

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

Н.П. Гяделова, В.В. Корнева

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье обсуждается проблема назначения желчегонных препаратов. Рассмотрены механизмы желчеобразования и желчевыведения с учетом их особенностей у детей, дана характеристика препаратов, усиливающих продукцию желчи и/или ее поступление в кишечник: клиническая классификация, механизмы действия препаратов различных групп, в том числе растительного происхождения (холосас), показания/противопоказания.

Ключевые слова: дети, желчь, желчеобразование, желчевыделение, желчегонные препараты, механизмы действия, холосас.

В клинической практике детского гастроэнтеролога, врача-педиатра, семейного врача достаточно часто возникает необходимость использования препаратов, усиливающих продукцию желчи и/или ее поступление в кишечник. Для коррекции желчеобразования и желчевыведения предложено огромное количество желчегонных средств. Помимо официальных препаратов в клинической практике используется большое количество трав, в том числе и в виде различных сборов, которые не прошли серьезной контролируемой клинической апробации на эффективность и токсичность, как каждый их компонент отдельно, так и суммарно. Желчегонные средства, если не учтены все показания и противопоказания к их назначению, могут оказывать как положительные, так и отрицательные эффекты на функции пищеварительного тракта. Во многих источниках литературы желчегонный эффект трав отождествляется с гепатопротекторным, а главное (что является недопустимым и опасным) даются рекомендации по их использованию при холестазах, вирусных поражениях печени, хронических панкреатитах и других заболеваниях, при которых желчегонные средства противопоказаны. Есть еще одно часто встречающееся бытовое заблуждение, что желчегонные, особенно «безобидные желчегонные трав-

ки», — самые безопасные средства самопомощи и самолечения. На самом деле средства, регулирующие желчеобразование и желчевыведение, как и любой другой лекарственный препарат, требуют четких представлений о механизме их действия и цели назначения, а также о механизме желчеобразования и желчевыделения.

Желчь (*bilis* — лат., *fel* — англ.) вырабатывается гепатоцитами путем секреции и фильтрации веществ, поступающих из крови. Продукция желчи происходит в организме непрерывно, однако в ночное время отмечается замедление ее выработки. Образование и выделение желчи выполняют две важнейшие биологические функции: во-первых, удаление из организма липофильных компонентов, которые не могут быть утилизированы или экскретированы с мочой; во-вторых, секреция желчных кислот, которые участвуют в переваривании пищевого жира и абсорбции продуктов его гидролиза. Основные компоненты желчи как билиарного секрета представлены в таблице 1, а как билиарного экскрета — в таблице 2.

Формирование желчи состоит из следующих этапов:

- захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны;

Таблица 1

Компоненты желчи как билиарного секрета

Компоненты желчи	Функции в кишке и билиарном тракте	Примечание
Желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая)	Солюбилизация липидов. Активизация моторной функции пищеварительного тракта. Выделение холецистокинина, секретина. Стимуляция секреции слизи. Предупреждение адгезии частиц (бактерий, белковых компонентов и др.) к эпителию слизистой оболочки, что обусловлено сурфактантными свойствами желчных кислот. Индуктор желчеобразования	Улучшают процессы пищеварения, абсорбцию жирорастворимых витаминов. Обладают бактериостатическим эффектом
Глютацион	Индуктор независимого от желчных кислот желчеобразования	Поступает в желчь в восстановленном состоянии и в виде конъюгатов. Гидролиз идет с участием g-глутаматтранспептидазы в билиарных протоках
Фосфолипиды	Солюбилизация холестерина. Защита эпителия билиарного тракта	Формируют ядро смешанных мицелл желчи. Уменьшают цитотоксичность желчи в отношении билиарного эпителия
Иммуноглобулины А	Бактериостатический эффект	Транспортируются из плазмы крови в желчь холангиоцитами
Иммуноглобулины М	Бактериостатический эффект	Образуются В-клетками в печени и секретируются в желчь
Слизь	Предупреждает бактериальную адгезию к слизистой оболочке билиарного тракта	Секретируется перидуктулярными железами

Таблица 2

Компоненты желчи как билиарного экскрета

Компоненты желчи	% выделения с желчью	Источник образования	Примечание
Холестерин	100	Синтез гепатоцитами. Пища	Около 30% реабсорбируется в кишечнике
Билирубин	> 99	Гем гемоглобина	Реабсорбции нет. Билиарная экскреция равна биосинтезу
Растительные стеролы	100	Пища	Плохо всасываются в кишечнике. В желчи содержатся в небольшом количестве
Липофильные ксенобиотики (в том числе лекарства растительного происхождения)	Вариабильный	Экзогенные эндогенные	Молекулы выводятся каналикулярными белками-переносчиками
Металлы: железо	50-90	Экзогенные и эндогенные	Частично реабсорбируется в кишечнике
Другие металлы: Cu, Zn, Pb, Mg, Hg	75-100	Экзогенные и эндогенные	Частично реабсорбируется в кишечнике

- метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов;
- выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналцы;
- поступление желчи во внутривенечную билиарную систему (желчные протоки);
- накопление и концентрация ее в желчном пузыре;
- поступление в тонкую кишку, всасывание ее компонентов и поступление их в энтерогепатическую циркуляцию.

Желчь представляет собой изоосмотическую жидкость, состоящую из воды, электролитов, органических веществ и тяжелых металлов, в частности меди. Общее количество продуцируемой печенью желчи в сутки у здорового взрослого человека при ненарушенной энтерогепатической циркуляции и сбалансированном питании составляет до 1200 мл и зависит от массы тела. У детей на 1 кг массы тела желчи выделяется 10–12 мл — в 4 раза больше, чем у взрослых.

Основными компонентами желчи являются желчные кислоты (ЖК) — 67%, около 50% — первичные ЖК: холевая, хенодеоксихолевая (1:1), остальные 50% — вторичные и третичные ЖК: деоксихолевая, литохолевая, урсодооксихолевая, сульфометахолевая. В состав желчи также входят фосфолипиды (22%), белки (иммуноглобулины — 4,5%), холестерин (4%), билирубин (0,3%).

Основными органическими компонентами желчи являются желчные кислоты, которые поступают из двух источников: первичные желчные кислоты (холевая, хенодеоксихолевая) синтезируются из холестерина в гепатоцитах; вторичные желчные кислоты образуются из первичных желчных кислот в кишечнике под действием бактерий. В печени и кишечнике могут образовываться и третичные желчные кислоты, которые так же, как и вторичные, участвуют в энтерогепатической циркуляции.

По химической структуре ЖК являются производными холановой кислоты и представляют собой основной конечный продукт обмена холестерина. Большая часть ЖК конъюгирована с глицином и таурином, что делает их устойчивыми при низких значениях pH. Желчные кислоты облегчают эмульгирование и всасывание жиров, ингибируют синтез холестерина по механизму обратной связи, от их присутствия зависит всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Кроме того, желчные кислоты повышают активность панкреатических ферментов.

Важными экскреторными компонентами желчи являются холестерин и билирубин. Баланс холестерина в организме поддерживается выделением его с желчью, как в чистом виде, так и в виде желчных кислот. В связи с тем, что желчные кислоты синтезируются из холестерина,

уменьшение пула желчных кислот в энтерогепатической циркуляции по закону отрицательной обратной связи увеличивает их биосинтез из холестерина в печени.

Билирубин, образовавшийся из гема, экскретируется из гепатоцита в конъюгированной с глюкуроновой кислотой форме. Объем поступающего в желчь билирубина зависит от количества гема, образующегося при распаде гемоглобина, и активности фермента глюкуронилтрансферазы.

Билиарная экскреция является единственным путем выведения из организма растительных стеролов, таких, как ситостерол, а также ксенобиотиков, присутствующих в растениях, препятствуя их накоплению в организме. Все они, а также ряд липофильных лекарств — метаболитов жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов — в гепатоците конъюгируются с глутатионом, сульфатами, глюкуроновой кислотой, реже — с глюкозой, ксиллозой, глицином или таурином и выделяются в желчь. Данные компоненты желчи и, в первую очередь, растительные стеролы, благодаря конъюгации с глутатионом, увеличивают концентрацию органических анионов в каналикулах и участвуют в формировании фракции желчи, не зависящей от желчных кислот, и, таким образом, оказывают желчегонный эффект.

Билиарная экскреция поддерживает баланс меди и железа в организме. Последние секретируются в желчь с участием специфических белков-переносчиков каналикулярного полюса гепатоцита. Другие металлы выделяются в желчь или с использованием вышеуказанного механизма, или в комплексе с глутатионом.

Экскреция компонентов желчи из гепатоцитов осуществляется с участием АТФ-зависимых транспортных белков, способных перемещать компоненты желчи из цитоплазмы в просвет каналцев против градиента концентраций. В результате их функционирования в каналцы поступают желчные кислоты и их соли, а также ряд других осмотически активных веществ (глутатион, бикарбонаты), которые участвуют в формировании двух фракций желчи: зависимой и не зависимой от желчных кислот (50:50). Вода диффундирует в каналцы по осмотическому градиенту из синусоидов через плотные межклеточные соединения. Усиление выработки независимой от желчных кислот фракции вызывают: ингибитор фосфодиэстеразы, ингибиторы H^+/K^+ — АТФ-азы и другие. Теофиллин значительно ослабляет, а этакриновая кислота усиливает выработку зависимой от желчных кислот фракции желчи.

Те соединения, которые активно транспортируются в каналикулы из гепатоцитов и участвуют в формировании желчи, обозначаются как первичные компоненты желчи (конъюгированные желчные кислоты, органические анионы и др.). Они не способны проходить через межклеточные

соединения каналикул. Первичные компоненты желчи и, в первую очередь, желчные кислоты обладают холеретической активностью. Молекулы, которые поступают в каналикулы пассивно через межклеточные соединения, обозначаются как вторичные компоненты желчи. В их состав входят вода, электролиты, глюкоза, ионы кальция. Увеличение содержания кальция в желчи является фактором риска формирования сладжа и камней желчного пузыря.

Желчь детей отличается от желчи взрослых большим содержанием воды, слизи и пигментов, в то время как концентрация холестерина и ЖК снижены. Содержание ЖК наибольшее в первые дни после рождения, снижается к годовалому возрасту и еще более — к возрасту 4–10 лет. У взрослых содержание ЖК резко повышается.

Желчь, вырабатываемая в печени, выделяется во внепеченочные желчные протоки, которые собирают ее в общий желчный проток. Во время прохождения желчи по внутрипеченочным желчным протокам состав ее изменяется: через межклеточные соединения протокового эпителия в просвет диффундирует вода; холянгиоцитами абсорбируются глюкоза и некоторые органические кислоты; происходит гидролиз глутатиона до аминокислот, которые частично всасываются. При появлении в желчи неконъюгированных ЖК последние всасываются пассивно холянгиоцитами и поступают в гепатоцит через перидуктулярные капилляры (холегепатическая циркуляция желчных кислот). Под влиянием секретина и глюкагона происходит активная секреция бикарбонатов и отмечается увеличение содержания IgA и слизи. Избыток желчи накапливается в желчном пузыре, где она концентрируется в 4–10 раз в результате всасывания воды слизистой оболочкой желчного пузыря. В процессе пищеварения желчь из желчного пузыря выделяется в двенадцатиперстную кишку, где включается в процессы переваривания и всасывания липидов. В межпищеварительный период основная масса желчи поступает в желчный пузырь, где она концентрируется в результате абсорбции воды, электролитов, включая ионы кальция. Концентрационная способность желчного пузыря с возрастом увеличивается. Во время приема пищи желчный пузырь опорожняется и в течение 30–45 мин у взрослых остается в сокращенном, а сфинктер Одди — в расслабленном состоянии. В детском возрасте скорость опорожнения пузыря выше. В этот период слизистой оболочкой в просвет желчного пузыря секреторируются вода и электролиты, что способствует вымыванию из него всех накопившихся субстанций, а в двенадцатиперстную кишку непрерывно поступает печеночная желчь. При отсутствии желчного пузыря в межпищеварительный период печеночная желчь депонируется в проксимальных отделах тонкой кишки, главным образом в двенадцатиперстной кишке, а после еды поступает в дистальные отделы. Избыточное содержание желчи в двенадцатиперстной кишке с развитием дуоденальной гипертензии является одним из механизмов развития болевого синдрома и диспептических расстройств у больных, перенесших холецистэктомию. Дуоденальная желчь содержит также мукопротеины и муцин, секреторируемые слизистыми железами шейки желчного пузыря и больших желчных протоков.

По мере продвижения по кишечнику основная часть желчи всасывается через его стенки вместе с питательными веществами, остальная (около трети) удаляется с фекалиями.

После поступления желчи в тонкую кишку метаболизм и скорость транзита каждого из ее компонентов существенно различаются. Скорость транзита ЖК значительно ниже, чем других компонентов желчи. Лишь незначительная часть ЖК (не более 5%) теряется с калом,

основная масса всасывается и вступает в энтерогепатическую циркуляцию. В результате указанной энтерогепатической циркуляции в организме формируется пул ЖК. При поступлении холестерина в тонкую кишку одна треть его абсорбируется, остальная часть экскретируется из организма с калом. Конъюгированный билирубин не вступает в энтерогепатическую циркуляцию, подвергается микробному метаболизму, конечные продукты которого выделяются с калом и мочой. Экскретировавшиеся с желчью фосфолипиды расщепляются до лизофосфолипидов и жирных кислот и всасываются.

В регуляции желчеобразования и желчевыведения участвует ряд механизмов. Определенная роль принадлежит давлению в желчных протоках (норма 15–20 см вод. ст.). При повышении давления в протоках секреция желчи снижается, а при достижении уровня 35 см вод. ст. полностью прекращается секреция билирубина, желчных кислот и воды.

Поступление желчи в кишечник регулируется с помощью нервно-рефлекторных механизмов. Из гуморальных факторов в процессе желчеотделения наибольшее значение имеет холецистокинин (ХЦК, панкреозимин), который вырабатывается слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки при поступлении в нее желудочного содержимого и стимулирует сокращение и опорожнение желчного пузыря. Основные эффекты ХЦК: а) повышение тока печеночной желчи; б) сокращение желчного пузыря; в) релаксация сфинктера Одди; г) повышение панкреатической секреции; д) снижение давления в билиарной системе. Продукцию холецистокинина стимулируют жиры, особенно с наличием жирных кислот с длинной цепью (жареные продукты), белки, кислоты, составные компоненты желчегонных трав (алкалоиды, протопин, сангвинарин, эфирные масла, жиры и др.), холинергические стимулы. Секретин, продуцирующийся в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков и потенцирует эффекты холецистокинина. Основными стимуляторами выделения секретина являются соляная кислота, жиры, желчные кислоты и, возможно, растительные алкалоиды и стеролы. Гормоны гипофиза усиливают сократительную деятельность желчного пузыря и расслабляют сфинктер Одди; в противоположность им глюкагон, кальцитонин, антихолецистокинин тормозят моторику желчного пузыря. В физиологических условиях процессы торможения и возбуждения саморегулируются.

Кроме гуморальных на холерез влияет и ряд других факторов. Факторы, угнетающие холерез: голодание, гипоксия, ослабление кровообращения в печени, физическая нагрузка, адренергическое воздействие, гнев и другие отрицательные эмоции, растяжение желчного пузыря, ферментные ингибиторы (фтористый натрий, моноiodусная кислота), избыток гормонов щитовидной железы, потеря желчных кислот (уменьшение в организме их общего количества, например при поносе), внутривенное введение глюкозы, введение в кишечник 20% раствора глюкозы или 10% раствора двууглекислой соды. Факторы, стимулирующие холерез: белки и жиры пищи, соляная и другие кислоты в двенадцатиперстной кишке, усиление портального кровообращения, небольшое понижение внешней температуры, соки овощей и фруктов, небольшие дозы алкоголя, всасывание желчных кислот из кишечника, холинергическое воздействие, раздражение правого диафрагмального нерва, инсулин, АКТГ, пустой желчный пузырь.

Нарушения образования или оттока желчи в двенадцатиперстную кишку могут быть разной природы и разной степени выраженности: заболевания печени, дискинезия желчевыводящих путей, повышение литогенности желчи и др. При выборе рационального желчегонного средства необходимо учитывать фармакодинамику желчегонных препаратов.

В зависимости от ведущего механизма действия желчегонные средства делят на две подгруппы: средства, усиливающие образование желчи и желчных кислот (*Choleretica*, *Cholesecretica*), и средства, способствующие ее выделению из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку (*Cholagoga*, или *Cholekinetica*). Это деление является достаточно условным, т.к. большинство желчегонных средств одновременно и усиливают секрецию желчи, и облегчают ее поступление в кишечник.

Клиническая классификация желчегонных средств

I. Препараты, стимулирующие желчеобразование, — холеретики

I.1. Увеличивающие секрецию желчи и образование желчных кислот (истинные холеретики):

а) препараты, содержащие желчные кислоты: аллохол, холензим, фестал, вигератин, дегидрохолевая кислота (хологон) и натриевая соль дегидрохолевой кислоты (дехолин), лиобил и др.;

б) синтетические препараты: гидроксиметилникотинамид (никотин), осалмид (оксафенамид), цикловалон (циквалон), гимекромон (одестон, холонертон, холестил);

в) препараты растительного происхождения: цветки бессмертника песчаного, кукурузные рыльца, пижма обыкновенная (танацехол), плоды шиповника (холосас), берберина бисульфат, почки березы, цветки василька синего, трава душицы, масло айрное, масло терпентинное, масло мяты перечной, листья скумпии (флакумин), трава ландыша дальневосточного (конвафлавин), корень куркумы (фебихол), крушина и др.

I.2. Препараты, увеличивающие секрецию желчи за счет водного компонента (гидрохолеретики): минеральные воды, салицилат натрия, препараты валерианы.

II. Препараты, стимулирующие желчевыделение

II.1. Холекинетики — повышают тонус желчного пузыря и снижают тонус желчных путей: холецистокинин, магния сульфат, питуитрин, холеритин, препараты барбариса, сорбитол, маннитол, ксилит, домперидон, цизаприд.

II.2. Холеспазмолитики — вызывают расслабление желчных путей: атропин, платифиллин, метацин, экстракт белладонны, папаверин, дротаверин, мебеверин, аминафиллин, олиметин.

Холеретические вещества *животного происхождения* — это лекарства, содержащие натуральную желчь (аллохол, холензим, лиобил) или продукт окисления главной желчной кислоты (холевой) — дегидрохолевую кислоту (хологон).

Желчные кислоты, всасываясь в кровь, стимулируют желчеобразовательную функцию гепатоцитов, невоспавшаяся часть выполняет заместительную функцию. В этой группе препараты, являющиеся желчными кислотами, в большей мере увеличивают объем желчи, а препараты, содержащие желчь животных, в большей мере повышают содержание холатов (солей желчных кислот). Препараты, содержащие желчь животных, используют не только для стимуляции желчеотделения, но и для возмещения ее недостатка в желудочно-кишечном тракте, стимуляции секреции поджелудочной железы, переваривания и усвоения жира и жирорастворимых витаминов, усиления перистальтики кишечника.

Синтетические холеретики обладают выраженным холеретическим действием, однако не изменяют существенным образом экскрецию в желчь холатов, фосфолипидов. После поступления из крови в гепатоциты эти лекарственные средства секретируются в желчь и диссоциируют, образуя органические анионы. Высокая концентрация анионов создает осмотический градиент между желчью и кровью и обуславливает осмотическую фильтрацию воды и электролитов в желчные капилляры. Кроме желчегонного, синтетические холеретики имеют ряд других эффектов: спазмолитическое действие (оксафенамид, гимекромон), гипополидемическое (оксафенамид), антибактериальное (гидроксиметилникотинамид), противовоспалительное (цикловалон), а также подавляют процессы гниения и брожения в кишечнике (особенно гидроксиметилникотинамид).

Эффект *препаратов растительного происхождения* связан с влиянием комплекса компонентов, входящих в их состав, в т.ч. таких, как эфирные масла, смолы, флавоны, фитостерины, фитонциды, некоторые витамины и другие вещества. Препараты этой группы повышают функциональную способность печени, увеличивают секрецию желчи, увеличивают содержание в желчи холатов (например, бессмертник, шиповник, куркума, артишок, кукурузные рыльца), уменьшают вязкость желчи. Наряду с усилением секреции желчи, большинство фитопрепаратов этой группы повышают тонус желчного пузыря с одновременным расслаблением гладкой мускулатуры желчных путей и сфинктеров Одди и Люткенса. Желчегонные фитопрепараты обладают также существенным влиянием на другие функции организма — нормализуют и стимулируют секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышают ферментативную активность желудочного сока, усиливают перистальтику кишечника при его атонии. Они оказывают также противомикробное (бессмертник, пижма, мята), противовоспалительное (куркума, шиповник), диуретическое, противомикробное действие.

Холосас — сироп из сгущенного водного экстракта плодов шиповника. Плоды шиповника содержат пектины, дубильные вещества, органические кислоты (яблочная, лимонная, олеиновая, линолевая, линоленовая), флавоноиды (кверцетин, изокверцетин, кемпферол, рубиксантин, ликопин), аскорбиновую кислоту, витамины В1, В2, Р и РР, К, каротин, токоферолы, соли железа, марганца, фосфора, магния, кальция. Желчегонный эффект (усиливает образование желчи и желчных кислот) обусловлен содержанием в шиповнике органических кислот и флавоноидов. Благодаря, в первую очередь, витаминному комплексу и флавоноидам, повышает окислительно-восстановительные процессы в организме, благотворно влияет на обменные процессы — участие в окислительном дезаминировании ароматических аминокислот, активирование ряда ферментных систем, стабилизирует содержание адреналина и других катехоламинов, снижает концентрацию холестерина в крови, благотворно влияет на проницаемость сосудистой стенки, усиливает регенерацию тканей и повышает сопротивляемость организма вредным воздействиям внешней среды, инфекциям. Обладает противовоспалительными и диуретическими свойствами. Благодаря желчегонным свойствам также назначается при С- и Р-гиповитаминозах, медикаментозных и алкогольных интоксикациях. Препарат имеет хорошую клиническую эффективность и высокий профиль безопасности. Отличает Холосас от других желчегонных сборов, настоев и отваров то, что препарат сразу готов к употреблению, хранится при комнатной температуре, сохраняя

свои свойства длительное время, при этом не содержит синтетических консервантов, красителей и ароматизаторов. В детской практике назначается детям старше 3 лет от 1/4 до 1 чайной ложки 3 раза в сутки (в зависимости от возраста за 30 мин до еды). Большое содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника требует осторожного назначения пациентам со склонностью к обменным нарушениям (оксалурия).

К группе *гидрохолеретиков* относят минеральные воды — «Ессентуки» №17 (сильно минерализованная) и № 4 (слабо минерализованная), «Джермук», «Ижевская», «Нафтуса», «Смирновская», «Славяновская» и др. Минеральные воды увеличивают количество секретируемой желчи, делают ее менее вязкой. Механизм действия желчегонных средств этой группы обусловлен тем, что, всасываясь в ЖКТ, они выделяются гепатоцитами в первичную желчь, создавая повышенное осмотическое давление в желчных капиллярах и способствуя увеличению водной фазы. Кроме того, понижается обратное всасывание воды и электролитов в желчном пузыре и желчевыводящих путях, что значительно снижает вязкость желчи.

Эффект минеральных вод зависит от содержания анионов сульфата (SO_4^{2-}), связанных с катионами магния (Mg^{2+}) и натрия (Na^+), имеющими желчегонное действие. Минеральные соли способствуют также повышению коллоидной устойчивости желчи и ее текучести. Например, ионы Ca^{2+} , образуя комплекс с желчными кислотами, понижают вероятность возникновения труднорастворимого осадка.

К гидрохолеретикам относят также салицилаты (натрия салицилат) и препараты валерианы.

К *холекинетикам* относят средства, которые повышают тонус и двигательную функцию желчного пузыря, снижают тонус общего желчного протока.

Холекинетическое действие связано с раздражением рецепторов слизистой оболочки кишечника. Это приводит к рефлекторному повышению выделения эндогенного холецистокинина и последующему активирующему влиянию его на гладкую мускулатуру желчного пузыря и расслаблению сфинктера Одди. В результате происходит поступление желчи в двенадцатиперстную кишку и устраняется ее застой.

Желчегонное действие оказывает магния сульфат при пероральном приеме. Раствор магния сульфата (20–25%) назначают внутрь натошак, а также вводят через зонд (при дуоденальном зондировании). Кроме того, магния сульфат оказывает и холеспазмолитическое действие.

Многоатомные спирты (сорбитол, маннитол, ксилит) оказывают как холекинетическое, так и холеретическое действие. Они благоприятно влияют на функцию печени, способствуют нормализации углеводного, липидного и других видов обмена, стимулируют выделение желчи, вызывают высвобождение холецистокинина, расслабляют сфинктер Одди. Применяются многоатомные спирты при проведении дуоденального зондирования.

Холекинетическим действием обладают также оливковое и подсолнечное масло, растения, содержащие горечи (в т.ч. одуванчик, тысячелистник, полынь и др.), эфирные масла (можжевельник, тмин, кориандр и др.), экстракт и сок плодов клюквы, брусники и др.

К *холеспазмолитикам* относятся лекарственные средства с различным механизмом действия. Основной эффект при их применении — ослабление спастических явлений в желчевыводящих путях. М-холинолитики (атропин, платифиллин), блокируя м-холинорецепторы, оказывают неселективное спазмолитическое действие

в отношении различных отделов ЖКТ, в т.ч. в отношении желчевыводящих путей.

Папаверин, дротаверин, аминофиллин оказывают непосредственное (миотропное) действие на тонус гладкой мускулатуры.

Холеспазмолитическим действием обладают также другие лекарственные средства. Однако они редко применяются в качестве желчегонных средств. Так, нитраты расслабляют сфинктер Одди, нижний пищеводный сфинктер, снижают тонус желчевыводящих путей и пищевода. Для продолжительной терапии нитраты непригодны, т.к. имеют выраженные системные побочные эффекты. Глюкагон может временно снижать тонус сфинктера Одди. Но и нитраты, и глюкагон имеют кратковременный эффект.

Таким образом, механизм действия желчегонных препаратов заключается в:

- стимуляции процессов пищеварения, связанной с участием желчных кислот в гидролизе нейтрального жира и увеличением продукции холецистокинина, секретина и желчных кислот, как следствие — усилении панкреатической секреции;
- активации моторной функции кишечника, обусловленной прямым действием солей желчных кислот, включая их осмотическое действие, приводящее к току жидкости в просвет кишки и повышению внутрипросветного давления, а также влиянием интестинальных гормонов (холецистокинина и др.);
- предупреждении избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что обеспечивается бактерицидным действием желчных кислот, предупреждением кишечного стаза, нормализацией процессов пищеварения;
- стимуляции сократительной функции желчного пузыря и координации тонуса сфинктера Одди, что способствует циркуляции желчи в желчном пузыре, снижению литогенности и поддержанию ее стерильности;
- экскреции из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, холестерина, поддержании баланса микроэлементов (детоксикационный эффект);
- нормализации всасывания жирорастворимых витаминов и предупреждении развития остеопороза.

Медикаментозная коррекция процессов желчеобразования возможна на различных его этапах и включает ряд направлений:

- Влияние на формирование зависимой и не зависимой от желчных кислот фракций желчи с использованием препаратов, содержащих желчные кислоты (аллохол, лиобил, холензим, фестал, панзинорм и др.) или алкалоиды, стеролы, эфирные масла растений, увеличивающих концентрацию связанного и свободного глутатиона и других анионов в канальцулах (фумария, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, цветки пижмы и др.), или препаратов химического синтеза, повышающих осмотическое давление и способствующих току жидкости в канальцулы (оксафенамид, никодин и др.).
- Воздействие на продукцию холецистокинина и секретина с целью увеличения или снижения поступления желчи в кишечник. Так, прием жирной, особенно жареной, кислой и плотной по консистенции пищи, а также препаратов, содержащих желчные кислоты, растительные жиры и эфирные масла, алкалоиды, горечи, стимулирует выработку холецистокинина и секретина и, соответственно, желчи и панкреатического секрета.

ХОЛОСАС

натуральний жовчогінний засіб
без барвників та консервантів



РП № UA0584/01/01 від 12.02.2009



СМАЧНЕ ЛІКУВАННЯ
ЗНАЙОМЕ З ДИТИНСТВА!

Склад:

Екстракт шипшини рідкий 1 г
містить 0,4 г екстракту шипшини
Допоміжна речовина: цукор-пісок

Показання до застосування:

- дискінезія жовчовивідних шляхів (ДЖВШ);
- хронічний некалькульозний холецистит;
- холангіти, хронічні гепатити;
- гіповітамінози вітаміну С (аскорбінової кислоти) і вітаміну Р (рутину);
- медикаментозні та алкогольні інтоксикації.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при білірній патології. Код АТС А05А Х10**. Жовчогінний засіб, який посилює утворення жовчі і жовчних кислот. Дія препарату обумовлена вмістом у шипшині органічних кислот та флавоноїдів.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Обтурація жовчовивідних шляхів, калькульозний холецистит.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 130 г у банках у пачках; по 130 г, 250 г у флаконах, у пачках. По 130 г у банках без пачки; по 130 г, 250 г у флаконі без пачки.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб. Призначається виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах та інших заходах з медичної тематики.

• Без рецепта!

Vitaminsy
anno - 1953

ПАТ «Вітаміни»
Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань,
вул. Ленінської Іскри, 31.

 **sopharma**[®]
PHARMACEUTICALS

ТОВ «Софарма Україна»
04073, м. Київ, проспект Московський, 9 офіс 4-203
тел.(044) 351-13-69, факс (044) 351-13-71

- Важным механизмом, активизирующим желчеобразование, является снижение давления в желчном пузыре и желчных протоках. Следовательно, препараты, стимулирующие сократительную функцию желчного пузыря и снижающие тонус сфинктера Одди, оказывают опосредованный желчегонный эффект. Большинство препаратов, обладающих указанными свойствами, реализуют свое действие через увеличение продукции холецистокинина (многоатомные спирты, сернокислая магнезия, гепабене, берберины бисульфат, кумарины и др.).
- Влияние на содержание солей желчных кислот в тонкой кишке, направленное как на уменьшение, так и на увеличение их в энтерогепатической циркуляции, способно также регулировать желчеобразование. Так, назначение препаратов, содержащих желчные кислоты, разрешение избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки увеличивают пул желчных кислот в энтерогепатической циркуляции и дают желчегонный эффект. Связывание желчных кислот в кишке (холестирамин, алюминийсодержащими антацидами) и уменьшение поступления их с портальной кровью в печень, наоборот, уменьшает желчеобразование.

Основные показания к назначению желчегонных препаратов:

- Нормализация процессов пищеварения при ряде физиологических и патологических состояний (после перенесенных инфекций, при наличии заболеваний других органов и систем с нарушением питания), при хронических гастритах с секреторной недостаточностью и др.
- Первичные (как самостоятельные заболевания) и вторичные (как один из синдромов заболевания) дискинезии желчного пузыря.
- Хронические бескаменные холециститы вне обострения.
- Дисфункция сфинктера Одди.
- Токсико-метаболические поражения печени. Показано назначение комбинированных препаратов, в состав которых входит гепатопротектор.
- Гипомоторные дискинезии тонкой и толстой кишки.

Противопоказания к назначению холеретиков/холекинетики

Абсолютными противопоказаниями к назначению желчегонных средств являются все варианты холестаза: внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный) и внепеченочный с желтухой и без желтухи. Исключением является использование урсодиолевой кислоты при внутрипеченочном холестазе.

При назначении препаратов, содержащих желчные кислоты, за исключением урсодиолевой кислоты, следует учитывать, что они противопоказаны при гепатитах и циррозах печени с наличием высокой активности и признаков печеночно-клеточной недостаточности, язвенной болезни (острая язва) и эрозиях слизистой оболочки ЖКТ, панкреатитах и поносах, не связанных с дефицитом желчных кислот.

Желчегонные средства растительного происхождения не следует использовать при острых панкреатитах, кроме паренхиматозных (безболевого формы), при гепатитах и циррозах печени с наличием высокой активности и признаков печеночно-клеточной недостаточности, при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Холеретики противопоказаны при острых холангитах, холециститах, панкреатите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, при

желчно-каменной болезни с закупоркой выводящих протоков, при обтурационной желтухе, а также при дистрофических поражениях паренхимы печени.

Холекинетики противопоказаны при острых заболеваниях печени, при наличии камней в желчном пузыре, при обострении гиперацидного гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Относительным противопоказанием к назначению холеретиков и некоторых холекинетики являются документированные рефлюксные нарушения, в первую очередь наличие дуоденогастрального рефлюкса. При необходимости, желчегонные препараты следует назначать отсрочено, после купирования нарушений моторики.

Побочные эффекты

При назначении и холеретиков, и холекинетики возможно развитие аллергических реакций.

Холекинетики: тошнота, рвота, полиурия, обострение воспалительных заболеваний кишечника. Побочные эффекты имеют рефлекторный генез и стимулируются раздражением рецепторов, локализованных в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

Холеретики: диарея (вследствие стимуляции моторики кишечника).

Особенности применения

Имеется две системы приема желчегонных средств — за 30 мин до еды, а также — после еды.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения препаратов, используемых при нарушении желчеотделения:

— *Лабораторные:* определение желчных кислот в крови и пузырной желчи (при патологии количество ЖК в крови увеличивается, а в желчи — снижается, изменяется соотношение между тремя их основными формами — холевого, хенодеоксихолевой, деоксихолевой), анализ крови общий (повышение ЖК в крови приводит к гемолизу, лейкопении, нарушает процессы свертывания крови), определение в крови билирубина (непрямого и прямого), АЛТ, АСТ, желчных пигментов.

— *Параклинические,* в т.ч. дуоденальное зондирование, контрастная холецистография, УЗИ.

— *Клинические:* высокие концентрации холатов в крови вызывают брадикардию, артериальную гипертензию, кожный зуд, желтуху; появляются симптомы невроза; боль в правом подреберье или эпигастрии, увеличение размеров печени.

Таким образом, при назначении желчегонного средства специалисту необходимо иметь четкие представления:

- о цели назначения препарата (ожидаемый эффект);
- о механизме действия препарата (стимулирует продукцию зависимой или не зависимой от желчных кислот фракции желчи или влияет на сократительную функцию желчного пузыря);
- способны ли гепатоциты захватывать, синтезировать и выделять компоненты желчи (учитывается наличие дистрофии, некрозов, уменьшения количества функционирующих гепатоцитов и интрацеллюлярного холестаза);
- сохранена или нарушена проходимость внутрипеченочной и внепеченочной билиарной системы (стимуляция желчеобразования при наличии холестаза приводит к некрозам гепатоцитов и развитию цирроза печени);
- о возможных побочных эффектах препаратов и последствиях изменения функционального состояния органов пищеварения, а также структуры слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при дополнительном поступлении желчи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова В. А. Функциональные расстройства желчевыводящей системы у детей [Электронный ресурс] / В. А. Александрова, С. В. Рычкова // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/07/5546305/>. — Название с экрана.
2. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия : рук-во для врачей / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М. : Универсум Паблишинг, 1997. — 400 с.
3. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю. В. Белоусов. — Х. : Консум, 2000. — 528 с.
4. Белоусов Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология: Новейший справочник / Ю. В. Белоусов. — М. : Эксмо, 2006.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей : [рук-во для врачей] / под ред. В. Т. Ивашкина. — М. : ООО «Издат. дом» М-Вести», 2002. — 416 с.
6. Григорьев П. Я. Клиническая гастроэнтерология / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. — М. : МИА, 2001. — 693 с.
7. Денисов М. Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра : [рук-во для врачей] / М. Ю. Денисов. — М. : Издатель Мокеев, 2001. — 296 с.
8. Compendium OnLine (2012) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://compendium.com.ua/cd_version. — Название с экрана.
9. Майданник В. Г. Справочник современных лекарственных средств / В. Г. Майданник, И. В. Майданник. — М. : АСТ; Х. : Фолио, 2005. — 1022 с.
10. Заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у детей / Майданник В. Г., Корнейчук В. В., Хайтович Н. В., Салтыкова Г. В. — К. : ВБ «Аванпост-Прим», 2009. — 409 с.
11. МакНелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии : пер. с англ. / П. Р. МакНелли. — М. ; СПб. : ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 1998. — 1023 с.
12. Пайков В. Л. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах / В. Л. Пайков, С. Б. Хацкель, Л. В. Эрман. — СПб. : Спец. лит. — 1998. — 534 с.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: [практ. рук-во] / Шерлок Ш., Дули Дж.; пер. с англ. под ред. З. Т. Апросиной, Н. А. Мухина. — М. : Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
14. Яковенко Э. П. Желчегонные препараты в клинической практике / Э. П. Яковенко // Consilium medicum. — 2003. — № 2. — С. 21—27.

**ЖОВЧОГІННІ ПРЕПАРАТИ
У ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО ЛІКАРЯ**

Н.Л. Глядслова, В.В. Корнева

Національна академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті обговорюється проблема призначення жовчогінних препаратів. Розглянуті механізми жовчутворення і жовчовиведення з урахуванням їх особливостей у дітей, наведена характеристика препаратів, що посилюють продукцію жовчі та/або її надходження у кишечник: клінічна класифікація, механізми дії препаратів різних груп, у тому числі рослинного походження (холосас), показання/протипоказання.

Ключові слова: діти, жовч, жовчутворення, жовчовиділення, жовчогінні препарати, механізми дії, холосас.

**CHOLERETIC PREPARATIONS
IN PEDIATRICIAN PRACTICE**

N.P. Glyadelova, V.V. Korneva

P.L. Shupik National Academy
of Postgraduate Education, Kiev

In the article the problem of the order of choleretic preparations was discussed. The mechanisms of bile formation and biliary excretion taking into account their characteristics in children were examined; the characteristic of preparations which are increasing bile production and / or its delivery to the intestine is given: clinical classification, mechanism of action of preparation of the different groups including preparation of plant origin (holosas), indication / contraindication.

Key words: children, bile, bile formation, biliary excretion, choleretic preparations, mechanisms of action, holosas.