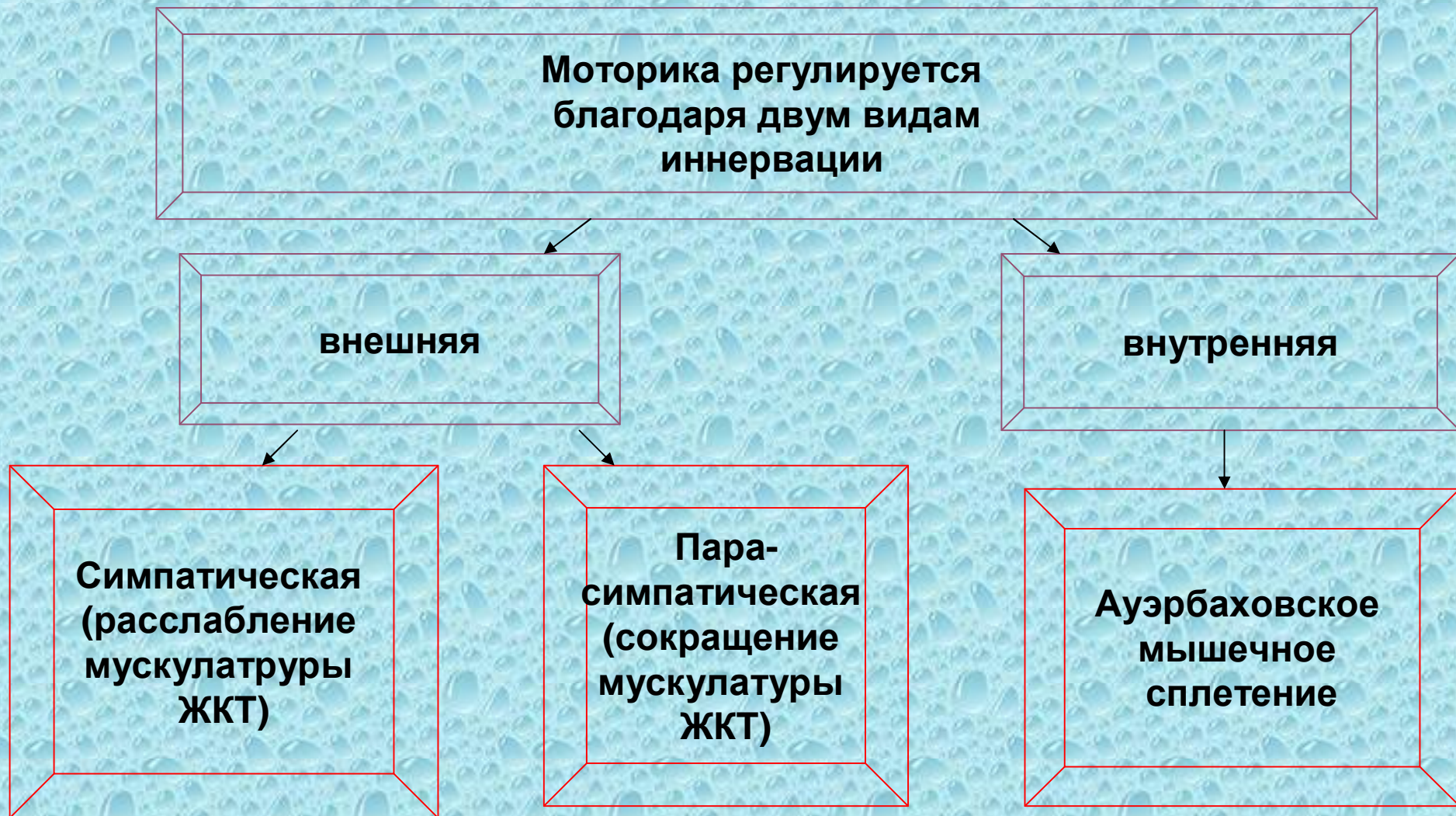


**Клиническая фармакология  
лекарственных  
препаратов, влияющих на  
моторно-эвакуаторную функцию  
желудочно-кишечного тракта.  
Гепатопротекторы**

Хабаровск, 2016

# Нейро-гуморальная регуляция моторики ЖКТ



## **Внутренняя иннервация обеспечивается действием интрамуральных нейромедиаторов:**

- ацетилхолин** для холинергических нейронов;
- серотонин** для серотонинергических нейронов;
- АТФ** для пуринергических нейронов.
- вазоактивный интерстициальный полипептид (VIP)**, который может активировать и ингибировать мышечные нейроны;
- соматостатин**, который способен стимулировать и ингибировать интрамуральные нейроны;
- субстанция Р**, стимулирующая интрамуральные нейроны;
- энкефалины**, модулируют активность интрамуральных нейронов.

# Препараты, стимулирующие моторику ЖКТ

## Прокинетики и противорвотные препараты

околение - неселективные блокаторы дофаминовых рецепторов

Хлорпромазин (аминазин)  
Метоклопрамид (церукал)

поколение - селективные блокаторы дофаминовых рецепторов

Домперидон  
(мотилиум)

III – поколение блокаторы 5 –HT<sub>4</sub> серотониновых рецепторов

Цизаприд  
(координакс)

Антагонисты 5- HT<sub>3</sub> серотониновых рецепторов

Ондансетрон  
(Зофран, Эметрон)  
Трописетрон

## **В основу классификации**

- Ûзложена сила воздействия на моторику желудочно-кишечного тракта, проникновение через ГЭБ, профиль безопасности.**
- ÛПрепараты I-II поколения лучше проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому чаще (особенно метоклопрамид) вызывают экстрапирамидные расстройства, иногда — даже судороги.**
- ÛПо способности воздействовать на моторику желудочно-кишечного тракта домперидон в несколько раз слабее, чем цизаприд.**

## **ПРОКИНЕТИКИ**

**Физиологическими эффектами прокинетиков являются:**

**• повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера;**

**• повышение эвакуаторной функции желудка;**

**• нормализация соотношения фаз мигрирующего моторного комплекса;**

**• повышение антродуоденальной координации;**

**• повышение продуктивной перистальтики кишки;**

**• повышение сократительной способности желчного пузыря.**

## **Метоклопрамид (Церукал )**

### **Фармакодинамика и фармакологические эффекты**

- üПрепарат относят к D<sub>2</sub>- блокаторам, он угнетает триггерную зону продолговатого мозга.**
- üКроме того, он - не прямой холиномиметик, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, устраняя желудочно-пищеводный рефлюкс, усиливает сокращение желудка и кишечника, восстанавливает активность водителя ритма желудка, устраняя тошноту и рвоту.**

## **Метоклопрамид**

## **Фармакологические эффекты:**

**Ускоряет прохождение пищи по тонкому кишечнику**

**Незначительно усиливает перистальтику**

**Не вызывает диарею**

**Способствует уменьшению давления внутри желудка**

**Противорвотное действие (кроме рвоты психогенного и вестибулярного генеза)**

**Нормализует выделение желчи, уменьшает спазм сфинктера Одди**

**Не влияет на АД, функцию дыхания, печени, почек**



# Метоклопрамид

# Фармакокинетика

**Начало действия: 1-3 мин после в/в введения,**

**10-15 мин после в/м введения**

**20-40 мин после приема внутрь**

**Биодоступность при приеме внутрь составляет около 75%.**

**Период полувыведения 4-6 ч.**

**Метаболизируется в печени, экскретируется почками.**

**Проникает через гематоэнцефалический и фетоплацентарный барьеры.**

**Препарат назначают внутрь после еды, а в тяжелых случаях парентерально (внутримышечно или внутривенно).**

**Метоклопрамид**

**Показания к применению**

**Тошнота и рвота, обусловленные:**

**наркозом,**

**лучевой и химиотерапией,**

**болезнями почек,**

**ЧМТ,**

**беременностью,**

**нарушениями моторно-эвакуаторной функции при  
пептической язве, гастритах, ГЭРБ, дискинезиях органов  
ККТ.**

**Метоклопрамид**

**Способ применения  
дозы**

**Таблетки по 10 мг 3-4 раза в день внутрь.  
Таблетки запивают небольшим количеством  
воды и не разжевывают.  
Парентерально 10 мг 1-2 раза в день**

## Метоклопрамид

## Побочные эффекты

- Сухость во рту,
- сонливость,
- тахикардия,
- агранулоцитоз
- шум в ушах,
- запор или диарея
- при длительном приеме – нарушения менструального цикла, гинекомастия
- экстрапирамидные расстройства.

