

Травний тракт

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Травний тракт (ТТ), окрім виконання основної функції травлення і всмоктування їжі, є однією з основних ендокринних систем організму. Він також має власну інтегративну нейрональну мережу – ентеричну нервову систему (див. розд. 13), яка містить майже таку саму кількість нейронів, що й спинний мозок. До захворювань ТТ належить багато поширених патологій, починаючи від простої диспепсії та закінчуючи складними аутоіммунними станами, як-от хвороба Крона. Препарати для лікування шлунково-кишкових розладів становлять близько 8 % усіх призначень. У цьому розділі ми стисло оглянемо фізіологічний контроль функцій ТТ, а потім наведемо фармакологічні характеристики лікарських засобів, які впливають на шлункову секрецію та моторику, і препаратів, використовуваних для лікування запальних захворювань кишок.

ІННЕРВАЦІЯ ТА ГОРМОНИ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Кровоносні судини та залози (екзокринні, ендокринні та паракринні) ТТ мають як нервову, так і гормональну регуляцію.

НЕРВОВА РЕГУЛЯЦІЯ

У ТТ наявні два основні інтрамуральні нервові сплетення: м'язово-кишкове сплетення (Ауербаха) знаходиться між зовнішнім поздовжнім і середнім циркулярним м'язовими шарами, а підслизове сплетення (Мейснера) – на люмінальному боці циркулярного м'язового шару. Ці сплетення пов'язані між собою, їхні гангліозні клітини отримують прегангліонарні парасимпатичні волокна від блукального нерва. Ці волокна є здебільшого холінергічними та збудливими, хоча деякі з них виконують інгібувальну функцію. Вхідні симпатичні волокна переважно є постгангліонарними. Крім іннервації судин, гладких м'язів і безпосередньо залозистих клітин, деякі симпатичні волокна закінчуються в цих сплетеннях, де вони інгібують секрецію ацетилхоліну (див. розд. 13).

Нейрони сплетень утворюють ентеричну нервову систему і секретують не лише ацетилхолін та норадреналін (норепінефрин), а й 5-гідрокситриптамін (5-НТ), пурини, оксид азоту та інші різноманітні фармакологічно активні пептиди (див. розд. 13–21). Кишкове сплетення

також містить сенсорні нейрони, які реагують на механічні та хімічні подразнення.

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ

Гормони ТТ охоплюють як ендокринні, так і паракринні секрети. Ендокринні секрети (виділяються у кров) – це здебільшого пептиди, синтезовані ендокринними клітинами слизової оболонки, наприклад *гастрин* та *холецистокінін*. До паракринних секретів належать численні регуляторні пептиди, що виділяються спеціальними клітинами по всьому ТТ. Ці гормони діють на близько розташовані клітини, у шлунка найважливішим з них є *гістамін*. Деякі з паракринних гормонів також функціонують як нейромедіатори.

Препарати з пероральним шляхом введення зазвичай всмоктуються під час їх проходження через ТТ (розд. 9). До інших функцій ТТ, які є важливими з огляду на фармакологічні втручання, належать:

- шлункова секреція;
- блювання й нудота;
- моторика кишок та дефекація;
- утворення та виведення жовчі.

ШЛУНКОВА СЕКРЕЦІЯ

Щоденно шлунок виділяє близько 2,5 л шлункового соку. Його основними екзокринними компонентами є такі проферменти, як *проренін* та *пепсиноген*, що секретуються головними або пептичними клітинами, а також *хлоридна (соляна) кислота* (HCl) та GIF (англ. gastric intrinsic factor – шлунковий внутрішній фактор; див. розд. 26), які виділяються *парієтальними* або *оксинтичними* клітинами. Секреція кислоти сприяє протеолітичному перетравленню їжі, поглинанню заліза та знищенню патогенів. Також слизова оболонка шлунка вкрита мукоцитами, що секретують слиз та бікарбонати. Останні виділяються і потрапляють у слиз, створюючи гелеподібний захисний бар'єр, який підтримує показник рН на поверхні слизової оболонки на рівні 6–7 в умовах набагато кислішого середовища (рН 1–2) у просвіті. Алкоголь і жовч порушують цей захисний шар. Простагландини, що секретуються локально та мають цитопротекторну дію, стимулюють секрецію як слизу, так і бікарбонатів.

Порушення цих секреторних і захисних механізмів відіграє роль у патогенезі виразкової хво-

роби шлунка, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ¹) та медикаментозному ураженні слизової оболонки шлунка нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

РЕГУЛЯЦІЯ СЕКРЕЦІЇ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ ПАРІЄТАЛЬНИМИ КЛІТИНАМИ

Порушення секреції соляної кислоти є ключовим фактором у патогенезі виразкової хвороби та особливою мішенню для дії лікарських засобів. Секрет парієтальних клітин – це ізотонічний розчин HCl (150 ммоль/л) з рН < 1 і з концентрацією іонів водню, в мільйон разів вищою, ніж у плазмі. Для його вироблення Cl⁻ транспортується за допомогою активного транспорту в каналіці парієтальних клітин, які відкриваються у шлункові залози і, таким чином, у просвіт шлунка. Це супроводжується секрецією іонів K⁺, що всередині клітини обмінюються на іони H⁺ за участю K⁺-H⁺-АТФази («протонна помпа», рис. 31.1). У клітині карбоангідраза каталізує реакцію перетворення вуглекислого газу та води на вугільну кислоту, яка розпадається на іони H⁺ та бікарбонати. Останні обмінюються через базальну мембрану парієтальної клітини на Cl⁻. Основними медіаторами, які безпосередньо чи опосередковано контролюють секрецію соляної кислоти парієтальними клітинами, є:

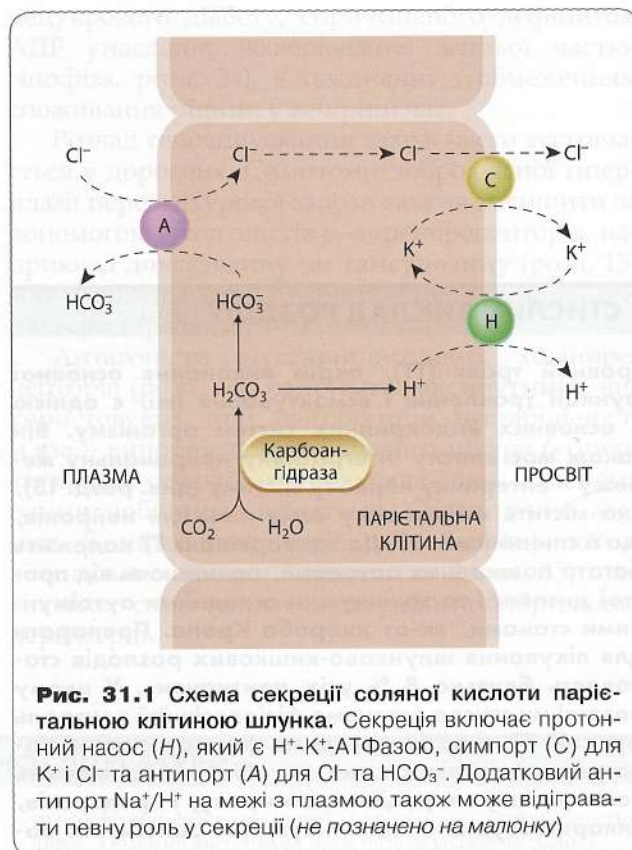
- гістамін (стимуловальний місцевий гормон);
- гастрин (стимуловальний пептидний гормон);
- ацетилхолін (стимуловальний нейромедіатор);
- простагландини E₂ та I₂ (місцеві гормони, що інгібують секрецію соляної кислоти);
- соматостатин (інгібувальний пептидний гормон).

ГІСТАМІН

Гістамін розглянуто в розд. 18, а тут буде висвітлено лише ті фармакологічні аспекти гістаміну, які стосуються шлункової секреції. Серед нейроендокринних клітин шлунка переважну більшість становлять *ентерохромафінні клітини*. Ці гістаміновмісні клітини подібні до мастоцитів та розташовані поряд з парієтальними клітинами. Вони забезпечують постійне базальне вивільнення гістаміну, що посилюється під дією гастрину та ацетилхоліну. Гістамін паракринно діє на H₂-гістамінорецептори парієтальних клітин, збільшуючи кількість внутрішньоклітинного цАМФ. Ці клітини реагують на концентрацію гістаміну, нижчу за необхідну для активації H₂-гістамінорецепторів судин.

ГАСТРИН

Гастрин – це поліпептид з 34 залишків амінокислот, але також існує у коротших формах. Його синтезують G-клітини антрального відді-



лу шлунка і він виділяється у портальну кров, діючи як циркулюючий гормон. Основний його ефект – стимуляція виділення ентерохромафінними клітинами соляної кислоти завдяки дії на гастринові/холецистокінінові (ССК₂) рецептори², які піднімають рівень внутрішньоклітинного Ca²⁺. Гастринові рецептори також є на парієтальних клітинах, але їхнє значення у контролі фізіологічної секреції суперечливе. В умовах експерименту деякі психотропні лікарські засоби, наприклад **нетазепід** та **проглумід**, блокують ССК₂-рецептори (рис. 31.2), але жоден із цих препаратів не схвалено до використання у клінічній практиці.

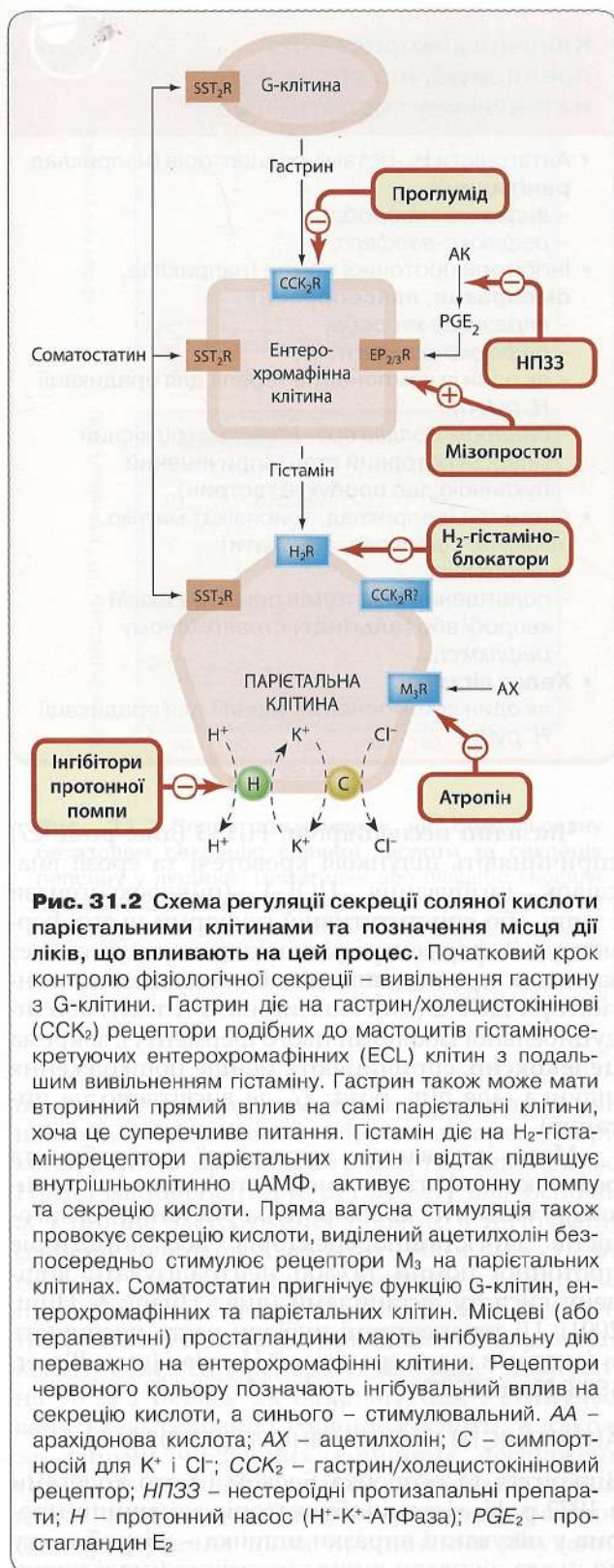
Гастрин також стимулює синтез гістаміну ентерохромафінними клітинами та опосередковано посилює секрецію пепсиногену, збільшує кровотік і підвищує перистальтику шлунка. Виділення гастрину контролюється як нейромедіаторами, так і медіаторами крові, а також речовинами шлункового соку. Амінокислоти й низькомолекулярні пептиди, як і молоко та розчини солей кальцію, безпосередньо стимулюють клітини, що секретують гастрин. Саме тому недоречно використовувати солі кальцію як антациди.

АЦЕТИЛХОЛІН

Ацетилхолін, що виділяють (разом з іншими численними нейромедіаторами та пептидами)

¹ У британському варіанті англійську назву хвороби (gastro-oesophageal reflux disease) скорочують як GORD, в американському – як GERD через різне написання слова *oesophageal/esophageal*.

² Ці два пептиди мають однакову, біологічно активну, пентапептидну послідовність на C-кінці.



постгангліонарні холінергічні нейрони, стимулює специфічні мускаринчутливі холінорецептори M_3 на поверхні парієтальних клітин (див. розд. 14), у такий спосіб підвищуючи рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} і прискорюючи секрецію соляної кислоти. Він також здійснює

комплексний вплив на інші типи клітин: інгібуючи вивільнення соматостатину з D-клітин, посилює секрецію соляної кислоти парієтальними клітинами.

ПРОСТАГЛАНДИНИ

Більшість клітин ТТ продукують простагландини (англ. prostaglandins, PG; див. розд. 18), найважливішими з яких є PGE_2 та I_2 . Простагландини виявляють цитопротекторний вплив: збільшують секрецію бікарбонатів ($EP_{1/2}$ -рецептори), посилюють вивільнення захисного муцину (EP_4 -рецептор), зменшують виділення соляної кислоти, ймовірно, діють на $EP_{2/3}$ -рецептори на enteroхромафіних клітинах та запобігають звуженню кровоносних судин (і, таким чином, пошкодженню слизової оболонки) внаслідок травми або інсульту. Остання дія, можливо, є опосередкована через $EP_{2/4}$ -рецептори. Мізопростол (див. далі) – це синтетичний простагландин, якому, ймовірно, притаманні багато вищезазначених ефектів, що сприяє досягненню його терапевтичного впливу.

СОМАТОСТАТИН

Цей пептидний гормон вивільняється з D-клітин у декількох ділянках шлунка. Діючи на соматостатинові рецептори II типу (SST_2), він чинить паракринний інгібуючий вплив на вивільнення гастрину з G-клітин, вивільнення гістаміну з enteroхромафіних клітин, а також безпосередньо на виведення соляної кислоти з парієтальних клітин.

КООРДИНАЦІЯ ФАКТОРІВ, ЩО РЕГУЛЮЮТЬ ВИДІЛЕННЯ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ

Регулювання функції парієтальних клітин досить складне, і, ймовірно, на їхню секреторну відповідь впливають багато локальних гормонів. Нині основною загальноприйнятою моделлю контролю виділення соляної кислоти є *гастрин-ентерохромафіно-парієтальна клітинна вісь*. Відповідно до цієї гіпотези (див. рис. 31.2), яка підтверджується більшістю трансгенних досліджень на «нокаутних» мишах, початковий етап контролю фізіологічної секреції полягає у вивільненні гастрину з G-клітин. Він діє на CCK_2 -рецептори enteroхромафіних клітин з подальшим вивільненням з них гістаміну та чинить вторинний прямий вплив на самі парієтальні клітини (хоча це суперечливі дані). Гістамін діє на H_2 -гістамінорецептори парієтальних клітин і підвищує вміст цАМФ, активуючи секрецію протонів, як було описано раніше.

Пряма вагусна стимуляція також може спричинити секрецію соляної кислоти (механізм виникнення «стресової виразки») через вивільнення ацетилхоліну, який безпосередньо стимулює мускаринчутливі холінорецептори M_3 на парієтальних клітинах. Соматостатин, ймовірно, чинить тонічний інгібуючий вплив на G-клітини,

Секреція шлункової кислоти, слизу та бікарбонатів



Фізіологічну функцію ТТ контролюють нервові та гуморальні механізми:

- Парієтальні клітини виділяють соляну кислоту за участю протонної помпи ($K^+ - H^+ - \text{АТФаза}$).
- Три ендogenous стимулятори секреції (секретагоги) для соляної кислоти – це гістамін, ацетилхолін і гастрин.
- Простагландини E_2 та I_2 пригнічують секрецію соляної кислоти, стимулюють виділення захисного слизу та бікарбонатів, розширюють судини слизової оболонки шлунка.
- Соматостатин пригнічує всі фази активації парієтальної клітини.

Патогенез виразкової хвороби передбачає:

- зараження слизової шлунка *Helicobacter pylori*;
- дисбаланс між факторами ураження (соляна кислота, пепсин) та факторами захисту слизової оболонки шлунка (слиз, бікарбонати, простагландини E_2 та I_2 та оксид азоту).

ентерохромафінні та парієтальні клітини. Місцеві (або терапевтичні) простагландини, діючи на $EP_{2/3}$ -рецептори, здебільшого пригнічують функцію ентерохромафінних клітин.

Ця система контролю доволі складна, але через небезпечність тривалого впливу на тканини надлишкової кількості соляної кислоти така система має бути жорстко регульованою (див.: Schubert & Peura, 2008).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ ТА НЕЙТРАЛІЗАЦІЇ СЕКРЕЦІЇ СОЛЯНОЇ КИСЛОТИ

Основними клінічними показаннями для зменшення секреції соляної кислоти є *виразкова хвороба* (як дванадцятипалої кишки, так і шлунка), *ГЕРХ* (при цьому захворюванні шлунковий секрет спричиняє пошкодження стравоходу) та *синдром Золлінгера-Еллісона* (рідкісний гіперсекреторний стан, спричинений пухлиною, що продукує гастрин). За відсутності лікування ГЕРХ може призводити до дисплазії епітелію стравоходу та прогресувати в потенційно небезпечний передраковий стан – *стравохід Барретта*.

Причини розвитку виразкової хвороби не повністю зрозумілі, хоча зараження слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*³ – грамнегативною паличкою, що призводить до розвитку хронічного гастриту, – нині вважають її основним етіологічним фактором (особливо виразкової хвороби дванадцятипалої кишки), і це зумовлює вибір відповідної терапевтичної тактики. Лікування гелікобактерної інфекції буде розглянуто далі.

³ Шлункову інфекцію, спричинену *H. pylori*, також класифікують як визначений канцероген I класу, що призводить до раку шлунка.

Клінічне використання препаратів, що впливають на шлункову кислотність



- Антагоністи H_2 -гістамінорецепторів (наприклад **ранітидин**):
 - виразкова хвороба;
 - рефлюкс-езофагіт.
- Інгібітори протонної помпи (наприклад, **омепразол, лансопразол**):
 - виразкова хвороба;
 - рефлюкс-езофагіт;
 - як один із компонентів терапії для ерадикації *H. pylori*;
 - синдром Золлінгера-Еллісона (рідкісний гіперсекреторний стан, спричинений пухлиною, що продукує гастрин).
- Антациди (наприклад, трисилікат магнію, алюмінію гідроксид, альгірати):
 - диспепсія;
 - полегшення симптомів при виразковій хворобі або (**альгінат**) стравохідному рефлюксі.
- **Хелат вісмуту**:
 - як один із компонентів терапії для ерадикації *H. pylori*.

Численні неспецифічні НПЗЗ (див. розд. 27) спричиняють шлункові кровотечі та ерозії внаслідок інгібування ЦОГ-1 (циклооксигенази I типу, або конститутивної ізоформи цього ферменту) – ферменту, відповідального за синтез захисних простагландинів. Більш селективні інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигенази II типу, або індуцибельної ізоформи цього ферменту), зокрема **целекоксиб**, спричиняють менше пошкодження шлунка (але див. розд. 27, де висвітлено це питання).

Мета лікування виразкової хвороби та рефлюкс-езофагіту – зменшити секрецію шлункової кислоти шляхом використання антагоністів H_2 -гістамінорецепторів або інгібіторів протонної помпи та/або нейтралізувати виділену кислоту антацидами (див.: Huang & Hunt, 2001). Ці терапевтичні підходи часто поєднують із заходами щодо ерадикації *H. pylori* (див.: Blaser, 1998; Horn, 2000).

АНТАГОНІСТИ H_2 -ГІСТАМІНОРЕЦЕПТОРІВ

Відкриття та розробка Блеком і його колегами в 1972 р. H_2 -гістаміноблокаторів здійснили прорив у лікуванні виразки шлунка – хвороби, яку до цього лікували лише хірургічно (іноді швидше радикально)⁴. Справді, здатність розрізняти підтипи гістамінових рецепторів, використовуючи відповідні фармакологічні засоби, саме

⁴ Цю епоху в гастроентерології називали «ВС» (англ. before cimetidine) – до застосування циметидину (Schubert & Peura, 2008)! Так само скорочується «before Christ» – до Різдва Христового, і це підкреслює клінічне значення розробки цього лікарського засобу.

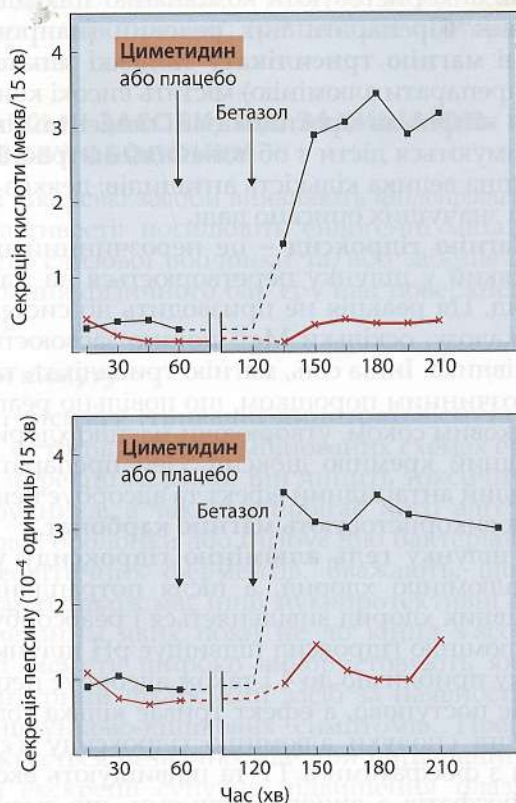


Рис. 31.3 Вплив циметидину на стимульовану бетазолом секрецію соляної кислоти та секреція пепсину у людини. Циметидин або плацебо вводили перорально за 60 хв до підшкірного введення (1,5 мг/кг) бетазолу, який є специфічним агоністом H_2 -гістаміно-рецепторів та відтак стимулює виділення соляної кислоти шлунка. (Binder & Donaldson, 1978 p.)

по собі було головним інтелектуальним досягненням. Антагоністи H_2 -гістамінорецепторів конкурентно пригнічують дію гістаміну на всі H_2 -гістамінорецептори організму, але основне їх клінічне застосування полягає в інгібуванні секреції шлункової кислоти. Вони можуть інгібувати секрецію соляної кислоти, стимульовану гістаміном і гастрином; виділення пепсину також знижується зі зменшенням об'єму шлункового соку. Ці препарати не лише знижують на 90 % і більше як базальну, так і стимульовану їжею секрецію соляної кислоти, а також, за даними численних клінічних досліджень, сприяють загоєнню виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. Однак імовірними є рецидиви виразкування після припинення лікування ними.

До найуживаніших H_2 -гістаміноблокаторів належать **циметидин**, **ранітидин** (іноді в поєднанні з препаратами вісмуту), **нізатидин** і **фамотидин**. Їхня ефективність відрізняється незначно. Вплив циметидину на шлункову секрецію в людей показано на рис. 31.3. Клінічне застосування антагоністів H_2 -гістамінорецепторів пояснено у блоці «Клінічне використання» (с. 474).

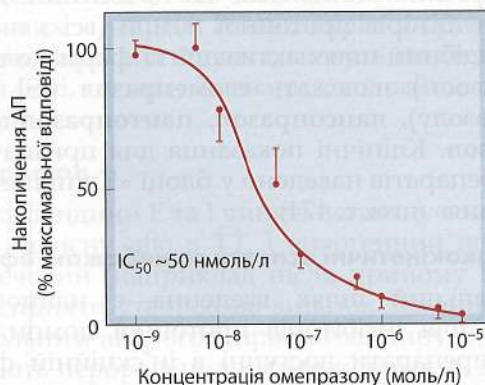


Рис. 31.4 Інгібувальна дія омепразолу на секрецію кислоти з ізольованих шлункових залоз людини, стимульованих 50 нмоль/л гістаміну. Секрецію кислоти вимірювали при визначенні накопичення радіоактивно міченої слабкої основи, амінопіріну (АП), у секреторних каналцях. Дані представляють середнє значення та стандартну похибку результатів восьми пацієнтів. (Адаптовано з Lindberg, P. et al., 1987. Trends Pharmacol. Sci. 8, 399–402)

Фармакокінетичні аспекти та небажані ефекти

Здебільшого ці лікарські засоби вживають перорально, і вони добре засвоюються, хоча можливе також внутрішньом'язове та внутрішньовенне введення (за винятком фамотидину). Схеми прийому препаратів залежать від причини захворювання. Циметидин, ранітидин і фамотидин у низьких дозуваннях можна придбати в аптеках для короточасного використання, без рецепта.

Побічні реакції спостерігаються рідко. Діарея, запаморочення, міалгія, алопеція, транзиторні висипання, сплутаність свідомості в осіб похилого віку свідчать про гіпергастринемію. Циметидин іноді зумовлює гінекомастію в чоловіків і рідко зниження статевої функції. Це, ймовірно, спричинено помірним афінитетом до андрогенових рецепторів. Циметидин (але не інші антагоністи H_2 -гістамінорецепторів) також інгібує систему цитохрому P450 та може уповільнювати метаболізм і, отже, посилювати дію деяких лікарських препаратів, зокрема пероральних антикоагулянтів і трициклічних антидепресантів.

ІНГІБІТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

Першим інгібітором протонної помпи був **оме-празол**, який необоротно інгібує H^+K^+ -АТФазу (протонну помпу) – складову кінцевого етапу шляху секреції шлункової кислоти (див. рис. 31.1 та 31.2). Як базальна, так і стимульована секреція соляної кислоти (рис. 31.4) зменшується. Цей лікарський засіб є рацемічною сумішшю двох енантіомерів. Як слабка основа він накопичується в кислому середовищі каналців стимульованої парієтальної клітини, де перетворюється в ахіральну форму і відтак може реагувати і деактивувати АТФазу. Таке вибіркове накопичення означає, що препарат здійснює

специфічний вплив саме на ці клітини. До інших інгібіторів протонної помпи (всі з них мають подібний шлях активації та фармакологічні властивості) належать **езомепразол** ([S]-ізомер омепразолу), **лансопразол**, **пантопразол** та **рабепразол**. Клінічні показання для призначення цих препаратів наведено у блоці «Клінічне використання» (див. с. 474).

Фармакокінетичні аспекти та небажані ефекти

Пероральний шлях введення є найпоширенішим для інгібіторів протонної помпи, хоча деякі препарати доступні в ін'єкційній формі. Омепразол призначають перорально, але оскільки він швидко розкладається при низькому рН, його вводять у вигляді капсул з кишковорозчинними гранулами. Після всмоктування в тонкій кишці він переходить з крові в парієтальні клітини та діє в каналцях. Збільшені дози омепразолу призводять до непропорційного підвищення плазмової концентрації (можливо тому, що інгібувальний вплив на секрецію соляної кислоти покращує його власну біодоступність). Хоча період напіввиведення омепразолу становить близько 1 год, вплив однієї добової дози на секрецію соляної кислоти триває 2–3 дні, частково завдяки накопиченню в каналцях і через те, що він інгібує H^+K^+-ATF азу необоротно. Досягнення плато за однакового щоденного дозування спостерігається через 5 днів.

Побічна дія лікарських засобів цього класу спостерігається досить рідко. Це головний біль та діарея (обидві реакції інколи тяжкі), висипання. Інгібування функції протонної помпи та, відповідно, секреції соляної кислоти пов'язують з підвищенням ризиком розвитку діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, особливо у пацієнтів з імуносупресією та хворих, які приймали антибіотики. Також повідомляли про запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, імпотенцію, гінекомастію, біль у м'язах та суглобах. Інгібітори протонної помпи слід з обережністю застосовувати пацієнтам із супутніми захворюваннями печінки, вагітним та при грудному вигодовуванні. Вживання цих препаратів може «замаскувати» симптоми раку шлунка.

АНТАЦИДИ

Використання антацидів є найпростішим способом лікування симптомів гіперсекреції шлункової кислоти. Ці препарати безпосередньо нейтралізують кислоти, і це також пригнічує активність пептичних ферментів, що практично припиняється при рН 5. Якщо їх призначати в достатній кількості впродовж тривалого періоду, то вони можуть сприяти загоєнню виразок дванадцятипалої кишки, але менш ефективні при шлункових виразках.

Більшість загальноновживаних антацидів – це солі магнію та алюмінію. Солі магнію спричиняють діарею, а солі алюмінію, навпаки, – закреп; отже, для збереження нормальної моторики

кишок використовують комбінацію цих діючих речовин. Препарати цих речовин (наприклад, суміші **магнію трисилікату** та деякі запатентовані препарати алюмінію) містять високі концентрації натрію та протипоказані пацієнтам, котрі дотримуються дієти з обмеженням натрію. Нині доступна велика кількість антацидів; деякі з найбільш значущих описано далі.

Магнію гідроксид – це нерозчинний порошок, який у шлунку перетворюється на магнію хлорид. Ця реакція не призводить до системного алкалозу, оскільки Mg^{2+} погано засвоюється з кишківника. Інша сіль, магнію трисилікат, також є нерозчинним порошком, що повільно реагує зі шлунковим соком, утворюючи магнію хлорид та колоїдний кремнію діоксид. Цей препарат має тривалий антацидний ефект та адсорбує пепсин. Також використовують **магнію карбонат**.

У шлунку **гель алюмінію гідроксиду** утворює алюмінію хлорид, а після потрапляння в кишківник хлорид вивільняється і реабсорбується. Алюмінію гідроксид підвищує рН шлункового соку приблизно до 4 і також адсорбує пепсин. Він діє поступово, а ефект триває кілька годин⁵. Колоїдні сполуки алюмінію гідроксиду з'єднуються з фосфатами в ТТ та підвищують екскрецію фосфатів з випорожненнями, що зменшує виведення фосфатів нирками. Цей ефект застосовують при лікуванні пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (див. розд. 30). Інші препарати, такі як **гідротальцит**, містять суміші солей алюмінію та магнію.

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ *H. PYLORI*

Інфікування *H. pylori* вважають причиною розвитку виразки шлунка та особливо дванадцятипалої кишки, а також фактором ризику виникнення раку шлунка. І справді, дехто стверджує, що інфекційний гастродуоденіт фактично є головним клінічним явищем, пов'язаним з виразкою, і рак шлунка – його яскравий наслідок. Звичайно, ерадикація інфекції *H. pylori* сприяє швидкому та довгостроковому загоєнню виразки, і загальноприйнятою є практика діагностичного тестування на виявлення *H. pylori* у пацієнтів із відповідними симптомами. Якщо тест позитивний, то зазвичай *H. pylori* можна знищити за допомогою 1- або 2-тижневого режиму «потрійної терапії», який передбачає комбінацію інгібітора протонної помпи з антибіотиком **амоксациліном** та **метронідазолом** або **кларитроміцином** (див. розд. 52); також використовують інші комбінації. Інколи до схеми ерадикації гелікобактерної інфекції додають препарати вісмуту (див.

⁵ Висловлювали припущення, тепер уже не настільки поширене, що алюміній може спровокувати хворобу Альцгеймера. Насправді, алюміній не поглинається у значному обсязі після перорального прийому у формі гідроксиду, хоча у разі введення іншими шляхами (наприклад використання під час ниркового діалізу забруднених алюмінієм розчинів) є надзвичайно токсичним.

далі). Хоча елімінація *H. pylori* може привести до довгострокової ремісії, трапляється повторне інфікування.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАХИЩАЮТЬ СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ

Деякі лікарські засоби виявляють *цитопротекторні* властивості: посилюють ендогенні механізми захисту слизової оболонки та/або забезпечують утворення фізичного бар'єру над поверхнею виразки.

Хелат вісмуту

Хелат вісмуту (трикалій дицитратовісмутат) інколи застосовують у комбінованих схемах ерадикації інфекції *H. pylori*. Він чинить токсичну дію на збудника, а також запобігає його адгезії до слизової оболонки або інгібує дію бактеріальних протеолітичних ферментів. Вважають, що цей препарат також має інші мукопротективні ефекти, механізм яких поки не до кінця з'ясовано. Хелат вісмуту широко використовують як безрецептурний лікарський засіб за наявності легких шлунково-кишкових симптомів. Препарат всмоктується незначно, але при порушенні ниркової екскреції супутне підвищення плазмової концентрації вісмуту може призвести до енцефалопатії.

До *небажаних ефектів* належать нудота, блювання, почорніння язика й калу.

Сукральфат

Сукральфат – це комплексна сполука алюмінію гідроксиду та сульфатованої сахарози, що в кислому середовищі вивільняє алюміній. Залишковий комплекс несе сильний негативний заряд та зв'язується з катіонними групами білків, глікопротеїнів тощо. Він може утворювати складні гелі зі слизом, механізм дії яких полягає у зменшенні деградації слизу під дією пепсину та обмеженні дифузії іонів H^+ . Сукральфат також може пригнічувати дію пепсину і стимулювати секрецію слизу, бікарбонатів та простагландинів у слизовій шлунка. Усі ці ефекти сприяють захисту слизової оболонки.

Сукральфат вживають перорально і через 3 год після прийому 30 % препарату все ще наявні в шлунку. У кислому середовищі полімеризований сульфат утворює пасту, яка іноді може формувати обструктивну грудку (відому як *безоар*⁶) і застрягати в шлунку. Внаслідок цього препарат зменшує всмоктування низки інших лікарських засобів, зокрема фторхінолонів, **теофіліну, тетрацикліну, дигоксину та амітриптиліну**. Оскільки для активації сукральфату потрібне кисле середовище, антациди, застосовані одночасно з ним, зменшують його ефективність.

⁶ Від перського слова, яке означає «ліки від отруєння». За повір'ям, грудки їжі зі шлунка кози можуть захищати від отруєння ворогами.

Небажаних ефектів небагато, найпоширеніший з них – закреп. Рідше, окрім формування безоарів у просвіті шлунка, можуть виникати сухість у роті, нудота, блювання, головний біль та висипання.

Мізопростол

Простагландини Е та І чинять загальну гомеостатичну захисну дію в ТТ, і ендогенний дефіцит цих речовин (наприклад після прийому НПЗЗ) може сприяти утворенню виразок. **Мізопростол** є стабільним аналогом простагландину Е₁. Його вживають перорально та використовують для загоєння виразок або профілактики пошкодження шлунка при тривалому застосуванні НПЗЗ. Він впливає безпосередньо на ентерохромафінні клітини (а, можливо, й парієтальні клітини; див. рис. 31.2), інгібуючи як базальну, так і стимульовану секрецію шлункової кислоти – у відповідь на споживання їжі, пентагастрину та кофеїну. Також посилюється кровотік у слизовій оболонці і збільшується секреція слизу та бікарбонату.

До небажаних ефектів належать діарея, спастичні болі в животі; також можливі скорочення матки, тому препарат не рекомендовано вагітним (якщо це не медикаментозно-індукований аборт; див. розд. 36). Детальніше простагландини та НПЗЗ розглянуто в розд. 7 і 27.

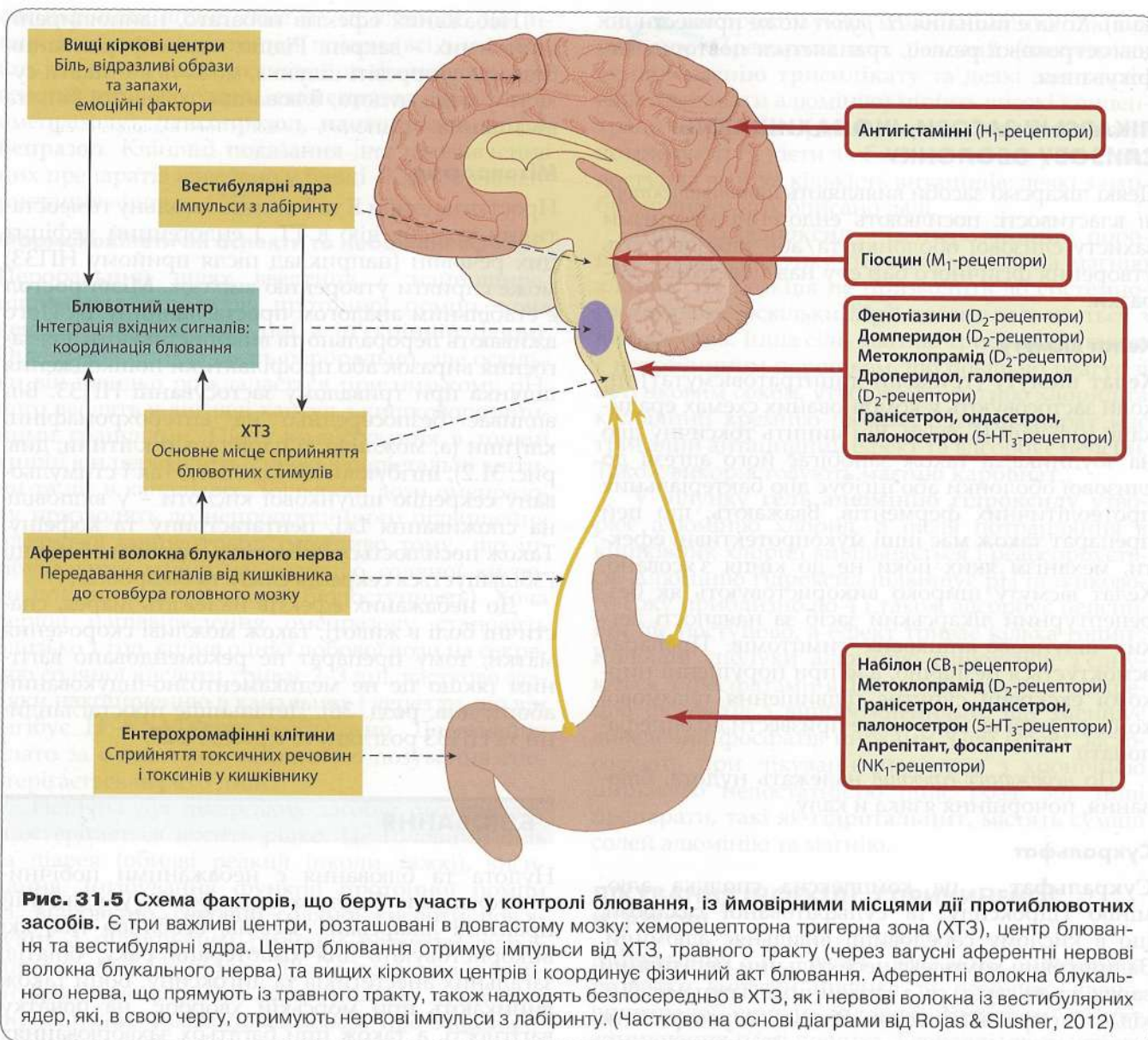
БЛЮВАННЯ

Нудота та блювання є небажаними побічними ефектами багатьох поширених у клінічній практиці лікарських засобів, особливо тих, які використовують для хіміотерапії раку, опіатів, загальних анестетиків та дигоксину. Вони також виникають при морській хворобі⁷, на початку вагітності, а також при багатьох захворюваннях (наприклад мігрені), бактеріальних та вірусних інфекціях.

РЕФЛЕКТОРНИЙ МЕХАНІЗМ БЛЮВАННЯ

Блювання – це захисна реакція, спрямована на видалення з організму речовини, що є токсичною або подразнювальною. Отруйні сполуки, бактеріальні токсини, багато цитотоксичних лікарських засобів (а також механічне розтягнення) спричиняють вивільнення з ентерохромафінних клітин слизової оболонки ТТ медіаторів, таких як 5-НТ. Ці медіатори запускають передачу нервового імпульсу в аферентних волокнах блукального нерва. Фізіологічний акт блювання координується центральними механізмами, а саме *блювотним центром* довгастого мозку; рис. 31.5. Насправді, це не дискретна ана-

⁷ Англійське слово «*seasickness*» – нудота – походить від грецького слова, що означає «човен», – очевидна асоціація з морською хворобою. Слово «*vomiting*» – блювання – походить від латинського слова «*vomitorium*» – «швидкий» вихід із стародавнього театру. Це має сенс, – гадаємо, Ви з нами погодитеся!



томічна ділянка, а мережа нейронних шляхів, що інтегрують аферентні сигнали з інших ділянок. Одна з них розташована в *позадньому полі* (*area postrema*) і відома як *хеморецепторна тригерна зона* (ХТЗ, *англ. chemoreceptor trigger zone, CTZ*). ХТЗ отримує нервові імпульси з лабірину внутрішнього вуха через *вестибулярні ядра* (що пояснює механізм виникнення морської хвороби) та аферентні волокна блукального нерва від органів ТТ. Токсичні хімічні речовини в крові також можуть безпосередньо впливати на ХТЗ, оскільки гематоенцефалічний бар'єр у цій ділянці є відносно проникним. Тому ХТЗ є первинним місцем дії для багатьох блювотних і протиблювотних препаратів (табл. 31.1).

Блювотний центр може також приймати сигнали безпосередньо від аферентних волокон блукального нерва і нервових волокон від ХТЗ. Крім того, він отримує інформацію від вищих кіркових центрів, і це пояснює, чому неприємний, відразливий вигляд або запах та сильні

емоційні подразники іноді можуть викликати нудоту і блювання.

Основними нейромедіаторами, що беруть участь у цьому нейроциркуляторному колі, є ацетилхолін, гістамін, 5-НТ, дофамін та речовина Р, і рецептори до цих нейромедіаторів розташовані у відповідних ділянках (див. розд. 13–17). Висунуто гіпотезу, що енкефаліни (див. розд. 43) також задіяні у механізмах розвитку блювання, можливо, впливаючи на опіатні рецептори δ (ХТЗ) або μ (блювотний центр). Речовина Р (див. розд. 19), яка діє на рецептори нейрокініну-1 в ХТЗ, та ендоканнабіноїди (розд. 20) теж можуть бути залучені.

Нейробиологію нудоти вивчено набагато менше. Нудота і блювання можуть виникати разом або окремо та мати різні фізіологічні функції (див.: Andrews & Horn, 2006). З погляду фармаколога, легше контролювати блювання, ніж нудоту, і багато ефективних протиблювотних засобів (наприклад антагоністи 5-HT₃) досягають значно меншого успіху в усуненні нудоти.

Таблиця 31.1 Мішені для дії поширених протиблювотних лікарських засобів

Клас	Препарат	Мішень для дії	Примітки
Антигістамінні	Цинаризин, циклізин, прометазин	H ