

### ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ.

Гастропротекторы (цитопротекторы) включают группы препаратов, действующих непосредственно на слизистую оболочку желудка и снижающих или препятствующих повреждающему воздействию на неё химических или физических факторов (кислот, щелочей, ферментов и прочих). Гастропротекторы используются для сохранения структуры и основных функций слизистой оболочки и её компонентов (особенно эндотелия сосудов, обеспечивающих микроциркуляцию в слизистой оболочке). В основном такие препараты использовались для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Издавна для защиты слизистой оболочки желудка применяли вяжущие препараты, слизи, адсорбирующие вещества. Однако за последние годы появились более совершенные лекарственные препараты подобного типа.

Лекарственные препараты, создающие механическую защиту слизистой оболочки (язвенной поверхности).

Сукралфат (антепсин). При pH ниже 4 образует клейкое вещество, которое покрывает язвенную поверхность. Сохраняет вязкость и клейкость и в двенадцатиперстной кишке. С нормальной слизистой оболочкой препарат взаимодействует в значительно меньшей степени. Язвенную поверхность в желудке и двенадцатиперстной кишке гель прочно покрывает примерно на 6 часов. Принимают препарат перед едой и перед сном. Препарат нельзя комбинировать с антацидными препаратами и H<sub>2</sub>-блокаторами. Сукралфат не всасывается и системным действием не обладает. Из побочных эффектов возможны запоры, сухость во рту.

Висмута трикалия дицитрат (дедол, висмута субцитрат, трикалий дицитратовисмутат) – коллоидная суспензия, которая под влиянием HCl образует белый осадок, обладающий высоким сродством к гликопротеинам слизистой оболочки, особенно некротических тканей язвенной поверхности. В итоге язва покрывается защитным белым слоем полимергликопротеинового комплекса.

Де-нол под влиянием соляной кислоты образует защитную плёнку на поверхности слизистой оболочки желудка (особенно на язвенной поверхности), предохраняющую её от воздействия желудочного сока и способствующую рубцеванию язв или эрозий.

Де-нол также активизирует в слизистой оболочке желудка синтез простагландина E<sub>1</sub>, стимулирующего образование слизи и секрецию бикарбоната.

Лекарственные препараты, повышающие защитную функцию слизистого барьера и устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих факторов.

Карбеноксолон (биогастрон) усиливает синтез слизи, которая становится более вязкой, образуя достаточно прочный защитный барьер. Кроме того, карбеноксолон ингибирует ферменты, принимающие участие в инактивации простагландинов, одновременно угнетается активация пепсиногена и переход его в пепсин. Даёт более благоприятный эффект при язвенной болезни желудка, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Побочные эффекты: карбеноксолон имеет стероидоподобную структуру и обладает отчётливой минералокортикоидной активностью (задержка в организме воды, Na<sup>+</sup>, отёки, гипертензия, гипокалиемия). Спиринолактон устраняет эти эффекты, но нивелируя и терапевтический эффект. Диуретики из группы тиазидов препятствуют задержке в тканях воды, не влияя на гастропротекторный эффект карбеноксолона. Как известно, в слизистой оболочке желудка в основном синтезируются простагландины E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, которые повышают устойчивость клеток слизистой оболочки желудка к повреждающим воздействиям, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке, угнетают секрецию HCl, повышают секрецию бикарбоната и повышают продукцию слизи, стимулируют регенерацию клеток слизистой оболочки. В принципе, такие препараты целесообразно использовать в качестве гастропротекторов. Однако у большого числа пациентов они вызывают диарею, что ограничивает их применение. В настоящее время из группы простагландинов в качестве противоязвенного препарата променяют мизопростол. Он эффективен при энтеральном введении. Особенно показан для профилактики язвенного поражения слизистой оболочки желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. По эффективности уступает H<sub>2</sub>-блокаторам. Часто вызывает диарею. Сайтотек – синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>, ингибирующий базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты, увеличивающий образование защитной слизи, бикарбоната и способствующий нормализации кровообращения в слизистой оболочке желудка. Препарат обладает системным действием, оказывает стимулирующее действие на матку.

Таким образом, действие гастропротекторов направлено на обеспечение более благоприятных условий для заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки за счёт предохранения их от действия повреждающих воздействий. Вместе с тем, имеются и специальные препараты, которые непосредственно стимулируют процесс регенерации язв желудка и двенадцатиперстной кишки. К ним относятся оксиферристорбин натрия, солкосерил, метилурацил, витамин U, анаболические стероиды.

Показания к применению: профилактика и лечение эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, при рефлюкс-эзофагите, гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, показан также при гиперфосфатемии больным с уреимией, находящимся на гемодиализе.

Противопоказания: беременность; выраженные нарушения функций почек; повышенная чувствительность к препаратам; желудочно-кишечное кровотечение; лекарственный препарат противопоказан также при беременности; лактации; нарушениях функций печени; повышенной чувствительности к простагландинам.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, расстройства стула, головная боль, редко – аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда. При применении сайтотека иногда наблюдают меноррагии, метроррагии.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ ЖЕЛУДКА.

Препараты, усиливающие моторику желудка (так называемые прокинетики), включают метоклопрамид и цизаприд (повышают тонус периферических холинергических нейронов; являются агонистами серотониновых рецепторов),

домперидол (мотилиум – блокирует периферические  $\beta_1$ -рецепторы) и другие препараты. Их используют при задержке эвакуации содержимого желудка, а также при гастроэзофагеальном рефлюксе.

При повышенной моторике желудка используют холиноблокаторы (атропиноподобные и ганглиоблокирующие препараты, сочетающие оба типа действия, например, бускопан и пробантин) и спазмолитики миотропного действия (папаверин, но-шпа и другие).

### ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРИКУ КИШЕЧНИКА.

Лекарственные препараты, применяемые при диарее.

Диарея – синдром, возникающий как при нарушении в диете, так и при большом количестве заболеваний различной этиологии (например, кишечных инфекциях, неспецифическом язвенном колите, синдроме раздраженной толстой кишки, энтеритах различной этиологии). К диарее могут приводить нарушения процессов пищеварения в кишечнике, включающие изменение состава кишечного сока, поражение слизистой оболочки, ускорение перистальтики, нарушение всасывания воды, солей, жизненно необходимых веществ, питательных субстратов и так далее.

Для купирования острой диареи используют такие адсорбенты, как аттапульгит и смекта. Аттапульгит представляет собой природный очищенный коллоидный алюминиево-магниевый силикат, обладающий высокой способностью адсорбировать различные вещества (в 7 раз выше, чем у каолина). В кишечнике аттапульгинат адсорбирует токсины, некоторые бактерии и газы, способствует нормализации кишечной микрофлоры, консистенции содержимого кишечника, уменьшает выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки кишечника. Аттапульгинат не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Смекта содержит активное вещество – диоктаэдрический смектит, обладающий выраженными обволакивающими и адсорбирующими свойствами. Препарат стабилизирует слизисто-бикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятствует её разрушению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного действия  $H^+$ , желчных солей, микроорганизмов и их токсинов, а также других раздражителей.

Лоперамид связывается с пресинаптическими опиоидными рецепторами в кишечнике и тормозит выделение ацетилхолина, тем самым снижая тонус и моторику мышечной оболочки кишечника и повышая тонус внутреннего заднепроходного сфинктера. Препарат легко всасывается из кишечника, не проникает через гематоэнцефалический барьер, метаболизируется в печени.

Основное показание к применению препаратов этой группы – симптоматическое лечение острой диареи различного генеза (однако назначение этих препаратов не изменяет этиотропную и регидратационную терапию). Аттапульгит не рекомендуется назначать при хронической диарее, а также при диарее, вызванной возбудителями паразитарных заболеваний (например, амёбной дизентерии).

Противопоказания: кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к препарату, неспецифический язвенный колит тяжёлого течения.

Аттапульгинат нарушает всасывание в желудочно-кишечном тракте других лекарственных препаратов (например, антибиотиков, антихолинергических препаратов). При применении лекарственного препарата возможны запоры.

При диарее эффективны также спазмолитики в сочетании с холиноблокаторами и кодеином, однако необходимо учитывать, что при хронической диарее холиноблокаторы могут спровоцировать развитие паралитической кишечной непроходимости. При диарее, вызванной нарушением состава микрофлоры кишечника, широко используют бифидумбактерии, колибактерии и бактисубтил.

Слабительные лекарственные препараты.

Лекарственные препараты, раздражающие рецепторы кишечника.

Препараты растений, содержащих антрагликозиды, состоят из сахаров и производных антрацена, например эмодаина и хризофановой кислоты. Антрагликозиды не нарушают процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке. Эмодин и хризофановая кислота выделяются с мочой, потом, молоком, придавая им или жёлтый (в кислой среде) или красный (в щелочной среде) цвет.

Лекарственные препараты назначаются при хронических запорах. Учитывая время наступления эффекта, их необходимо принимать на ночь.

При длительном применении эмодин и хризофановая кислота могут откладываться в слизистой оболочке кишечника, макрофагах, тучных клетках, нейронах внутрисстеночных сплетений, вызывая атрофию слизистой оболочки и мышечного слоя. В редких случаях при длительном приёме они могут обусловить тяжёлые нарушения функций печени.

Фенолфталеин, изафенин, бисакодил, касторовое масло действуют на слизистую оболочку кишечника, уменьшают скорость всасывания электролитов и воды и усиливают его перистальтику. Фенолфталеин и изафенин стимулируют преимущественно толстую кишку. Продвигаясь с пищевыми массами по кишечнику, они угнетают  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу мембран клеток, блокируют всасывание ионов натрия и воды, стимулируют гладкомышечные клетки кишечника. Изафенин в кишечнике расщепляется с образованием диоксифенилизатина, оказывающего слабительное действие. Препараты частично всасываются в кровь и выделяются почками, вызывая окрашивание мочи (при щелочной реакции) в красный цвет.

При применении возможны боли в области кишечника, возникающие через 60 – 120 минут после приёма препаратов.

Касторовое масло – препарат, полученный из семян растения клещевины. При поступлении в желудочно-кишечный тракт под действием панкреатической липазы оно гидролизуется с выделением глицерина и рициноловой кислоты, вызывающей раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника на всём его протяжении, что приводит к усилению перистальтики. Кроме того, ингибируется активное всасывание электролитов, что приводит к увеличению объёма кишечного содержимого и также повышает его перистальтику. Глицерин, обволакивая поверхность слизистой оболочки, облегчает продвижение кишечного содержимого.

Препарат противопоказан при отравлении жирорастворимыми веществами.

При применении лекарственного препарата возможно появление боли в животе (в связи с усилением перистальтики).

Лекарственные препараты, увеличивающие объём кишечного содержимого. Солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат, карловарская и моршанская соли). Препараты этой группы практически не всасываются после приёма внутрь и вследствие создания высокого осмотического давления удерживают воду в кишечнике, вызывают его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению его перистальтики и учащению дефекации. Кроме того, натрия сульфат оказывает прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Солевые слабительные также увеличивают секрецию клетками слизистой оболочки тонкой кишки холицистокинина, расслабляют сфинктер Одди. Слабительный эффект препаратов обычно развивается через 4 – 6 часов после приёма, поэтому их обычно назначают утром натощак. Показания. Назначают однократно при необходимости получения быстрого и сильного слабительного эффекта. В связи со способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначают при отравлениях. Гидрофильные коллоиды (например, препараты капусты морской) при поступлении в желудочно-кишечный тракт быстро набухают и, увеличиваясь в объёме, вызывают раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника, приводя к усилению перистальтики и умеренному слабительному эффекту, развивающемуся через 8 – 10 часов. Показаны при хронических запорах. Противопоказаны при пиелонефрите, геморрагических диатезах и других состояниях, при которых противопоказаны препараты йода.

Лекарственные препараты, размягчающие каловые массы. Препараты этой группы (вазелиновое масло, миндальное масло, свечи с глицерином) не всасываются, размягчают каловые массы и облегчают их продвижение. Вазелиновое и миндальное масла назначают по 1 – 2 столовые ложки утром до еды. Эффект развивается через 8 – 10 часов. Свечи с глицерином при введении в прямую кишку оказывают лёгкое раздражающее действие на её слизистую оболочку и рефлекторно стимулируют дефекацию. Применяют при запорах по 1 свече 1 раз в сутки, желательно утром после завтрака. При длительном применении могут возникнуть явления раздражения прямой кишки. Свечи с глицерином противопоказаны при геморрое в стадии обострения, трещинах заднего прохода, воспалительных заболеваниях и опухолях прямой кишки.

### РВОТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Рвота – это сложнорефлекторный акт, в осуществлении которого принимают участие многие группы мышц (желудка, тонкой кишки, диафрагмы, брюшной стенки и другие). Она возникает при активации центра рвоты самыми разнообразными стимулами. Это могут быть вызывающие отвращение зрительные, обонятельные или вкусовые ощущения. Раздражение вестибулярного аппарата и интерорецепторов различной локализации также может быть причиной рвоты. Кроме того, установлено, что с центром рвоты связана специальная хеморецепторная зона, получившая название пусковой зоны (trigger zone). Расположена она на дне 4-го желудочка. Стимуляция хеморецепторов пусковой зоны приводит к возбуждению центра рвоты. Установлено,

что на нейронах пусковой зоны находятся дофаминовые и м-холинорецепторы. К препаратам, стимулирующим дофаминовые рецепторы пусковой зоны, относится апоморфина гидрохлорид. Центральное действие апоморфина доказывается тем, что рвота наступает сразу после его нанесения на пусковую зону в незначительных количествах. Кроме того, в эксперименте показано, что рвотные движения возникают при парентеральном введении апоморфина даже при полном удалении желудочно-кишечного тракта.

Возбуждающее влияние на пусковую зону оказывают также препараты наперстянки, некоторые противобластомные средства (хлорэтиламины и другие), морфин.

К веществам, возбуждающим рвотный центр рефлекторно, относятся препараты термопсиса и ипекакуаны, однако для вызывания рвоты они не применяются. При энтеральном введении они стимулируют рецепторы желудка и в больших дозах рефлекторно вызывают рвоту. При всасывании они оказывают и непосредственное возбуждающее действие на хеморецепторы пусковой зоны.

Только периферическим действием обладают меди сульфат и цинка сульфат, раздражающие слизистую оболочку желудка. Рвота при их энтеральном применении имеет рефлекторный характер и не устраняется при разрушении пусковой зоны. Своеобразно действуют алкалоиды вератрума. Они вызывают рвоту вследствие стимулирующего влияния на узловые ганглии (g. nodosum) афферентных волокон блуждающих нервов.

Рвотные средства имеют очень ограниченное применение. Иногда при острых отравлениях, если промывание желудка по каким-либо причинам трудно осуществимо, назначают апоморфин (вводят его подкожно). Кроме того, апоморфин находит применение при лечении алкоголизма для выработки отрицательного условного рефлекса на этиловый спирт.

Апоморфин противопоказан при ожогах желудка крепкими кислотами и щелочами, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при заболеваниях лёгких с возможным лёгочным кровотечением, при тяжёлых формах заболеваний сердца. При отравлении веществами, угнетающими рвотный центр (например, средства для наркоза), апоморфин неэффективен.