# Селективный блокатор дофаминовых рецепторов Мотилиум (Домперидон)

## Фармакологические эффекты:

блокирует дофаминовые  $D_2$ -рецепторы.

стимулирует перистальтику антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки

ускоряет опорожнение желудка

проникает через гематоэнцефалический барьер

вызывает экстрапирамидных реакций

вызывает седативных эффектов и сонливость

не нарушает умственную активность

превосходит по активности метоклопрамид



# **Мотилиум (Домперидон)**

## **Фармакокинетика:**

**При приеме внутрь быстро всасывается.**

**Метаболизируется в стенке кишечника и печени**

**Характеризуется низкой биодоступностью (15%).**

**Максимальная концентрация в плазме крови – через 1 час**

**Выделяется через кишечник и почки**

**Период полувыведения - 7-9 часов**

# **Мотилиум (Домперидон)**

## **Показания к применению:**

- q Диспепсические расстройства (вздутие живота, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, изжога, чувство тяжести в эпигастрии)**
- q Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного, лекарственного или диетического происхождения.**
- q Тошнота вызванная лекарственной терапией (в т.ч. агонистами дофамина).**

# Мотилиум (Домперидон)

## Способ применения и дозы:

назначается взрослым по 10 мг внутрь 3-4 раза в день за 15-30 минут до приема пищи и перед сном (при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). При необходимости доза может быть удвоена до 60 мг/сутки.

Дозу для детей рассчитывают в зависимости от массы тела. Дозу следует назначать для профилактики рвоты.

## Взаимодействие:

Антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность, антихолинергические средства ослабляют действие.



# **Мотилиум (Домперидон)**

## **Побочные эффекты:**

**головная боль**

**тошнотворность**

**умеренные спазмы в кишечнике**

**значительное повышение пролактина в крови**

**аллергические реакции**

## **Противопоказания:**

**перчувствительность, желудочно-кишечные кровотечения**

**аническая кишечная непроходимость,**

**ерпролактинемия, пролактинома, детский возраст (до 1**

**а).**

## **Цизаприд (Координакс, Пропульсид)**

### **Фармакологические эффекты:**

**Блокирует 5-HT<sub>3</sub> рецепторы и стимулирует 5-HT<sub>4</sub> рецепторы в пресинаптических нервных окончаниях, тем самым он оказывает не прямое холинергическое действие на мотильный аппарат всего желудочно-кишечного тракта, увеличивает выделение ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брюшной полости (Ауэрбахового сплетения в кишечнике).**

**Стимулирует перистальтику толстого и тонкого кишечника**

**Предупреждает возникновение рефлюкса**

**Усиливает моторику пищевода**

**Повышает сократительную деятельность желудка**

**Незначительное повышение пролактина в крови**

## **Цизаприд (Координакс, Пропульсид)**

### **Способ применения и дозы:**

- ї При рефлюкс-эзофагите 5 – 10 мг 3 раза в день.**
- ї В тяжелых случаях доза может быть повышена до 20 мг 3 раза в день**
- ї Курсом в течение нескольких недель.**
- ї Поддерживающая доза (5-10) мг 2 раза в сутки длительно**

## Цизаприд (Координакс, Пропульсид)

Особенности применения. Побочные эффекты.

диарея, преходящие абдоминальные спазмы, диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, очень редко — экстрапирамидные расстройства.

Существуют доказательства о негативном влиянии на сердечный ритм (удлинение интервала QT), поэтому в настоящее время препарат редко применяется в связи с кардиотоксическим действием.

## **ПРОКИНЕТИКИ**

**Показаниями к применению прокинетических препаратов являются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта с первичным нарушением двигательной функции - это, прежде всего, широко распространенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.**

**Прокинетики считаются препаратами патогенетического действия ГЭРБ. Это обусловлено тем, что они устраняют непосредственную причину гастроэзофагеального рефлюкса - пищеводную дисмоторику, повышают тонус нижнепищеводного сфинктера.**

## **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) –**

**развитие характерных симптомов и/или воспалительное поражение дистальной части пищевода, вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или кишечного содержимого.**

**Классификация:** неэрозивная форма (НЭРБ) (60%) не прогрессирующее течение и отсутствие осложнений; эрозивная (ЭРБ) форма (37%) может прогрессировать и осложняться развитием кровотечений, пептической язвы; пищевод Баррета (ПБ) (3%) – потенциально предраковое заболевание.

**Основные этиопатогенетические механизмы:** снижение функции антирефлюксного барьера; повреждающее действие рефлюктанта (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты); снижение клиренса пищевода.

# Лечение ГЭРБ

**Изменение образа жизни, диета.**

**Фармакотерапия:**

**Монотерапия**

**Комплексная поэтапно усиливающаяся (step-up) терапия:**  
применяется при отсутствии язвенных дефектов и осложнений

**Терапия с поэтапным уменьшением (step-down) активности**

**лечения: применяется при язвенных эзофагитах (ИПП в  
повышенных дозах**  **ИПП в терапевтических дозах** 

**ИПП в половинных дозах).**

**Правило «Белла»:** заживление эрозий пищевода происходит в 80-90% случаев, если удастся поддерживать показатели интрагастрального pH выше 4,0 в течение не менее 16-22 часов в сутки.

# Лечение ГЭРБ

## **Цели лечения:**

• купирование клинических симптомов;  
• заживление эрозий;  
• профилактика рецидивов;  
• редотвращение или устранений осложнений;  
• повышение качества жизни.

## **Цели фармакотерапии:**

• устранение за кислнения в пищеводе путем блокады кислотной продукции обкладочными клетками;  
• связывание агрессивных компонентов желудочного содержимого;  
• создание препятствий для контакта последних со слизистой оболочкой пищевода (антациды, альгинаты);  
• коррекция моторных расстройств;  
• ритопротекция.



## **Основные группы препаратов**

**Антисекреторные препараты:** блокаторы  $H_2$ - рецепторов гистамина; **Ингибиторы протонной помпы** – уменьшение повреждающего действия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода за счет снижения объёма кислой секреции желудка и желудочного содержимого в целом.

**Прокинетики** – устранение моторно-тонических нарушений запирающего механизма кардии.

**Антацидные препараты и алгинаты** – снижение кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока.

**Цитопротекторы** – повышение выработки слизи, бикарбонатов и улучшение процессов микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и пищевода.

# Дополнительные группы препаратов

• **Урсодеоксихолиевая кислота** – при рефлюкс-эзофагите, обусловленном забросом в пищевод дуоденального содержимого (желчных кислот).

