

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	5
Список сокращений и условных обозначений.	7
Глава 1. Транспорт и метаболизм лекарственных препаратов при нормальном структурно-функциональном состоянии органов пищеварения и при патологии	11
1.1. Топография и механизмы всасывания лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте	11
1.2. Метаболические и транспортные ферменты органов пищеварения	23
1.3. Влияние секреторных и моторных процессов на всасывание лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте.	29
1.4. Особенности всасывания лекарственных препаратов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта	33
1.5. Транспорт и метаболизм лекарственных препаратов при заболеваниях печени.	37
1.6. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в гастроэнтерологии и гепатологии, у коморбидных пациентов.	47
Глава 2. Фармакотерапия болезней органов пищеварения	62
2.1. Болезни пищевода	62
2.2. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.	73
2.3. Болезни желчного пузыря и поджелудочной железы	99
2.4. Болезни печени	113
2.5. Болезни кишечника.	194
Глава 3. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения болезней органов пищеварения	243
3.1. Антациды	243
3.2. Кальция карбонат + натрия алгинат + натрия гидрокарбонат (Гевискон [®])	246
3.3. Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	246

3.4. Ингибиторы протонной помпы	250
3.5. Гастропротективные средства	260
3.6. Прокинетики	264
3.7. Спазмолитики и холинолитики	271
3.8. Желчегонные препараты	281
3.9. Урсодезоксихолевая кислота	284
3.10. Холестирамин	286
3.11. L-орнитина-L-аспартат [®]	287
3.12. S-Аденозил-L-метионин [®]	288
3.13. Эссенциальные фосфолипиды	289
3.14. Силимарин	290
3.15. Ацетилцистеин	291
3.16. Слабительные средства	292
3.17. Антидиарейные средства	303
3.18. Пробиотики	307
3.19. Производные 5-аминосалициловой кислоты	313
3.20. Ферментные препараты	318
3.21. Препараты для энтерального и парэнтерального питания, витамины, микроэлементы	321
3.22. Дефибротид [®]	346
3.23. Терлипрессин	348
3.24. Мидодрин	349
3.25. Пентоксифиллин	350
3.26. Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин) (Детралекс [®])	353
3.27. Мочегонные средства	354
3.28. Октреотид	358
3.29. Кортикостероиды	360
3.30. Антибактериальные препараты	370
3.31. Биологические препараты	441
Список литературы и клинических рекомендаций	457
Предметный указатель	458

Глава 1

Транспорт и метаболизм лекарственных препаратов при нормальном структурно-функциональном состоянии органов пищеварения и при патологии

1.1. ТОПОГРАФИЯ И МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

Объем и скорость всасывания лекарственных средств (ЛС) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) зависят, с одной стороны, от физико-химических свойств действующего вещества (водорастворимости и липофильности, константы диссоциации, молекулярной массы), особенностей лекарственной формы (препараты с медленным высвобождением), а с другой — от функционального состояния ЖКТ (рН и присутствия пищеварительных ферментов в просвете кишечника, скорости перемещения пищи, кровотока в стенке кишечника). Кроме того, некоторым ЛС свойствен метаболизм в стенке кишечника или под действием кишечной микрофлоры. Отдельные ЛС при одновременном назначении могут взаимодействовать в ЖКТ между собой (инактивация одного ЛС другим или конкуренция за всасывание). Вышеперечисленные факторы определяют начало действия, его продолжительность и интенсивность фармакологического ответа ЛС.

Абсорбция лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте

Попадание ЛС в системный кровоток после всасывания из пищеварительного тракта определяется как последовательность проникнове-

ния препарата из просвета тонкой кишки через ее стенку и последующей диффузией через капилляры в кровь.

Факторы, влияющие на абсорбцию в желудочно-кишечном тракте

Среди факторов, которые влияют на абсорбцию ЛС, введенных пероральным путем, важными считаются следующие:

- Влияние различной региональной рН пищеварительного тракта на фармакокинетику (рКа) препарата.
- Процесс эвакуации содержимого из желудка в кишечник, или желудочное опорожнение.
- Кишечная подвижность, определяемая как наименьшее время транзита через тонкий кишечник.
- Первичное прохождение:
 - печеночное;
 - желудочно-кишечная микрофлора;
 - кишечные метаболические ферменты, типа цитохрома Р450 3А4 (СУР3А4);
 - активность гликопротеина-Р.
- Объем и состав пищи.
- Заболевания ЖКТ и печени.
- Другие факторы.

Влияние различного уровня рН в пищеварительном тракте на абсорбцию препаратов

Лекарственные средства, введенные перорально, проходят через две различные среды: желудочную и тонкого кишечника. Кроме анатомических различий, существуют различия в рН, что влияет на абсорбцию слабокислых и основных веществ. Желудочный рН натошак очень низкий и сопоставим с рН 0,15 М НСl. Однако во время еды, из-за буферной роли пищи, желудочная рН повышается, и таким образом она изменяется в течение всего дня. Щелочная среда тонкого кишечника остается более стабильной и мало меняется в течение жизни; рН тонкого кишечника возрастает от 5,5–6,0 – в двенадцатиперстной кишке до 9–11 – в подвздошной кишке (приблизительно). Поскольку способность к всасыванию многих ксенобиотиков, которые являются слабыми кислотами или слабыми основаниями, зависит от константы диссоциации, то только неионизированные формы молекул способны к проникновению через мембрану барьера. Поэтому низкий рН желудка уве-

личивает концентрацию неионизированных слабокислых препаратов, а высокий рН кишечника формирует неионизированные слабоосновные препараты. Таким образом, слабоосновные препараты в желудке и слабокислые препараты в кишечнике находятся в ионизированной форме. Было замечено, что, хотя слабокислые препараты находятся в основном в неионизированной форме в желудке, они абсорбируются главным образом в кишечнике. Причины этого: ограниченная поверхность желудка, непроницаемость желудочной стенки для малых гидрофильных молекул и короткий по времени промежуток нахождения ЛС в желудке. Разумно предположить, что большинство слабокислых ЛС также абсорбируется в тонком кишечнике. Однако начало действия для кислых препаратов более раннее (непосредственно при попадании в тонкий кишечник), чем для основных препаратов.

Опорожнение желудка, или желудочная эвакуация

Опорожнение желудка и прохождение пищи в кишечник регулируется гуморальной и нервной системами. Сокращения желудка и тонкой кишки скоординированы между собой. Этот процесс можно представить в виде следующей схемы. Проглоченная пища, предварительно измельченная в ротовой полости и смешанная со слюной, поступает в кардиальный отдел желудка. За счет постоянных перистальтических движений пищевой комок перемещается в дистальный отдел. Дистальная часть желудка растирает пищу до мелких частиц и выполняет функцию ворот, пропуская в двенадцатиперстную кишку только жидкость и малые частицы и не допуская обратного заброса пищи. Перистальтические сокращения проксимального и дистального отделов желудка находятся под контролем блуждающего нерва, основным нейромедиатором которого выступает ацетилхолин. Ацетилхолин взаимодействует с рецепторами гладкомышечных клеток желудка, тем самым стимулируя их сокращение и расслабление во время акта глотания. Помимо этого, ряд гормонов также оказывает влияние на сокращения желудка, усиливая или ослабляя их. Например, холецистокинин снижает перистальтику проксимального отдела желудка, в то же время стимулируя сокращения дистального отдела, а секретин и соматостатин ослабляют сокращения обоих отделов. Желудочная эвакуация занимает то время, за которое желудок освобождается от своего содержимого, которое дальше попадает в двенадцатиперстную кишку. Отклонение от нормального времени желудочной эвакуации в сторону увеличения способствует развитию задержки начала

действия определенных ксенобиотиков и/или различных лекарственных форм препаратов. Согласно теории зависимости способности всасывания от константы диссоциации, слабоосновные препараты, ожидающие перехода в ионизированную форму в желудке, при медленной скорости желудочной эвакуации могли бы отсрочить начало действия основных ЛС. На скорость желудочной эвакуации влияют следующие факторы:

- Препараты, которые блокируют ацетилхолиновые рецепторы гладкомышечных клеток желудка, задерживая эвакуацию желудочного содержимого (например, пропантелин).
- Высокая кислотность желудочного химуса также задерживает эвакуацию содержимого желудка.
- Химический состав химуса в пределах желудка определяет время желудочной эвакуации. У людей жидкости выводятся приблизительно за 12 мин, а твердые частицы — приблизительно за 2 ч, в зависимости от химического состава химуса. Углеводы эвакуируются быстрее, чем белки, а белки быстрее, чем жиры.
- Желудочная эвакуация соответствует калорийности содержимого желудка так, что число калорий, переданных тонкому кишечнику, остается постоянным для различных питательных веществ в течение долгого времени, но эвакуация содержимого из желудка идет тем медленнее, чем более богата пища калориями.
- Скорость желудочной эвакуации зависит от количества потребленной пищи. Например, изменение количества твердой пищи с 300 до 1692 г увеличивает время эвакуации из желудка с 77 до 277 мин. Размер частиц пищи также имеет значение, так как крупные частицы пищи оказывают давление на стенки желудка, тем самым стимулируя эвакуацию содержимого желудка.
- Моделирование рецепторов тонкого кишечника (например, дуоденальных рецепторов, чувствительных к осмотическому давлению) гипертоническим или гипотоническим раствором замедляет желудочную эвакуацию.
- Температура твердой или жидкой пищи может влиять на скорость желудочной эвакуации. Температура выше или ниже физиологической нормы (37 °С) может пропорционально уменьшить эвакуацию содержимого желудка.
- Другие факторы, такие как гнев или ажитация, могут увеличить скорость эвакуации из желудка, тогда как депрессии или травмы предположительно уменьшают ее. Положение тела также имеет

значение. Например, стоя или лежа (на правом боку), можно облегчить прохождение содержимого в тонкую кишку за счет увеличения давления в проксимальной части желудка.

Кишечная подвижность (наименьшее время транзита через тонкий кишечник)

Тонкая кишка имеет длину приблизительно 300–400 см со щелочной средой. Тонкая кишка начинается с пилорического сфинктера, продолжается двенадцатиперстной кишкой, затем переходит в тощую кишку, далее — в проксимальный и дистальный отделы подвздошной кишки и заканчивается илеоцекальным клапаном, открывающимся в толстую кишку. В двенадцатиперстной кишке pH приблизительно 6,0 и постепенно увеличивается всюду по ходу тонкого кишечника. Тонкая кишка очень богата пищеварительными ферментами (липазы, протеазы, амилазы, эстеразы и нуклеазы). Кроме того, в ее просвет выделяется желчь, богатая мицеллами желчных солей и которая, в свою очередь, добавляется к содержимому тонкой кишки. Подвижность тонкого кишечника представляет собой сегментарное сокращение, состоящее из смешивающей и пропульсивной фаз. Но главный участок абсорбции в пищеварительном тракте находится в тощей кишке, так как желудок и ободочная кишка имеют небольшую всасывающую (абсорбционную) поверхность, а в просвете ободочной кишки имеется много бактерий, препятствующих абсорбционному процессу. Кишечная подвижность имеет четко определенную цикличность и состоит из чередования пищеварительных и межпищеварительных циклов. Один полный цикл может длиться от 90 до 120 мин у здоровых субъектов. Пищеварительный цикл, во время которого происходят основные процессы переваривания пищи, осуществляется тогда, когда перистальтическая деятельность желудка и тонкого кишечника замедляется. На 30–40 мин минимальной сократительной деятельности гладкой мускулатуры этих органов запускается межпищеварительный цикл, который представляет собой нарастающие круговые и мигрирующие по тонкой кишке сокращения, получившие название «перистальтические». За время перистальтического цикла из тонкого кишечника удаляется все, что поступило и переварилось в тонкой кишке. Наконец, сокращения уменьшают частоту и интенсивность, и цикл повторяется снова. Прием пищи приостанавливает межпищеварительный цикл и устанавливает кишечный тип подвижности для пищеварительного цикла. Пищеварительный цикл включает в себя, главным образом, смешивающие сокращения с немногочисленными

продвигающими (пропульсивными) сокращениями. Время транзита через тонкий кишечник в течение пищеварительного цикла довольно трудно определить, и рассмотрение изменчивости среди людей и типов пищи остается вопросом открытым (70–400 мин).

Те же факторы, которые играют важную роль в скорости желудочной эвакуации, такие, как присутствие жиров и/или увеличенный объем пищи, также влияют и на кишечную подвижность. Например, обильная пища, богатая жирами, требует более долгих и сильных кишечных сокращений.

Первичное прохождение через печень

После того как препараты и питательные вещества были абсорбированы эпителием, они попадают в капилляры подслизистой оболочки, которые, в свою очередь, подходят к венам тонкой кишки. Вены тонкой кишки, после соединения с венами селезенки и поджелудочной железы, транспортируют препарат и питательные вещества через систему воротной вены в печень. В печени ретикулоэндотелиальные клетки абсорбируют питательные вещества, мелкие частицы и капли, а гепатоциты метаболизируют свободные ЛС и питательные вещества. Ферментативная деятельность — самая важная составляющая всего цикла первичного прохождения через печень. Количество препарата, который элиминируется путем печеночного метаболизма, может быть оценено как процент удаления или как экстракционное отношение (ER), которое является отношением нормы метаболизма препарата через печень к норме поступления препарата в печень (рис. 1.1).

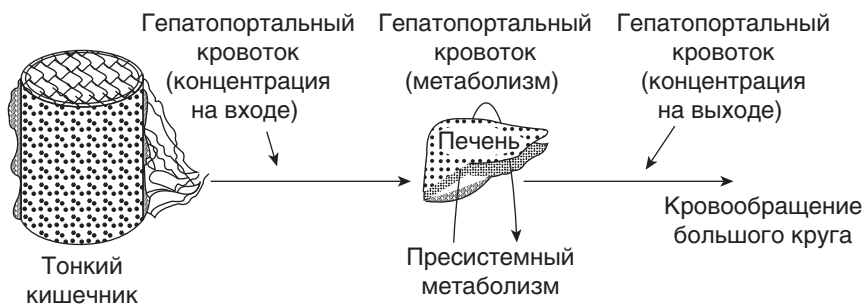


Рис. 1.1. Схематичное представление абсорбции препарата из капилляров тонкой кишки через гепатопортальную вену в печень, где осуществляется метаболизм первичного прохождения и то количество препарата, которое, избежав метаболизма первичного прохождения через печень, поступает в системный кровоток

Желудочно-кишечный метаболизм посредством микрофлоры

Желудочно-кишечная микрофлора представлена различными микроорганизмами, которые поселяются в пищеварительном тракте вскоре после рождения человека. Они колонизируют не только толстую кишку, но также и дистальный отдел подвздошной кишки. Примерами местной микрофлоры пищеварительного тракта у людей являются *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides thetaiotaomicron*. Поскольку желудочно-кишечная среда фактически существует без кислорода, то там отсутствует окисление, а для выживания в желудочно-кишечной среде бактерии выполняют биохимические реакции и главным образом — гидролиз. Микроорганизмы также способны разрушать конъюгированные метаболиты типа глюкуронидов, сульфатов, глутатионов и других форм конъюгатов. Другие эффекты микрофлоры пищеварительного тракта — сокращение кишечного времени транзита, гидролиз макромолекул, а также диетических полимеров в толстой кишке.

Наиболее выражен этот процесс в дистальном отделе подвздошной кишки, где микрофлора начинает увеличиваться в числе и разнообразии форм. В том случае, если бы активный компонент формы дозировки препарата не полностью абсорбировался перед достижением дистального отдела подвздошной кишки, микрофлора метаболизировала бы его и переработанные продукты были бы полностью абсорбированы. Рассматривая разнообразие микрофлоры и их метаболических побочных продуктов, которые могут изменяться от человека к человеку, следует иметь в виду, что тем самым они могут снижать биодоступность, эффективность и безопасность ЛС.

Влияние пищи на абсорбцию в пищеварительном тракте

В общем виде эффект пищевых продуктов на абсорбцию препаратов основан на их влиянии на уровень и степень всасывания. В определенных ситуациях уровень всасывания может меняться (задерживаться или ускоряться) в присутствии пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Однако в некоторых случаях степень абсорбции уменьшается, а уровень всасывания остается неизменным. Очевидно, любое изменение в уровне всасывания затрагивает начало фармакологического ответа, тогда как изменение степени абсорбции может влиять на продолжительность действия препарата.

Взаимодействие пищи с ЛС в кишечнике — многостороннее и неоднозначное. Во-первых, пища может быть механическим барьером, препятствующим контакту ЛС с эпителием кишечника. Во-вторых,

пища, стимулируя кровоток в пищеварительном тракте, способствует ускорению всасывания. В-третьих, пища может вступать с ЛС во взаимодействие, образуя хелатные комплексы (молоко, молочные продукты и другие пищевые смеси, содержащие ионы кальция, магния, железа, могут связываться с тетрациклинами, образуя нерастворимые комплексы). Пища с высоким содержанием углеводов, жиров или белков значительно снижает всасывание ампициллина, оксациллина, изониазида. С другой стороны, в пищевой массе лучше растворяются ЛС с большой молекулярной массой (спиронолактон, нитрофураны, гризеофульвин). Пища усиливает секрецию желчных кислот, в результате повышается растворимость, а следовательно, и абсорбция жирорастворимых ЛС (карбамазепина, спиронолактона, варфарина, циклоспорина). Другой пример: увеличение степени абсорбции мидазолама, нифедипина и циклоспорина, когда эти препараты запивают соком грейпфрута.

Не всегда замедление всасывания сопровождается уменьшением общего количества ЛС, попадающего в системное кровообращение, а приводит лишь к снижению максимальной концентрации его в крови и увеличению времени ее достижения. Тем не менее, поскольку терапевтический эффект зависит от концентрации ЛС в крови, а не от поступившей в организм дозы, то замедление всасывания может привести к утрате эффекта, особенно в случае назначения препаратов с небольшим периодом полувыведения (например, фуросемид). Следовательно, если нужно быстро создать высокую концентрацию, то лучше принимать препарат до еды (если нет индивидуальных противопоказаний). При отсутствии экстренных ситуаций, когда необходимо проводить поддерживающую терапию, целесообразнее назначать препараты после еды. Пищеварительные ферменты и витамины целесообразнее назначать во время еды, солевые препараты и большинство растительных настоек — после еды (если нет специальных показаний). В то же время следует учесть, что снижение всасывания и, как следствие, биодоступности при приеме с пищей некоторых препаратов еще не является показанием к их назначению перед едой, так как при этом ЛС может оказывать раздражающее действие, вызывать обострение гастрита, язвенной болезни или способствовать развитию диспепсических явлений.

Таким образом, влияние пищи на абсорбцию большинства ЛС неоднозначно, так как, наряду с действием пищи на кровоток, секрецию ферментов, количество сока, перистальтику, включаются и другие механизмы: исходное состояние функциональных систем, печени, характер пищи и многие другие факторы (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Влияние пищи на всасывание некоторых препаратов

Замедление	Отсутствие влияния	Снижение	Повышение
Амоксициллин	Нитразепам	Ацетилсалициловая кислота	Гидрохлоротиазид (Гипотиазид*)
Ацетилсалициловая кислота	Преднизолон	Изониазид	Дикумарол
Парацетамол (Ацетаминофен*)	Теofilлин	Цефалоспорины	Фенитоин
Дигоксин		Кетоконазол	Карбамазепин
Изосорбида динитрат		Леводопа	
Цефалоспорины		Пенициллины	Лабеталол
Нитрофурантоин		Рифампицин	Литий
Фенобарбитал		Соталол	Метопролол
Фуросемид		Теofilлин	Спиронолактон

Говоря о взаимодействии ЛС и пищи, следует отметить, что многие ЛС, особенно при длительном применении, могут нарушать всасывание некоторых ингредиентов пищи и в итоге вызывать различные патологические состояния. Например, гормональные пероральные контрацептивы нарушают всасывание фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, рибофлавина; антикоагулянты непрямого действия подавляют всасывание витамина К, слабительные средства — всасывание всех жирорастворимых витаминов и т.д.

Другие факторы, влияющие на абсорбцию при пероральном приеме лекарственных средств

Так называемые нефизиологические факторы, которые также могут влиять на всасывание препаратов.

- ЛС могут существовать в виде рацемической смеси R и S энантиомеров. Различные энантиомеры имеют различный уровень и степень абсорбции и поэтому могут давать различные фармакологические ответы.