

УДК 615.01(07)+615.243.4

Мандис О.Т.,
 Мельничко Л.І.,
 Шинькова І.І.

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ІНТРАГАСТРАЛЬНОЇ КИСЛОТНОСТІ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. Обговорюються особливості викладання студентам медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів клінічної фармакології лікарських засобів, які використовуються для зниження інтрагастральної кислотності. Проаналізовані підручники з клінічної фармакології, які видані в Україні, Росії, зарубіжних країнах, а також дані, що містяться у сучасній науковій літературі. Дана клініко-фармакологічна характеристика основних груп лікарських засобів, які знижують інтрагастральну кислотність.

Ключові слова: клінічна фармакологія, лікарські засоби, які знижують інтрагастральну кислотність.

Вступ. Кислотозалежні захворювання шлунково-кишкового тракту такі як рефлюкс-езофагіт, гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки є найбільш розповсюдженими захворюваннями в гастроентерології. За даними ВООЗ, симптоми цих захворювань спостерігаються не менш ніж у 10% дорослого населення розвинутих країн світу. Тому знання студентами медичних факультетів клініко-фармакологічних властивостей основних груп лікарських засобів (ЛЗ), які використовують у комплексному лікуванні кислотозалежних захворювань і зокрема, тих що знижують інтрагастральну кислотність дозволить більш ефективно і безпечно застосовувати їх у клінічній практиці.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовані підручники з клінічної фармакології, які видані в Україні, Росії, зарубіжних країнах, а також дані, що містяться у сучасних монографіях, присвячених клінічній фармакології ЛЗ що застосовують для лікування кислотозалежних захворювань [1 – 7, 9 – 19]. Проведений аналіз програми з клінічної фармакології для студентів медичних факультетів, затверджені МОЗ України, а також робочих програм з цієї дисципліни. Проаналізовані тестові завдання "КРОК – 2", з метою визначення і роз'яснення студентам на практичних заняттях тих положень, які при вирішенні тестів могли б привести до невірної відповіді.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з програмою навчальної дисципліни "Клінічна фармакологія" для студентів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів

акредитації (2008) [8] вивчення ЛЗ для лікування кислотозалежних захворювань входять до змістовного модуля 3, теми 9 і викладаються студентам на занятті № 5 "Клініко-фармакологічна характеристика ЛЗ, що впливають на функції травного каналу".

Перед початком викладання клінічної фармакології ЛЗ, що застосовують для лікування кислотозалежних захворювань, слід нагадати студентам про етіопатогенез цих патологічних станів. Виходячи з сучасних наукових поглядів ураження слизової оболонки шлунка розглядають як порушення рівноваги між чинниками агресії, що пошкоджують слизові оболонки і чинниками захисту. Серед перших найважливішими є гіперпродукція соляної кислоти і пепсину, травматичні, механічні, термічні і хімічні пошкодження їжею та іншими речовинами, порушення гастродуоденальної моторики, а також дія *Helicobacter pylori* на слизову оболонку. Найбільш значними чинниками захисту вважаються: резистентність слизової, наявність захисного слизового бар'єру, достатня мікроциркуляція, секреція бікарбонатів, активність процесів регенерації. Необхідно підкреслити, що виразкова хвороба шлунка є складним патологічним процесом, в основі якого лежить запалення слизової оболонки переважно інфекційного походження з формуванням локального ураження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, як відповідь на порушення внутрішнього балансу місцевих чинників "агресії" і "захисту".

Тому основними напрямками лікування цих уражень є:

— зниження впливу кислотно-пептичної агресії (антациди та ЛЗ, що знижують секрецію соляної кислоти).

— антибактеріальний вплив, направлений проти *Helicobacter pylori* (засоби для ерадикації цього мікроорганізму).

— підсилення захисних властивостей слизової оболонки (гастропротектори).

Антацидні лікарські засоби

В першу чергу слід звернути увагу студентів на антацидні ЛЗ, серед яких розрізняють антациди системної (натрію гідрокарбонат) і не-системної місцевої дії (переважно сполуки, які містять алюміній і магній). Перший з них під дією соляної кислоти шлунка перетворюється на натрію хлорид, який добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті і збільшує концентрацію іонів натрію у крові, що може зашкодити хворим з серцево-судинними захворюваннями. Інший компонент вказаної вище реакції — вугільна кислота у шлунку швидко розпадається з утворенням вуглекислого газу, який стимулює виділення соляної кислоти. Тому на сьогодні натрію гідрокарбонат самостійно в якості антацидного ЛЗ не застосовується, але може входити як один з компонентів до комбінованих антацидів.

Серед антацидних препаратів системної дії використовують такі хімічні сполуки, як: алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, магнію гідроксид, магнію оксид, магнію трисилікат. Всі вони як правило входять до складу комбінованих антацидних ЛЗ і самостійно практично не застосовуються.

Найбільш часто, в якості одного з компонентів антацидних ЛЗ використовують алюмінію гідроксид. Він входить до складу таких антацидних ЛЗ, як: альмагель А, альмол, альмапур, алюмаг, гастрогель, маалокс, та ін. Часто його використовують у вигляді гелю, який має обволікаючі та адсорбуючі властивості. Крім безпосередньої властивості нейтралізувати соляну кислоту, алюмінію гідроксид може адсорбувати жовчні кислоти ("анти-агресивна" дія), частково зв'язувати пепсин, а також позитивно впливає на синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунку, що в свою чергу знижує секрецію соляної кислоти і підвищує синтез слизу і бікарбонатів.

При тривалому застосуванні антацидів, які містять алюміній, останній може частково всмоктуватись у шлунково-кишковому тракті, і

у хворих з нирковою недостатністю накопичуватись у крові і тканинах, особливо у кістках, м'язах і головному мозку. Це проявляється болем у кістках і м'язах, а також розвивається так звана "алюмінієва енцефалопатія", яка за своєю клінічною картиною нагадує хворобу Альцгеймера (дизартрія, апраксія, м'язові пошмикування, судоми, недоумкуватість). Крім того може виникати гіперпаратиреоз, демінералізація кісток внаслідок загибелі фіброblastів і нефропатія.

Досить суттєвим негативним проявом тривалого вживання антацидів, що містять сполуки алюмінію, є зниження всмоктування у шлунково-кишковому тракті фосфатів внаслідок переходу останніх у нерозчинну форму. При цьому компенсаторно підсилюється резорбція кальцію і фосфору у кістках, і хворі відчувають слабкість, парестезії, можуть мати місце судоми і остеомаліція. Тому рекомендують антациди, які містять алюмінію гідроксид приймати не довше 2-х тижнів, а для профілактики гіпофосфатемії призначити засоби, що містять сополуки фосфату — фітін, або кальцію гліцерофосфат.

Інший антацид — фосфалюгель містить алюмінію фосфат у вигляді розчинної сполуки і дефіциту фосфору при його призначенні не спотерігається. Практично всі ЛЗ, до складу яких входить алюмінію гідроксид, гальмують моторику шлунково-кишкового тракту і сприяють виникненню закрепів.

З метою запобігання побічної дії сполуки алюмінію в клінічній практиці застосовують комбіновані антацидні ЛЗ, що мають інші речовини, які з одного боку підсилюють дію алюмінію гідроксиду, а з другого — частково компенсують деякі з проявів ускладнень.

Такі препарати як альмагель, альмол, альмапур, алюмаг, гастрогель, гастал, маалокс та ін. містять сполуки магнію — магнію оксид або магнію гідроксид. Ці речовини, і особливо магнію гідроксид швидше вступають у реакцію з соляною кислотою, внаслідок чого утворюється магнію хлорид, який зустрічаючись з карбонатами жовчі частково перетворюється на магнію карбонат. Обидві сполуки погано всмоктуються у кишечнику і викликають послаблюючу дію, з одного боку пов'язану з осмотичною дією солей, а з другого — підсиленням секреції холецистокініна.

Карбонат кальцію осаджений входить до складу небагатьох антацидних лікарських засобів (наприклад, ренні). Внаслідок реакції

ною кислотою утворюється кальцію хлорид і вугільна кислота. Вугільна кислота швидко розпадається з виділенням вуглекислого газу, який викликає повторну гіперсекрецію. Лише 10 % відсотків кальцію хлориду всмоктується у шлунково-кишковому тракті, потрапляє до крові і при тривалому застосуванні, особливо при харчуванні їжею, що багата на кальцій (молочні продукти) може виникнути гіперкальціємія, алкалозом, азотемією, кальцинічними розладами, нефрокальцинозом.

Магнію трисилікат міститься у препараті «Астрогель». Дуже швидко у шлунку перетворюється на гель, який має велику адсорбуючу поверхню. Одночасно нейтралізує соляну кислоту і адсорбує її та пепсин.

Карбальдрат або дігідроксиалюмінію карбонат — сучасний антацид, який має також в'язучу і обволікаючу дію. Є основною речовиною препарату алюгастрин. На поверхні слизової оболонки шлунка утворює захисну плівку хлориду алюмінію, рідко викликає закреплю.

Симальдрат або гідрат магній — алюміній — силіката. Як і карбальдрат утворює на поверхні слизової оболонки захисну плівку, має антацидні, адсорбуючі, обволікаючі властивості. Може викликати закреплю або діарею. У хворих з компромісною функцією нирок можливий розвиток гіпермагніємії. При застосуванні рекомендується обмежене вживання протейнів. При тривалому вживанні не виключений розвиток гіперфосфатемії і гіперфосфатурії.

Взаємодія з іншими ЛЗ. Внаслідок підлуження вмісту шлунково-кишкового тракту погіршується всмоктування слабких кислот (барбітуратів, пеніцилінів, сульфаніламідів), всмоктування слабких лугів (анальгін, атропін, дігосин та ін.) навпаки посилюється. Завдяки утворення комплексних сполук, погіршується всмоктування тетрациклінів. Знижується ефективність фторхінолонів. При тривалому прийомі антацидів може суттєво збільшуватись у крові вміст антигістамінних ЛЗ і проявляти їх підвищена активність. При гострій реакції сечі внаслідок прийому деяких антацидів (натрію гідрокарбонат) може збільшуватись виведення ЛЗ і їх метаболітів, які мають кислу реакцію (ацетилсаліцилова кислота, барбітурати, сульфаніламід).

Особливості призначення. Вибір антацидного лікарського засобу повинен бути індивідуальним з урахуванням особливостей

секреції шлункового соку у хворого (рН-метрія), буферної сили препарату (кількість ммоль соляної кислоти, яку може зв'язати 1 грам або 1 мл антацида), особливостей евакуаторно-моторної функції шлунку і типу її (гіпер або гіпокінетичний), наявності і властивостями харчових продуктів у шлунку.

Як правило ці препарати рекомендують приймати через 1 год. після їди (період максимальної секреції залоз шлунка) і через 3 год. після їди, так як дія більшості з цих лікарських засобів триває 2–3 год, а їжа в цей час вже евакуується з шлунка. Додатково рекомендується приймати антациди перед сном для нейтралізації соляної кислоти під час нічної секреції.

ЛЗ, які знижують секрецію соляної кислоти залозами шлунка

Паріетальні клітини слизової оболонки шлунка секретують один з компонентів соляної кислоти — іони водню (протони). Цей процес регулюється цілим рядом біологічно — активних речовин для яких на поверхні клітин є відповідні рецептори: ацетилхолін (M2/3-рецептор), гастрин (G-рецептор), гістамін (H2-рецептор), простагландини (ПГ-рецептор). Два перші з них регулюють Са-залежні шляхи впливу на секрецію іонів водню, а два останні — цАМФ-залежні шляхи. Стимуляція перших трьох рецепторів викликає посилення виділення іонів водню, тоді як подразнення ПГ-рецептора приводить до протилежного ефекту.

Ацетилхолін виділяється з закінчень холенергічних післягангліонарних нервів і діє на M2/3-рецептори, гістамін вивільняється з мастоцитів, які за рахунок аксоноподібних контактів торкаються паріетальних клітин і подразнює H2-рецептори, а гастрин-гормон антрально-пілоричної залозистої зони шлунку з кров'ю надходить до фундальних залоз і діє на специфічні G-рецептори.

Гістамін вважається одним з найважливіших медіаторів секреції соляної кислоти. Виділення його з мастоцита може відбуватись під впливом ацетилхоліна, який вивільняється з післягангліонарних інтрамуральних гангліїв шлунку і під впливом гастрину — для цього на мастоциті є відповідні M-холіно- і G-рецептори.

В свою чергу на інтрамуральних гангліях нервових сплетінь шлунка знаходяться холінорецептори підтипу M1, активація яких ацетилхоліном запускає процес виділення гістаміна. В той же час, виділення гастрину і відповідно сти-

муляція гастринових рецепторів на мастоциті і парієтальній клітині, що веде до кислотоутворюючої функції шлунку, може відбуватись під впливом механічних (розтягнення антрального відділу шлунку їжею) і хімічних (білки, амінокислоти та ін. компоненти їжі) подразників.

Зниження секреції залоз шлунку за допомогою ЛЗ є одним з головних елементів лікування виразкової хвороби, "рефлекс-езофагітів" і гастритів типу В. Найбільше практичне значення мають 3 групи антисекреторних препаратів:

1. Холінолітичні ЛЗ (атропін, метацин, пірензепін)
2. Блокатори H₂ - гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин)
3. Блокатори (інгібітори) "протонного насоса" (омепразол, пантопразол, лансопразол).

Холінолітичні лікарські засоби

Традиційні неселективні М-холінолітики (атропін, платифілін, метацин та ін.) не дивлячись на важливу роль парасимпатичної нервової системи у патогенезі виразкової хвороби шлунка, виявились недостатньо зручними для лікування пацієнтів внаслідок притаманних ним цілого ряду ускладнень фармакотерапії (тахікардія, сухість у роті, розширення зінниць, порушення акомодатції, утруднення сечовиділення, психотропна дія та ін.). Вони усувають вагусні холінергічні впливи на базальну і нічну секрецію (в меншій мірі на стимульовану), соковиділення під їх впливом зменшується, як по об'єму, так по загальній кількості соляної кислоти. В той же час, ці ЛЗ зменшують моторну функцію шлунково-кишкового тракту, що призводить до затримки їжі у шлунку і активізації секреторної фази на його розтягнення. Неселективні М-холінолітики практично не застосовують і хворим призначають, селективні засоби, що блокують переважно M₁-холінорецептори.

Пірензепін. Крім властивості вибірково блокувати M₁-холінорецептори має певну цитопротекторну дію, обумовлену властивістю покращувати мікроциркуляцію у слизовій оболонці шлунку і пригнічувати інтрагастральний протеоліз. Його здатність при монотерапії прискорювати загоювання виразок і протирецидивна дія викликає сумнів, проте він виявляє виразну симптоматичну дію при виразковій хворобі і гастритах. Не має суттєвого впливу на холінорецептори інших органів

(серця, слинних залоз, м'язів, сечового міхура, ока та ін.), і тому не викликає побічної дії притаманної іншим холінолітикам.

Фармакокінетика. Препарат вводять парентерально і per os. Біодоступність при прийомі у середину 20–30%, максимальна концентрація в плазмі крові через 1,5–2 год і підтримується на терапевтичному рівні 12 і більше год. Період напіввиведення 11 год. Призначають препарат 2 рази на добу, вранці і ввечері. Через гематоенцефалічний бар'єр проникає дуже погано. Біотрансформації у печінці практично не підлягає і виводиться в незмінному вигляді з сечею і жовчю. Захворювання печінки потребує корекції дози.

Побічна дія. При тривалому призначенні у великих дозах можлива сухість у роті, шкірні висипи, рідко – диспепсичні розлади (нудота, закреп).

Протипоказання. Гіперчутливість, I триместр вагітності. З обережністю призначати при глаукомі і аденомі передміхурової залози.

Взаємодія з іншими ЛЗ. Небажана комбінація з іншими М-холінолітиками, наркотичними анальгетиками, блокаторами H₁-гістамінових рецепторів (наприклад, димедрол та ін.). Рациональною є комбінація з антацидними ЛЗ, блокаторами H₂-гістамінових рецепторів.

Особливості призначення. Дозування індивідуальне, вживають за 30 хв. до їди, запиваючи невеликою кількістю води.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів

Виділяють 3 покоління блокаторів H₂-гістамінових рецепторів:

- I покоління – циметидин
- II покоління – ранітидин
- III покоління – фамотидин

У зв'язку з тим, що найбільш небезпечним в плані побічної дії серед блокаторів H₂-гістамінових рецепторів є циметидин (нейротоксична, гепатотоксична, кардіотоксична, гематотоксична дії) він заборонений до використання на території України. Препарати II і III поколінь мають більшу спорідненість до H₂-гістамінових рецепторів, тому їх призначають у значно менших дозах і їм в меншій мірі притаманні ускладнення, характерні для цієї групи ЛЗ.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів пригнічують базальну секрецію залоз шлунка, а також стимульовану їжею, розтягненням дна шлунка, гістаміном, гастрином, ацетилхоліном, а також нічну секрецію. Препарати

ці групи стимулюють утворення у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки простагландіна E₂, який має цитопротекторну дію, знижують продукцію пепсина, але мало впливають на секрецію бікарбонатів. H₂-гістаміноблокатори в значно меншій мірі впливають на моторику гастро-дуоденальної області порівнюючи з M1-холіноблокаторами. Мають негативну хроно- і інотропну дію, а також позитивний дромotropний вплив, хоча в терапевтичних дозах суттєво не змінюють функцію серцевого м'язу і рівень артеріального тиску.

Фармакокінетика. Частіше за все препарати вводять усередину. При важких ураженнях гастро-дуоденальної зони, на фоні стресових ситуацій, внутрішньовеннокрапельно і болусом. Біодоступність від 45% (фамотидин) до 75% (циметидин). Максимальна концентрація в плазмі крові через 1–3 год. Зв'язуються з білками плазми крові на 15–20%. Об'єм розподілу 1–1,3 л/кг. Вони проникають через плацентарний бар'єр, потрапляють у материнське молоко. При введенні усередину печінковий кліренс переважає нирковий, а при внутрішньовенному – навпаки. Вважається, що при печінковій недостатності схему дозування треба коригувати лише при призначенні препаратів I і II покоління, а при нирковій недостатності дози знижують орієнтуючись на кліренс креатиніну. Не дивлячись на невелику різницю у періодах напіввиведення ранітидину (2,1 год) і фамотидину (2,6 год.), час зберігання терапевтичної концентрації у них суттєво відрізняється і складає: для ранітидину – 8–12 год, фамотидину 12–24 год.

Побічна дія. Можуть спостерігатись головний біль, запаморочення, шум у вухах, нудота, запорога, закрепи, сухість у роті, відсутність апетиту, шкірні висипи, свербіж шкіри. Рідко – брадикардія і атріовентрикулярні блокади (ранітидин), підвищення активності печінкових трансаміназ, холестатична жовтяниця, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, анемія, бронхоспазм.

Протипоказання. Гіперчутливість до H₂-гістаміноблокаторів, печінкова і ниркова недостатність, вагітність, лактація, порфірія (для ранітидину).

Взаємодія з іншими ЛЗ. Сукралфат може порушувати всмоктування ранітидину, тому перерва між їх прийомом повинна бути не менше ніж 2 год. Ранітидин може підвищувати концентрацію метопрололу у крові і зменшувати всмоктування ітраконазола і кетоназола.

Антацидні засоби можуть порушувати всмоктування фамотидину, тому перерва між прийомом вказаних засобів повинна бути 1–2 год.

Особливості призначення. Середня тривалість призначення H₂-гістаміноблокаторів при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки – 4–6 тиж, виразки шлунку – 6–8 тиж. Тривалість профілактичного курсу – від 2–3 міс до декількох років орієнтовними добовими дозами H₂-гістаміноблокаторів є: ранітидин – 300 мг (150 мг 2 рази на добу, або 300 мг на ніч), 200 мг (40 мг 3 рази на добу + 80 мг на ніч), підтримуюча і протирецидивна доза (на ніч) – 150 мг; фамотидин – 40 мг (20 мг 2 рази на добу, або 40 мг на ніч), підтримуюча і протирецидивна доза на ніч – 20 мг.

Блокатори "протонного насосу"

Продукція кислоти парієтальними клітинами шлунка в значній мірі залежить від спеціального транспортного ферменту H⁺/K⁺-АТФ-ази. Цей фермент розщеплює АТФ і за рахунок її енергії відбувається транспорт іонів водню (протонів) в секреторні каналці парієтальних клітин і їх обмін на іони кальцію, що супроводжується продукцією соляної кислоти. Цей механізм секреції іонів водню отримав назву "протонна помпа" або "протонний насос".

В основі механізму дії блокаторів "протонного насосу" лежить їх властивість блокувати H⁺/K⁺-АТФ-азу парієтальних клітин, транспорт іонів водню, тобто заключну фазу секреції соляної кислоти. У зв'язку з блокуванням заключної стадії продукції, блокатори "протонного насосу" інтенсивно і на тривалий час пригнічують усі види секреції соляної кислоти – базальну, стимульовану і нічну. Застосування препаратів цієї групи є ефективним у тих пацієнтів, у яких гіперсекрецію соляної кислоти не вдається знизити за допомогою M-холінолітиків і H₂-гістаміноблокаторів.

Внаслідок зниження блокаторами "протонного насосу" активності фермента уреазы ці мікроорганізми втрачають можливість протистояти кислотно-пептичному чиннику шлункового соку. Монотерапія приводить до пригнічення, але не знищує повністю інфекційний агент. Тому блокатори "протонної помпи" є обов'язковими компонентами усіх схем антихелікобактерної терапії.

Блокатори "протонної помпи" і зокрема омепразол є типовими "проліками", тобто

своєї активної форми вони набувають після надходження у кисле середовище секреторного каналця парієтальної клітини, де утворюється активна форма молекули. Активна діюча речовина (сульфенамід) утворює дісульфідний зв'язок з H^+/K^+-ATP -азою і інактивує її.

Фармакокінетика. Препарати як правило приймають усередину, а у важких випадках вводять внутрішньовенно. Проте, у зв'язку з кислотноестійкістю їх застосовують у вигляді капсул, або при прийомі у вигляді суспензії запивають лужними розчинами, наприклад, натрія гідрокарбонатом. Біодоступність омепразолу 30–65%, лансопразолу 81–91%. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3–4 год (омепразол), 1,5–2 год (лансопразол). Зв'язування з білками плазми крові: омепразол – 95%, лансопразол до – 99%. Препарати підлягають пресистемній біотрансформації у печінці при участі ізоферментів цитохрому P-450. Період напіввиведення для омепразолу і лансопразолу 0,5–1,2 год і 1,3–3,0 год – відповідно. Не дивлячись на те, що відносно швидко зникають з крові, препарати накопичуються у кислом середовищі секреторного каналця парієтальних клітин, де і реалізують свою фармакологічну дію. Тому ефект зберігається довго більше ніж 24 год. В процесі системної біотрансформації утворюються малоактивні метаболіти, які виводяться переважно з сечею і частково із фекаліями. Зниження функції печінки і нирок не потребує корекції дози цих препаратів.

Побічна дія. При призначенні омепразолу можливе виникнення нудоти, діареї, метеоризму, болі у животі, висипань на шкірі. В експерименті на тваринах (тривале введення, великі дози) викликає гіперплазію епітелію залоз шлунку (ризик розвитку пухлин шлунку не доведений). Для лансопразолу у дуже рідких випадках характерні: діарея, закреп, висипання на шкірі.

Взаємодія з іншими ЛЗ. Обидва препарати завдяки впливу на монооксигеназну систему печінки (ізоферменти P-450) можуть знижувати метаболізм і підвищувати ефективність діазепаму, дифеніна і варфарина. Омепразол знижує всмоктування кетоконазола і змінює біодоступність препаратів заліза. Сукральфат зменшує абсорбцію лансопразола, а останній знижує кліренс теофеліна.

Особливості призначення. При клінічному застосуванні блокаторів "протонної помпи" виявлена їх висока ефективність. Омепразол у

дозі 20–40 мг на день сприяє в період загострення загоєнню виразок дванадцятипалої кишки у 90% хворих протягом 4 тижнів, а виразок шлунка – протягом 8 тижнів. Ефективною є також протирецидивна терапія виразкової хвороби: омепразол по 20 мг 3 рази на тиждень, лансопразол – по 30 мг на добу. Курс лікування 4–8 тижні. При рефлюкс-езофагіті показане призначення омепразола 20–60 мг/добу або 30 мг лансопразола разом з прокінетиками (метоклопрамід, домперідон). Омепразол застосовують при лікуванні синдрому Золингера-Елісона у добовій дозі 60–70 мг/добу. Перед початком терапії необхідно виключити наявність злоякісного процесу.

ЛЗ для ерадикації Helicobacter pylori

У пацієнтів, у яких виразкова хвороба шлунка асоційована з *Helicobacter pylori* лікування повинно включати засоби направлені на знешкодження (ерадикацію) цього мікроорганізму. Проведення ерадикації *Helicobacter pylori* вважається обов'язковим, так як за останніми даними 70–80% випадків виникнення раку шлунку пов'язане з наявністю її у шлунково-кишковому тракті.

Антибактеріальна терапія *Helicobacter pylori* є достатньо складною задачею, так як ці мікроорганізми філогенетично пристосовані до існування під шаром слизу, куди надходження хіміопрепаратів обмежено. Вони досить резистентні до дії антибактеріальних ЛЗ і антибіотиків і швидко звикають до медикamentів, особливо до похідних імідазолу (метронідазолу). Тому вважається доцільним проводити терапію комбінацією ЛЗ. З цієї метою використовують так звану "подвійну", "потрійну" і "чотирьохкомпонентну" схему фармакотерапії.

"Подвійну терапію" проводять протягом 2 тижнів і це дозволяє досягнути ерадикації у 50–70% випадків лікування. При подвійній терапії хворі отримують блокатори "протонної помпи" омепразол, або інші препарати цієї групи (пантопразол, лансопразол) і антибіотики амоксицилін або кларитроміцин у звичайних терапевтичних дозах. Наприклад: омепразол (20 мг 2 рази на добу) + амоксицилін (1000 мг 2 рази на добу), або кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу).

"Потрійну терапію" проводять протягом 1 тижня і її ефективність вища порівняно з "подвійною". Вона дозволяє досягнути еради-

більш ніж у 90% хворих. Цей вид терапії може мати кілька варіантів, наприклад:

1. Омепразол (20 мг 2 рази на добу), або лансопризол (30 мг 1 раз на добу) + кларитроміцин (500 мг 2 рази на добу) + амоксицилін (1000 мг 2 рази на добу)
2. Омепразол (20 мг 2 рази на добу), або лансопризол (30 мг 1 раз на добу) + кларитроміцин (250 мг 2 рази на добу) + метронідазол (400 мг 2 рази на добу)

При неефективності вище зазначених схем лікування використовують "чотирьохкомпонентну" терапію, ефективність якою протягом 10 днів призначення складає 70–90%. Головною особливістю цього лікування є додаткове призначення препаратів субцитрату вісмуту — коллоїдного субцитрату вісмуту (Де-нол). Крім цього замість антибіотиків амоксициліну і кларитроміцину використовують тетрациклін: омепразол (دوزи див. вище) + тетрациклін (500 мг 4 рази на добу) + Де-нол (120 мг 4 рази на добу) + метронідазол (400 мг 4 рази на добу).

Необхідність використання багатоконпонентних схем для ерадикації *Helicobacter pylori* пояснюється тим, що цей мікроорганізм стає чутливим до антибіотиків тільки при рН шлункового соку 5,0–7,7, а найактивнішим антисекреторним ЛЗ на сьогодні вважаються саме блокатори "протонної помпи". Крім цього, завдяки діятності цих ЛЗ блокувати фермент уреазу *Helicobacter pylori*, останні втрачають один з чинників захисту від агресивної дії соляної кислоти і пепсину шлунку. рН більше ніж 8,5 і вище 3,5 викликає загибель бактерій, а при рН 4,0–8,5 і 4,0–4,5 вони переходять у стан спокою і стають чутливими до метронідазолу. Де-нол ригнічує мікроорганізми незалежно від того, знаходяться вони у стані спокою чи розмноження. При низькій ефективності однієї з схем ерадикації можливе повторне призначення антибактеріальної терапії з використанням препаратів що не застосовувались раніше, але застосування антибіотиків макролідів не бажано, так як існує вірогідність появи резистентності до них з боку мікроорганізмів.

Гастропротективні ЛЗ

Гастропротективні ЛЗ підвищують стійкість слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки до чинників агресії, стимулюють виділення клітинами слизової оболонки слизу і бікарбонатів, підсилюють стійкість капілярів до негативних впливів і нормалізу-

ють мікроциркуляцію. Деякі з цих препаратів сприяють регенерації слизової оболонки і механічно захищають її від впливу соляної кислоти і пепсину.

Вісмуту субцитрат колоїдний (Де-нол). В кислому середовищі реагує з продуктами розпаду тканин, що знаходяться на поверхні виразки або ерозії і утворює захисну плівку, яка сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку і компонентів їжі. Стимулює синтез простагландіна E2 в слизовій оболонці антрального відділу шлунку і дванадцятипалої кишки який нормалізує мікроциркуляцію, сприяє утворенню захисного слизу і бікарбонатів. Крім цього діє бактерицидно на *Helicobacter pylori*, не впливає на кислотність шлункового соку і не збільшує секрецію гастрину. Вісмуту субцитрат не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, але при тривалому лікуванні незначна кількість вісмуту може надходити до кровообігу. Вісмут, який всмоктувався, екскретується з сечею і його концентрація у плазмі крові після закінчення застосування швидко знижується. З організму більша частина колоїдного субцитрату вісмуту виводиться з фекаліями і може забарвлювати останні у чорний колір.

Лікування проводять протягом 4–6 тижнів по 1 таб. 4 рази на добу за 30 хв. перед їжею. При необхідності його можна подовжити на 8 тиж., після чого необхідна перерва на цей же термін. Не рекомендується тривалий прийом в високих дозах, бо не виключений розвиток оборотної енцефалопатії. Як правило, по закінченню лікування концентрація активної речовини у крові не перевищує 3–5,8 мкг/л, а ускладнення виникають лише при концентрації 100 мкг/л. При використанні можливі нудота, блювання, часті дефекації, рідко — свербіж, висипи на шкірі. Не рекомендовано застосування вісмуту субцитрату при значному порушенні функції нирок, вагітності, годування груддю.

При одночасному застосуванні вісмуту субцитрату зменшує всмоктування тетрацикліну. За 30 хв. до і після прийому препарату слід утриматись від вживання рідини і їжі, а також антацидних ЛЗ, бо останні знижують кислотність шлункового соку і утворення плівки на поверхні виразки.

Сукральфат — комплексна сполука, яка складається із сульфату сахарози і алюмінію гідроксиду. Під впливом соляної кислоти перетворюється на в'язку клеєподібну масу, яка утворює на поверхні слизової оболонки захис-

ну плівку. При дисоціації утворює поліаніон, який формує міцні зв'язки з позитивно зарядженими білками слизової оболонки у тому числі на поверхні виразок і ерозій. Практично не має антацидної дії, але захисна плівка ізолює і захищає пошкоджені ділянки слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки. Крім того сукральфат активує ендogenous фізіологічні чинники захисту – сприяє секреції простагландинів, слизу і бікарбонатів у слизовій оболонці.

Препарат призначають протягом 4–6 тижнів (по 1 г за 1 год. до їди 4 рази на добу). Сукральфат майже не всмоктується і не має системної дії, побічні реакції виникають рідко – сухість у роті, нудота, блювання, запаморочення. Так як до його складу входить алюміній, при хронічній нирковій недостатності можливе виникнення енцефалопатії (див. Антацидні ЛЗ). Препарат рекомендовано приймати надшесерце і не вживати антацидів за 30 хв. до і після прийому сукральфату. При одночасному призначенні затримує всмоктування тетрациклінів, непрямих антикоагулянтів, дігосина, фенітоїна.

Мізопростол – являє собою синтетичний препарат порстагландину Е1. При введенні зв'язується з рецепторами, які розташовані на мембранах парієтальних клітин шлунка. Пригнічує базальну, стимульовану і нічну секрецію соляної кислоти. Сприяє утворенню слизу і бікарбонатів, нормалізує мікроциркуляцію у стінці шлунку і дванадцятипалої кишки. Підвищує стійкість слизової оболонки шлунку і сприяє загоєнню виразок. Особливо обґрунтоване його використання при профілактиці і лікуванні виразок, що утвори-

лись на слизовій оболонці шлунка внаслідок лікування стероїдними і нестероїдними протизапальними ЛЗ. На жаль, мала терапевтична широта обмежує його застосування.

Фармакокінетика. Добре всмоктується у ШКТ. При пероральному застосуванні біодоступність 60–80%. У стінці кишечника метаболізується до своєї активної форми. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 12 хв і підтримується на терапевтичному рівні протягом 3 год. Зв'язується з білками плазми крові на 90%. Біотрансформується у кишечнику та печінці. Виводиться з організму з сечею.

Побічна дія. Диспепсичні прояви (нудота, діарея, болі у животі), артеріальна гіпо- і гіпертензія, порушення менструального циклу (дисменорея, гіперменорея), вагінальні кров'яні виділення в післяклімактеричному періоді, при вагітності можливий викидень.

Протипоказання. Значні порушення функції нирок і печінки, гіпотензія, серцево-судинна недостатність, ІБС, порушення мозкового кровообігу. Не застосовується для лікування вагітних і жінок, які годують груддю, а також дітям до 18 років.

Взаємодія з іншими ЛЗ. Комбіноване призначення з антацидами знижує біодоступність мізопростолу, а при поєднанні з антацидами, які містять магній можливе підсилення діареї.

Особливості призначення. Призначають усередину під час їжі. Дія розвивається через 30 хв після прийому і триває біля 3 годин. У дозі 5 мкг ефект короткочасний при збільшенні дози до 200 мкг – більш сильний і тривалий. Застосовують 3–4 рази на добу (останню дозу приймають перед сном).

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИНТРАГАСТРАЛЬНОЙ КИСЛОТНОСТИ

Рыбак А.Т., Голопиho Л.И., Быканова И.И.

Резюме. Обсуждаются особенности преподавания студентам медицинских факультетов высших медицинских учебных заведений клинической фармакологии лекарственных средств, которые используются для снижения интрагастральной кислотности. Проанализированы учебники по клинической фармакологии изданные на Украине, в России, зарубежных странах, а также данные содержащиеся в современной научной литературе. Дана клинико-фармакологическая характеристика основных групп лекарственных средств снижающих интрагастральную кислотность.

Ключевые слова: клиническая фармакология, лекарственные средства снижающие интрагастральную кислотность.

METODOLOGICAL BASES OF TEACHING CLINICAL, PHARMACOLOGY DRUGS WHICH REDUCE OF INTRAGASTRIC ACIDITY FOR STUDENTS OF MEDICAL FACULTIES

Rybak OT, Holopyho LI, Bykanova II

Abstract. *Peculiarities of Clinical Pharmacology in Drugs which reduce of intragastric acidity are discussing for students of medical faculties in Higher Medical Institutions. Manuals of Clinical Pharmacology, which were published in Ukraine, Russia, foreign countries and also dates from modern scientific materials were analyzed. Clinical Pharmacology characteristic primary groups in Drugs which reduce of intragastric acidity were introduced.*

Key words: *Clinical Pharmacology, Drugs which reduce of intragastric acidity.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепакін В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - Руководство для врачей. - М.: Изд-во "Универсум паблишинг", 2000. - 539 с.
2. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. - М.: МИА, 2004 - 613с.
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. - в 2-х т., т. I. - М. - СПб.: Бином-Диалект, 2007. - 648 с.
4. Клінічна фармакологія: Підручник / Кол.авторів; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
5. Клінічна фармакологія: Підручник / За ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза і А.Я. Циганенка: У 2 т. - К.: Здоров'я, 2005. - т. II. - 684 с.
6. Клінічна фармакологія: Підручник для студ. лікув. і фармацевтичних ф-тів мед. вищ. навч. закладів і лікарів-початківців / О.І. Залюбовська, С.М. Коваль, О.М. Літвінова. - Х.: В.Д. "ІНЖЕК", 2003. - 687 с.
7. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана; редакторы: Дж. Хардман, А. Литберд. - В 4-х т.: Пер. с англ. - М.: Практика, 2006. - 520 с.
8. Клінічна фармакологія: Програма навч. дисципліни для студентів вищих медичних закладів III - IV рівнів акредитації / ЦМК з ВМО МОЗ України. - К.: 2008. - 40 с.
9. Клиническая фармакология: Учебник для студентов высших учебных заведений. - В 2-х т. Т.2 / Под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. - Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. - 400 с.
10. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 640 с.
11. Лоуренс Д.Р., Беннет П.Н., Браун М.Дж. Клиническая фармакология: Пер. с англ. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 2002. - 680 с.
12. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. - Руководство для врачей. - СПб: Изд-во "Фолиант", 2001. - 736 с.
13. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии: Учебник / М.Д. Гаевой, П.А. Галенко-Ярошевский, В.И. Петров; Под ред. В.И. Петрова. - 2-е изд. - М.: Альянс - В, 2002. - 815 с.
14. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. О.Я. Бабака // Справочник врача. - К.: ТОВ "Доктор-Медиа", 2009. - 348с.
15. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: справочник / Под ред. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко, К.: ТОВ "Доктор-Медиа", 2007. - 305с.
16. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) Монография // Авраменко А.А., Гонсенко А.И., Гайдык В.С. - Одесса, 2008. - 304с.
17. A textbook of clinical pharmacology and the rapenties / Kitter I.M., Zevis Z.D., Mant J. Yk. Et al. - 5 th ed. - Oxford University Press Juc., 2008. - 480 p.
18. Craig U.R., Stitrel N.E. Modern pharmacology with clinical applications. - 6 th ed. - Philadelphia-Baltimore: Zippincot Williams and Wilkins, 2004/ - 824 p.
19. Yraham D.Y. Compylobacter pylori and peptic ulcer disease. // Yastroenterology - 1989. - Vol. 96 (suppl.). - P.615-625.
20. The European Helicobacter Pylori Study Group: Current European concepts in management of Helicobacter pylori infection (The maastricht Consensus Report) // Jut/ - 1997/ - Vol. 41 - P. 8-13.
21. Tytgat Y.N.J. Treatment of peptic ulcer // Digestion - 1998. - V. 59. № 5. - P. 446 - 452.