• **Сульпирид (эглонил)** – при наличии психоформных расстройств в виде тревоги, страха, раздражительности.



## Неэрозивная ГЭРБ

- I. Антацидные препараты и альгинаты
- II. Прокинетики (домперидон 20-40 мг/сут)
- III. ИПП (омепразол, эзомепразол, рабепразол - 20 мг/сут; лансопразол 30 мг/сут; пантопразол – 40 мг/сут).



# Эрозивная ГЭРБ

**Курсовое лечение 4-12 нед.**

**Антацидные препараты и альгинаты**

**Трокинетики (домперидон 20-40 мг/сут)**

**ИПП (омепразол, эзомепразол, рабепразол - 40 мг/сут;  
тансопразол 30-60 мг/сут; пантопразол – 80 мг/сут)**

**Блокаторы H<sub>2</sub>- рецепторов гистамина (?)**

**Поддерживающая терапия 26-52 нед.**

**Антацидные препараты и альгинаты**

**Трокинетики (домперидон 20-40 мг/сут)**

**ИПП (омепразол, эзомепразол, рабепразол - 20 мг/сут;  
тансопразол 30 мг/сут; пантопразол – 40 мг/сут)**

**Блокаторы H<sub>2</sub>- рецепторов гистамина (?)**



*Доказана  
возможность  
применения пол-  
стандартной  
дозы  
для  
поддерживаю-  
щего  
лечения*

# Препараты, блокирующие серотониновые рецепторы

## Ондансетрон. Трописетрон.

Селективно блокируют серотониновые 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы в ЦНС. На длительный период и существенно повышают давление в нижнем пищеводном сфинктере, ускоряют эвакуацию из желудка. В толстой кишке увеличивает продолжительность коллоно-цекального и толстокишечного транзита, уменьшает тонический компонент гастроколического ответа на еду и нормализует тонус толстой кишки.

Снижают противорвотной активностью. Блокируют рвотный рефлекс (провоцирующее его ощущение тошноты), вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, стимулирующими выброс серотонина серохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Ухудшают работоспособность и не обладают седативным действием

### Фармакокинетика:

Абсорбируются в ЖКТ, максимальная концентрация в крови через 1,5 ч. Метаболизируются почками. Продолжительность действия трописетрона составляет 24 часа.

### Режим дозирования

Для профилактики и устранения рвоты и тошноты, вызванной противоопухолевыми препаратами вводят в/в начальной дозе 0,15 мг/кг за 15-30 минут до химиотерапевтического средства, а потом – дополнительно 2 дозы по 0,15 мг/кг каждые 4 часа.

## **Трописетрон (навобан). Ондансетрон (зофра**

***желательные эффекты.***

**головная боль, запоры, реже - головокружение, тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе, диарея, повышение активности печеночных аминотрансфераз в крови, а также возможны гипотензия (у больных артериальной гипертензией, наоборот, повышение артериального давления), остановка сердечной деятельности, зрительные галлюцинации, кожная сыпь.**

***показания к применению***

**предотвращение тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией; профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.**

# Слабительные препараты

---

## Бисакодил

Синтетический препарат, производное дифенилметана.

Стимулирует рецепторы стенки тонкого кишечника.

Повышается секреция слизи в толстом кишечнике, усиливает перистальтика.

**Фармакокинетика:** при приеме внутрь – эффект через несколько часов и использовании свечей – в течение 1 часа.

**Режим дозирования:** внутрь по 0,005- 0,01 г (1-2 таблетки) перед сном и необходимости - дополнительно 1-2 таблетки утром за 30 мин до завтрака. Ректально вводят по 1- 2 свечи (0,01 - 0,02 г) в сутки.

**Показания к применению:** гипотонические запоры, неврогенные запоры

**Побочное действие:** боли в животе, диспептические расстройства, при длительном применении - водно-солевые нарушения с вторичным гиперальдостеронизмом.

---

# Слабительные препараты

## Пикосульфат натрия (гутталакс)

**Фармакодинамика:** сходная с бисакодиллом.

**Фармакокинетика:**

Выпускается в виде раствора для внутреннего применения - 1мл содержит 0,0075 г активного вещества, которое активизируется бактериальными сульфатазами и влияет на рецепторный аппарат толстого кишечника (усиливается перистальтика)

**Режим дозирования:**

Назначается по 5-10 капель (макс. до 15 капель).



# Препараты, угнетающие моторику ЖКТ

## Лоперамид (имодиум)

Является агонистом М-опиатных рецепторов кишечника, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, снижая тонус и моторику мышечного слоя ЖКТ.

**Фармакокинетика:** В кишечнике всасывается 40%, связывается с белками плазмы крови (95%). Максимальная концентрация - через 5 ч. Проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени. Период полувыведения 9-14 ч.

**Противопоказания:** кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к препарату, I триместр беременности.

**Побочное действие:** головная боль, запор.

**Режим дозирования:** начальная доза — 4 мг, максимально допустимая суточная доза — 16 мг. При отсутствии стула или его нормализации в течение 12 часов лечение прекращают.

# Препараты, купирующие спазм гладкой мускулатуры ЖКТ

## q Нейротропные:

- ü Атропин
- ü Скополамин
- ü Бускопан
- ü Прифиния бромид

- расслабляют мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих путей
- снижают секрецию желудка и экскреторных желез

**Спазмолитики**

## q Миотропные:

- ü Папаверина гхд
- ü Дротаверин
- ü Мебеверин
- ü Селективные блокаторы кальциевых каналов

## **M-холиноблокаторы (группа атропина)**

### **Механизм действия:**

Блокада M1 и M3 периферических холинорецепторов вызывает секреторное и спазмолитическое действие.

### **Системные побочные эффекты:**

сухость во рту, снижение остроты зрения, нарушение мочеиспускания, тахикардия, запор.

# **М-холиноблокатор - прифиний бромид (Но-спазм)**

## **Фармакологическое действие:**

спазмолитик, механизм действия которого связан с блокадой М3-холинорецепторов ЖКТ, желчевыводящих и мочевыводящих путей.

Препарат купирует болевой синдром, связанный со спазмами гладких мышц этих органов или их усиленной перистальтикой.

Подавляет продукцию соляной кислоты в желудке.

При применении в средних терапевтических дозах не оказывает влияния на ЧСС, ЦНС и нейромышечную проводимость.

Препарат обладает слабо выраженной антигистаминной активностью.

## **Фармакокинетика**

При приеме внутрь препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ.

# **М-холиноблокатор - прифиний бромид (Но-спазм)**

## **Показания к применению:**

**ü желчная колика (парентеральное введение);  
почечная колика (парентеральное введение);  
болевым синдромом, связанным со спазмами гладких мышц  
желчевыводящих путей, в частности при холецистите, дискинезии  
(особенно по гиперкинетическому типу);  
синдром «раздраженной толстой кишки»;  
усиленная перистальтика ЖКТ, рвота;  
болевым синдромом при панкреатите;  
рвота, спазмы гладких мышц ЖКТ у новорожденных и детей  
младшего возраста;  
в качестве премедикации перед проведением  
эзофагогастродуоденоскопии или рентгенологического  
исследования желудка и кишечника;  
рвота.**

# **М-холиноблокатор - прифиний бромид (Но-спазм)**

## **Противопоказания к применению:**

**паукома;  
денома предстательной железы;  
овышенная чувствительность к препарату.**

## **Режим дозирования:**

**зловая доза для взрослых составляет 30-60 мг (табл).**

**атность назначения — 3 раза/сут.**

**и остром выраженном болевом синдроме можно назначить 90 мг на оди  
ем.**

**створ для инъекций.**

**епарат вводят п/к , в/м или в/в в дозе 1-2 мл.**

**и необходимости введение можно повторить через 6-8 ч.**

**утривенное введение следует осуществлять медленно, в течение 1 мин.  
и быстром введении существует опасность резкого падения АД .**

## Побочные эффекты

Связаны с холиноблокирующим действием препарата:

редко — сухость во рту,  
мидриаз,  
нарушение аккомодации,  
повышение внутриглазного  
давления,  
запор.

## **Миотропный спазмолитик Папаверин (Papaverine)**

### ***Фармакодинамика:***

**Фармакологическое действие - спазмолитическое, гипотензивное.**

**Ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает в клетке накопление циклического 3',5'-АМФ и понижение уровня Са. Снижает тонус. Расслабляет гладкие мышцы внутренних органов (ЖКТ, воздухоносные пути, мочеполовая система) и сосудов.**

**В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.**



## **Миотропный спазмолитик Папаверин (Papaverine)**

**üБыстро и полно всасывается при любых путях введения.**

**üВ плазме связывается с белками.**

**üЛегко проходит через гистогематические барьеры, в печени подвергается биотрансформации.**

**ü $T_{1/2}$  - 0,5-2 ч.**

**üВыводится почками главным образом в виде метаболитов.**

# Миотропный спазмолитик Папаверин (Papaverine)

## *Трименение:*

• Спазмы сосудов головного мозга, стенокардия, эндартериит, холецистит, пилороспазм, спастический колит, почечная колика.

## *Противопоказания:*

• Гиперчувствительность, АВ блокада, глаукома, нарушение функции печени, пожилой возраст (риск гипертермии), детский возраст (до 6 мес).



## **Миотропный спазмолитик Папаверин (Papaverine)**

### ***Побочные действия:***

**üAV блокада, желудочковая экстрасистолия, гипотензия, запор, сонливость, повышение в крови уровня трансаминаз, эозинофилия.**

### ***Передозировка:***

**üСимптомы: нарушение зрения (двоение в глазах), слабость, сонливость, гипотензия.**

# **Миотропный спазмолитик дротаверина гидрохлорид**

## **Фармакологическое действие:**

**Ингибирование фосфодиэстеразы**

**Стабилизация внутриклеточного уровня цАМФ**

**Уменьшение поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки**

**Снижение тонуса гладких мышц и двигательной активности внутренних органов**

**Расширение сосудов**

## **Фармакокинетика:**

**Полностью и быстро абсорбируется из ЖКТ.**

**Максимальная концентрация через 2 ч.**

**Период полувыведения при в/в введении - 2,4 ч.**

**Большая часть выводится с мочой, остальная — с фекалиями.**

## Показания к применению

азмы гладкой мускулатуры, связанные с заболеваниями лудочно-кишечного, билиарного тракта, мочевых путей.

*в качестве вспомогательной терапии:* - головные боли вящего типа; дисменорея.

## Противопоказания:

- ü Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- ü Тяжелая печеночная или почечная недостаточность
- ü Тяжелая сердечная недостаточность
- ü С осторожностью — при гипотензии.

## **Побочные действия :**

**раствор для в/в и в/м введения - желудочно-кишечные нарушения (тошнота, запор); нарушения нервной системы (головная боль, головокружение, бессонница); сердечно-сосудистые нарушения (учащенное сердцебиение, гипотензия); нарушения иммунной системы (аллергические реакции, особенно у больных, обладающих повышенной чувствительностью к бисульфитам).**

**Таблетки - желудочно-кишечные нарушения (тошнота, запор); нарушения нервной системы (головная боль, головокружение, бессонница); сердечно-сосудистые нарушения (учащенное сердцебиение, гипотензия)**

## Миотропные спазмолитики

• **Дротаверин: 40 мг 3 раза в день;**

• **Но-шпа форте: таблетки: внутрь. Взрослым — по 40-80 мг (1/2-1 табл.) 2-3 раза в сутки. Детям в возрасте от 6 до 12 лет — по 20 мг (1/4 табл.) 1-2 раза в сутки.**

• **Никошпан (но-шпа + витамины PP) 10 мг 3 раза в день.**



# **Миотропный спазмолитик мебеверин (Дуспаталин)**

**ингибирует фосфодиэстеразу и стабилизирует внутриклеточный уровень ИФ, уменьшает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, оказывает избирательным релаксирующим действием на сфинктер Однера. Эффективнее папаверина в 20-40 раз)**

**оказывает нормализующее действие на функцию кишечника: сохраняет нормальную перистальтику кишечника после подавления гипермоторного спазма**

**стимулирует процессы желчеотделения и нормализует моторную функцию билиарного тракта**

**нет ограничений в применении (как при запорах, так и при диарее)**



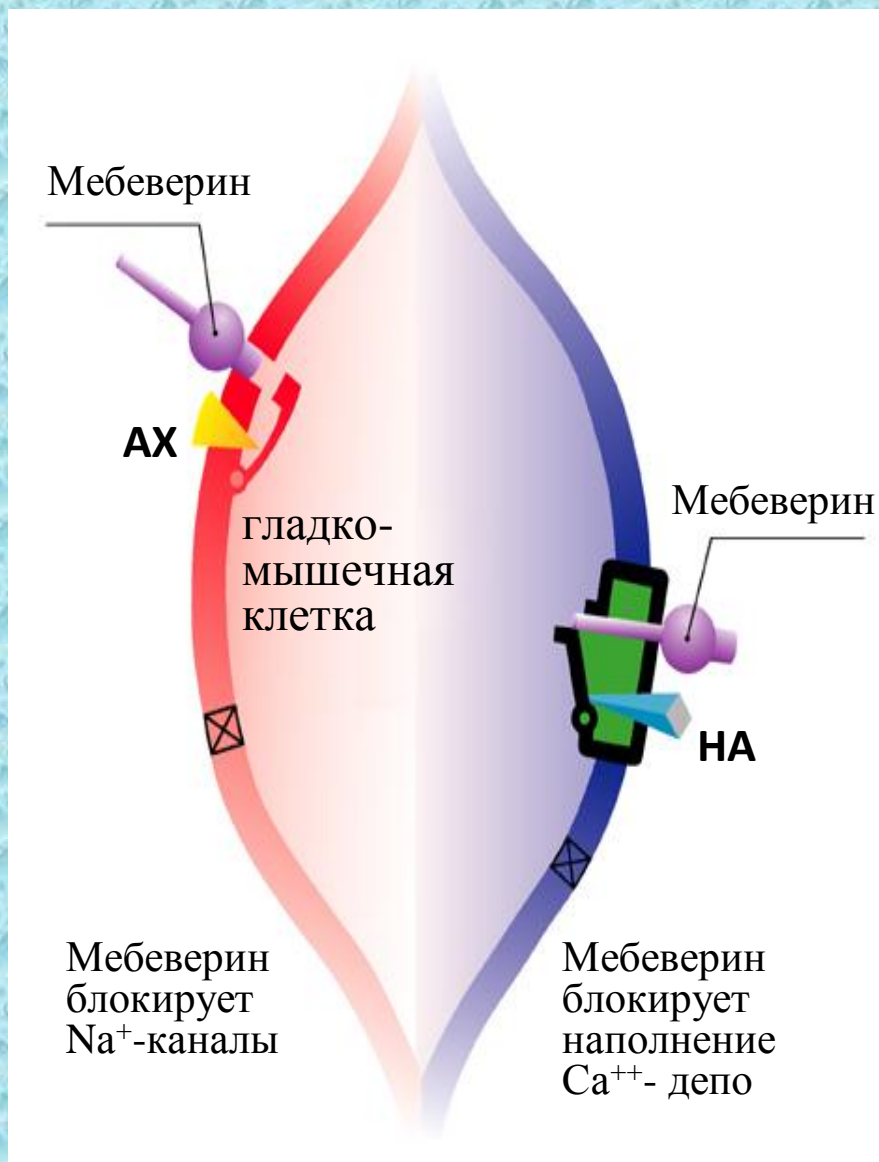
## **Миотропный спазмолитик мебеверин (Дуспаталин)**

**В отличие от нейротропных спазмолитиков - не действует на холинергическую систему и не вызывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, задержка мочи, слабость, запор**

**В отличие от других миотропных спазмолитиков не вызывает гипотонию гладкой мускулатуры органов пищеварения и не имеет системных эффектов**

**Вызывает минимум побочных эффектов (редко – головокружение, кожные реакции), нетоксичен и разрешен к применению у беременных и при лактации**

# Двойной механизм действия препарата



1. Мебеверин блокирует  $\text{Na}^+$ -каналы и препятствует развитию спазма
2. Мебеверин блокирует  $\text{Ca}^{++}$ -депо, ограничивает выход  $\text{K}^+$  из клетки и препятствует развитию гипотонии

# Мебеверин (дюспаталин)

## ***казания:***

**взрослых - спазм органов ЖКТ (в т.ч. обусловленный органическим заболеванием), кишечная колика, желчная колика, синдром раздраженной толстой кишки.**

**детей старше 12 лет - функциональные расстройства ЖКТ сопровождающиеся болью в животе.**

## ***отивопоказания:***

**иперчувствительность к любому компоненту препарата.**

## ***бочные действия :***

**едко - головокружение, крайне редко - крапивница, отек Квинке, отек лица и экзантема.**

# Мебеверин: показания к применению

Дисфункция  
сфинктера Одди  
после  
холецистэктомии

Коррекция литогенности при  
физико-химической стадии  
ЖКБ

Купирование симптомов,  
связанных с нарушением  
двигательной функции желчных  
путей и внешнесекреторной  
функции гепатобилиарного тракта

Устранение боли, в  
т.ч. желчной колики



## **Миотропный спазмолитик мебеверин (Дуспатали)**

**Выпускается в капсулах по 200 мг (лекарственная форма обеспечивает длительное действие препарата в результате постепенного высвобождения мебеверина)**

**Рекомендованный прием: внутрь по 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером).**

# Блокаторы кальциевых каналов

*группы блокаторов кальциевых каналов:*

**неселективные** (такие как нифедипин, верапамил, дилтиазем и др.).

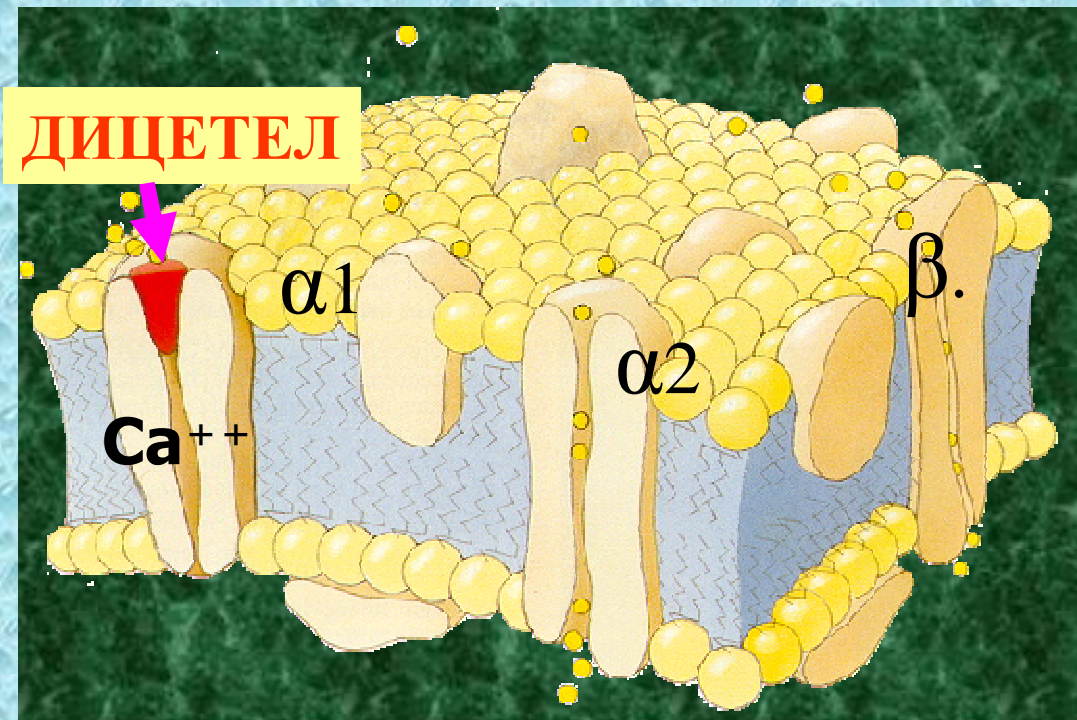
Для достижения гастроэнтерологических эффектов требуются высокие дозы, что практически исключает их в использовании).

**селективные** (дицетел - **пинавериум хлорид**, спазмомен - **пинавериум бромид**) - в основном действуют на уровне толстой кишки;

небольшое количество (5 - 10 %) действует, по всей вероятности, и на уровне верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, но эта сторона их действия и установление места в лечении гастроэнтерологической патологии требуют дальнейших исследований, хотя опосредованные эффекты, связанные с уменьшением внутрипросветного давления, облегчают пассаж желчи.

# Пинавериум хлорид

- Ø Предотвращает спазм ЖКТ.
- Ø Снимает боль и метеоризм.
- Ø Нормализует транзит по кишечнику.
- Ø Быстрота наступления эффекта.



*омакодинамика.*

елективно блокирует кальциевые каналы, расположенные гладкой мускулатуры внутренних органов (в основном печника и желчевыводящих путей),  
нижает секрецию соляной кислоты,  
скоряет эвакуаторную функцию желудка.

# Пинавериум хлорид

**Фармакокинетика.**

Абсорбция в ЖКТ - менее 10%.  $T_{Cmax}$  - 1 ч.

Связь с белками плазмы - 97%.

Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  - 1.5 ч.

Выводится с каловыми массами, незначительная часть - почками.

**Показания.**

в качестве средства для симптоматического устранения боли, ощущения дискомфорта и нарушения моторики: холецистит, холангит, панкреатит, дуоденит, эзофагит, энтерит, пилороспазм, холелитиаз, печеночная колика, желчная колика, почечная колика, дискинезия желчевыводящих путей, спастический колит, гастралгия; постхолецистэктомический синдром, синдром раздраженной тонкой кишки.

Подготовка к проведению эндоскопических и рентгенологических исследований ЖКТ.



# Пинавериум хлорид

**Противопоказания.** Гиперчувствительность.

**Использовать с осторожностью** - беременность, период лактации, детский возраст.

**Побочные эффекты.**

Диспепсия, аллергические реакции, запоры, тошнота.

**Режим дозирования.**

Внутрь, по 50 мг 3 раза в сутки или по 100 мг 2 раза в день (во время еды), таблетку проглатывают целиком (не разжевывая и запивая 200 мл воды или достаточным количеством жидкости).

При необходимости - до 300 мг/сут.

Иногда назначают перед сном.

# Гимекрамон (одестон)

обладает избирательным спазмолитическим действием:

- на сфинктер Одди
- на сфинктер желчного пузыря

Гимекрамон не обладает прямым желчегонным действием, но облегчает приток желчи в пищеварительный тракт, тем самым снижает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которая происходит в первой фазе образования желчи

не повышает давления в желчных путях.

не оказывает влияния на секреторную функцию пищеварительных желез и процессы кишечной абсорбции.

стимулирует перистальтику кишечника, что приводит к нормализации его работы.

# Гимекрамон (одестон)

## *Фармакокинетика.*

- ü Абсорбция - высокая,
- ü слабо связывается с белками плазмы,
- ü T<sub>max</sub> - 2-3 ч, T<sub>1/2</sub> - 1 ч,
- ü выводится почками.

## *Побочные эффекты.*

- ü Аллергические реакции;
- ü при длительном применении - диарея, метеоризм,
- ü головная боль,
- ü абдоминальные боли,
- ü язва желудка.

# Гимекрамон (одестон)

## *Показания.*

• Дискинезия желчевыводящих путей и сфинктера Одди по спастическому типу,

• хронический холецистит,

• холангит;

• холелитиаз;

• состояние после оперативных вмешательств на желчном пузыре и желчных путях.

• анорексия, тошнота, запор, рвота (на фоне гипосекреции желчи).

## **Гимекрамон (одестон)**

***противопоказания.***

**Гиперчувствительность, беременность, период лактации**

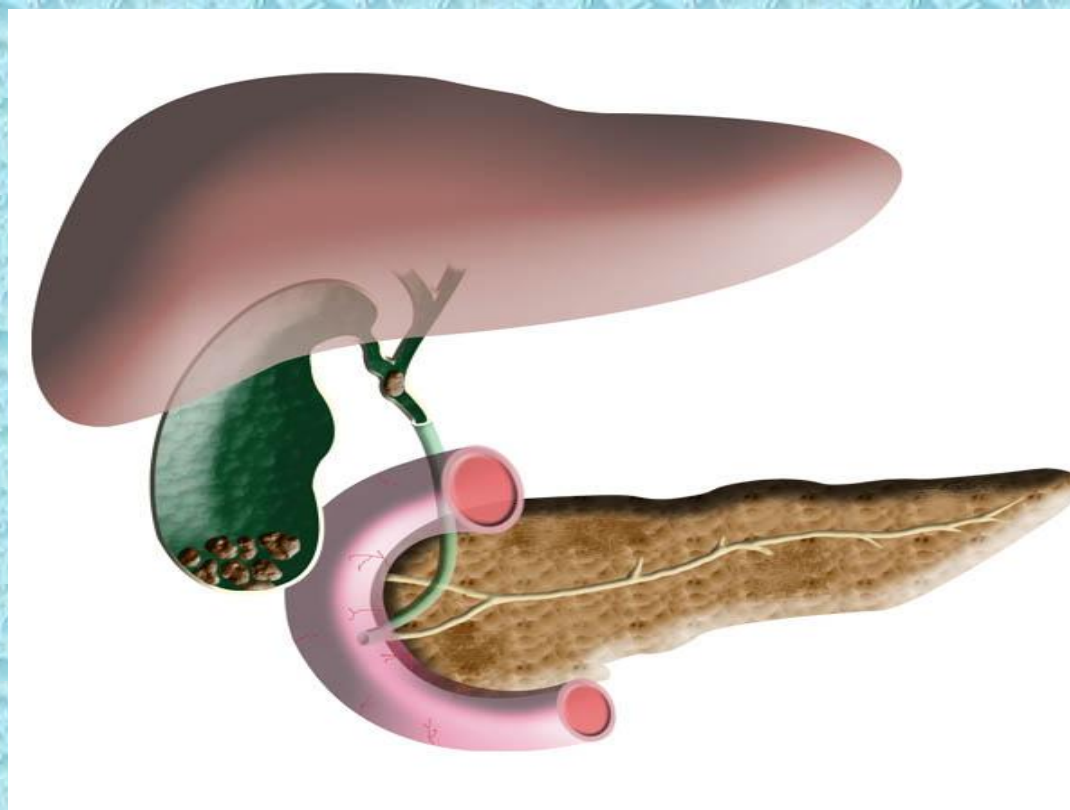
**Непроходимость желчевыводящих путей, почечная/печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилия.**

***режим дозирования.***

**Внутрь, за 30 мин до еды; взрослым - по 200-400 мг (до 100 мг) 3 раза в день в течение 2-3 нед;**

**детям - 200-600 мг/сут за 1 или 3 приема.**

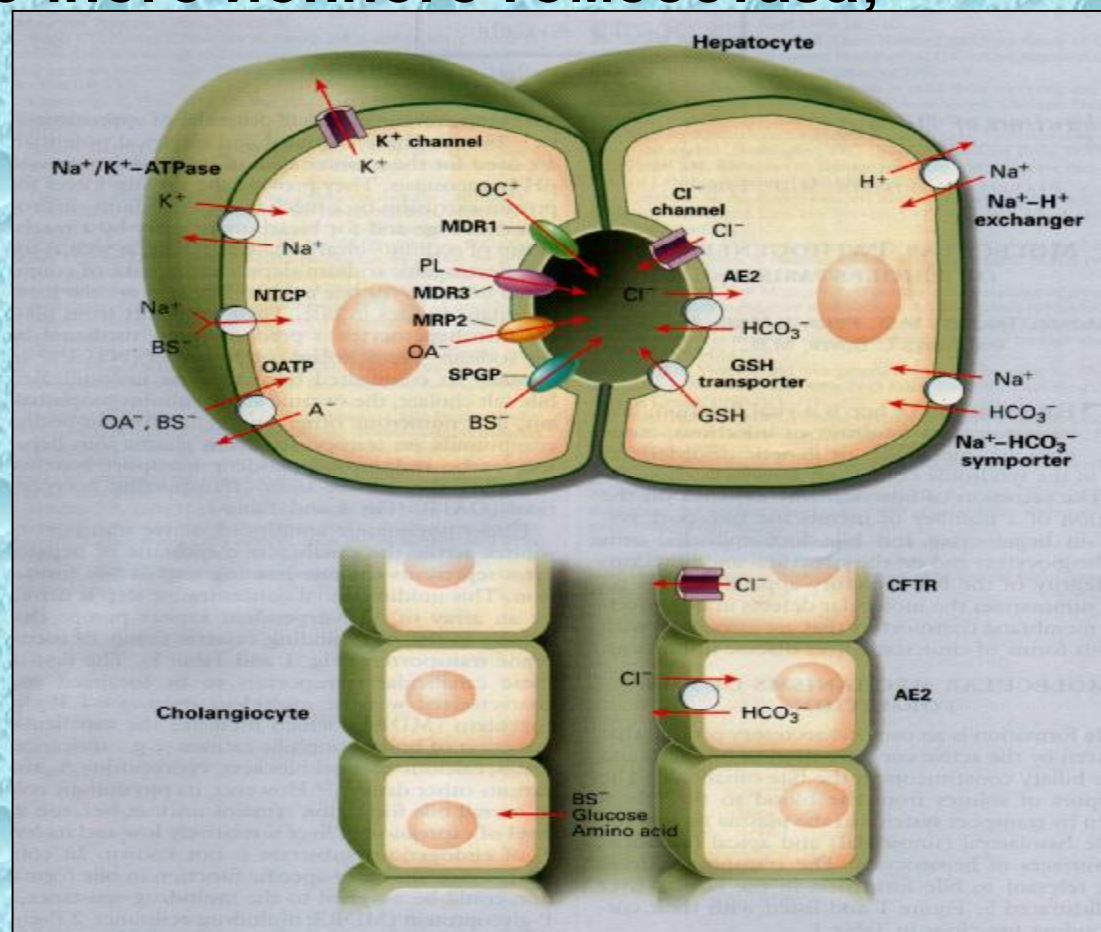
# ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ



**В настоящее время известны 5 основных химических механизмов, ведущих к гибели печеночных клеток:**

- 1. Повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета;**
- 2. Дисфункция митохондрий;**
- 3. Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;**

**4. Активация ферментов участвующих в метаболизме веществ;**  
**5. Окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.**



# **Иммунные механизмы гепатотоксичности**

- 1. Иммуноаллергическая гепатотоксичность**
- 2. Цитотоксические лимфоциты**
- 3. Цитокины**
- 4. Система комплемента**
- 5. Клеточные кооперации**





# ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Это группа ЛП действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию паративно-регенерационных процессов в печени.

## **Гепатотропные препараты (гепатопротекторы)**

**Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: Карсил, Легалон, Силибор, Силибинин, Силимарин, Гепатофальк.**

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

**Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, витамины, аминокислоты: Эссенциале.**

**Препараты лактулозы: Лактофальк, Дюфалак.**

**Препараты разных групп: Адеметионин (Гептрал), кислота липоевая (Тиоктацид), урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк)**

# препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши

*Основными эффектами силимарина  
(силибинина) являются:*

- Мембранопротективный;
- Антиоксидантный;
- Метаболический.



**Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши**

**ÿПроизводные силимарина целесообразно применять у больных заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности.**

**ÿОсторожность следует соблюдать у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов холестаз может усиливаться.**

**ÿДлительность курса не должна превышать 4 недель, после этого при необходимости продолжать лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить препарат эссенциальных фосфолипидов.**

**Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши**

***рсил и легалон* применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками.**

**Особенностью препарата *гепатофальк-планта* является то, что в его состав наряду с экстрактом расторопши пятнистой входят извлечения из чистотела большого и яванского имбиря. *Показание к применению:* острые и хронические гепатиты, циррозы печени, токсико-метаболические поражения печени, в том числе ксенобиотиками.**

# Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

и всех заболеваниях печени  
включается повреждение мембран  
гепатоцитов, патогенетически  
основанным является назначение  
препарата, оказывающей  
стабилизирующее и регенерирующее  
действие на структуру и функции  
поврежденных мембран и обеспечивающей  
замедление процесса деструкции клеток.

Средствами такой направленности  
действия являются препараты,  
содержащие эссенциальные  
фосфолипиды.



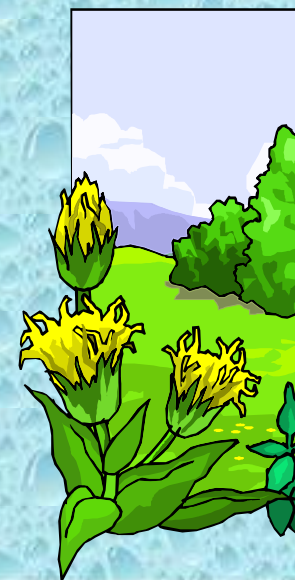
# Химический состав ЭФ (фосфолипиды)

• **Фосфатидилхолин**- 50% липидов клеточных мембран, входит в состав липопротеидов крови, содержится во всех тканях

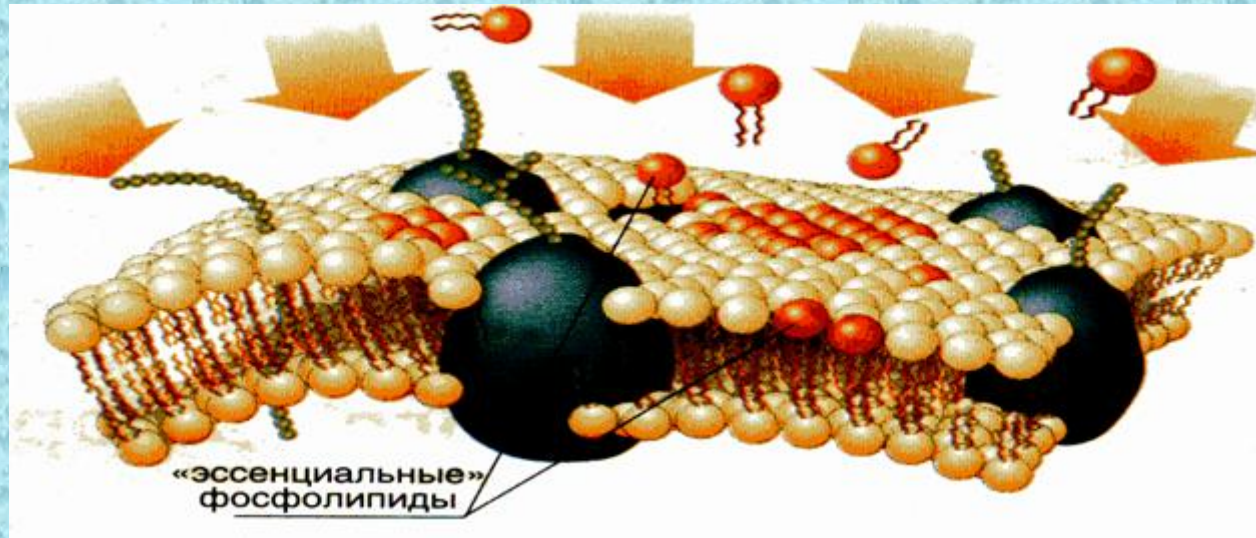
• **Фосфатидилэтаноламин** – 20% липидов клеточных мембран, регулятор тканевого обмена липидов

• **Фосфатидилинозитол** - клетки нервной системы (серое вещество головного мозга)

• **Фосфатидилсерин** – регулятор мембраносвязанных ферментов головного мозга



# Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) (Механизмы действия)



ü Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран.



# **Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды**

## ***Фармакодинамика***

**Гепатозащитное действие ЭФЛ, очевидно, основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени.**

## **Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды**

**В клинической практике эссенциале используется по 3  
основным направлениям:**

**три заболеваниях печени и ее токсических поражениях;**

**три патологии внутренних органов, осложненных  
повреждением печени;**

**как метод "медикаментозного прикрытия" при применении  
лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени  
(тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина  
и др.).**

# Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды



## Показания к применению препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды

*в составе комплексной терапии:*

гепатит (острый и хронический)<sup>B</sup>,

жировая дистрофия печени различного генеза<sup>D</sup>

алкоголический гепатит<sup>D</sup>,

вирусный гепатит<sup>D</sup>,

геморрагический синдром с энцефалопатией (2 г/сут в/в)<sup>B</sup>,

печеночная кома<sup>D</sup>,

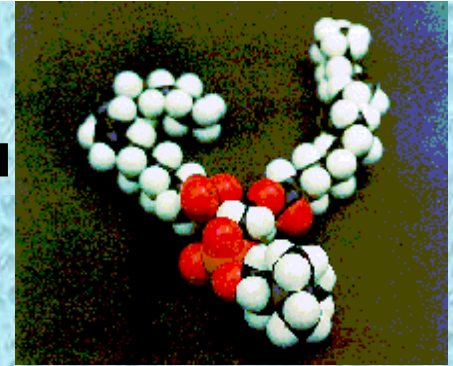
пreeклампсия<sup>D</sup>,

гипертоническая болезнь<sup>D</sup>,

гипертония<sup>D</sup>,

лекарственная интоксикация<sup>D</sup>,

нарушение функции печени при других соматических заболеваниях<sup>D</sup>.



*Лекарственные средства, под ред.  
Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина – М., 2006*

# S-аденозил-L-метионин - адеметионин (гептрал)

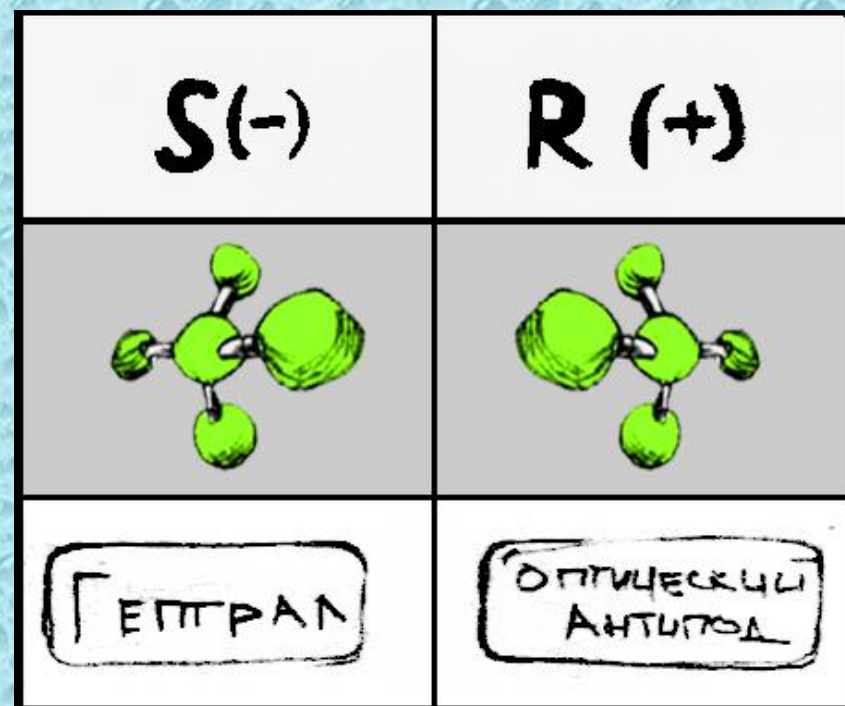


# Препарат метаболического действия

*S*-аденозил-*L*-метионин –  
восполняет дефицит  
адеметионина в печени и  
мозге.

Ø Организм человека  
состоит в основном из  
левоповорачивающих изомеров  
молекул.

Ø Молекула адеметионина  
содержит в основном  
левоповорачивающие изомеры.



# Адеметионин

Фармакодинамика	Фармакологические эффекты
Донор метильных групп	Печень – антихолестатический эффект ЦНС – антидепрессивный эффект
Предшественник таурина	Печень – антихолестатический эффект, защита клетки от гибели, профилактика холелитиаза
Предшественник глутатиона	Печень – детоксикация при токсических поражениях печени, антиоксидантный эффект
Предшественник полиаминов	Печень – регенерация, профилактика фиброзирования, повышение выживаемости при циррозе*
Противовоспалительный эффект	Уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов при остеоартритах

*\*Mato J et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis. Journal of Hepatology. 1999; 30: 1081-1089.*

# Адеметионин

- Ø Антиоксидантное
- Ø Детоксицирующее
- Ø Регенерирующее
- Ø Холеретическое
- Ø Холекинетическое
- Ø Нейропротективное
- Ø Антидепрессивное



# Адеметионин. Фармакокинетика.

## **1. Биодоступность:**

ü при пероральном приеме 5% (метаболизируется в печени и там же восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку).

ü при парентеральном введении 95%.

## **ü 2. Наличие специальной оболочки, растворяющейся в кишечнике:**

ü – защита от агрессивного воздействия желудочного сока

## **ü 3. Максимальная концентрация в плазме (С<sub>тах</sub>):**

ü достигается через 2-6 час

## **ü 4. Период полувыведения**

ü ( $T_{1/2}$ ) = 90 мин

## **ü 5. Экскреция**

ü почками

## **Адеметионин - основные показания к применению**

**ØХронические гепатиты и циррозы печени**

**ØХронический бескаменный холецистит, холангит**

**ØЭнцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)**

**ØАбстинентный синдром (алкоголизм, опиоидная наркомания и др.)**

## **Адеметионин противопоказания**

- ü Гиперчувствительность к препарату;**
- ü Беременность (1-2 триместр);**
- ü Период лактации;**
- ü Возраст до 18 лет.**

# **Адеметионин побочные эффекты**

**üИзжога**

**üБоли в эпигастрии**

**üДиспепсия**

**üАллергические реакции**

**üУчитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется его прием перед сном**

# Две лекарственные формы Гептрал - возможность применения в различных клинических ситуациях

## *Формы выпуска:*

- Ø Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения во флаконах, содержащий 400 мг адеметионина
- Ø Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг для приема внутрь

## *Условия хранения*

- Ø При температуре не выше 25° С
- Ø Срок годности - 3 года



# **Адеметионин - способ применения и дозирование**

- ü Внутрь 800–1600 мг/сут от 2-4 нед до 2-х и более месяцев;**
- ü При необходимости интенсивной терапии:**
  - ü I этап лечения: 800 мг/сут. Парентерально в/в капельно или в/м в течение 2-3 недель**
  - ü II этап лечения: 800-1200 мг/сут. Перорально от 2-4 недель до 2-х и более месяцев**

# **Урсодезоксиохолевая кислота**

**Û гидрофильная, не цитотоксичная желчная кислота;**

**Û является компонентом желчи медведя;**

**Û в человеческой желчи ее доля ничтожна.**

# Урсодезоксихолевая кислота

## Механизм действия

**Гипохолестеринемическое действие**

- ✗ **Снижение синтеза холестерина в печени;**
- ✗ **Снижение секреции холестерина в желчь;**
- ✗ **Снижение всасывания холестерина в кишечнике.**

**Литолитическое действие**

- ✗ **Снижение литогенности желчи, повышение холатохолестеринового индекса, образование жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и усиление растворения холестериновых камней**



# Показания к применению УДХК

Вирусные гепатиты с  
холестатическим компонентом

ККБ

ЛБЦ

ЛСХ

Холестаза при беременности

Полипоз желчного пузыря

Муковисцидоз

Алкогольные поражения  
печени



# Урсодезоксихолевая кислота побочные эффекты:

Диарея;

Повышение трансаминаз;

*(при приеме урсодезоксихолевой кислоты побочные эффекты встречаются редко)*



холестериновые камни желчного пузыря

## Препараты, содержащие желчные кислоты

Название препарата	Состав	Способ применения
<b>Урсосан</b> <b>Урсофальк</b>	<b>Урсодеоксихолевая кислота</b>	<b>Капсулы по 250 мг, суспензия в 5 мл - 250 мг.</b> <b>Назначается в дозе 10-15 мг/кг/сут; 2/3 суточной дозы назначается на ночь, 1/3 у</b>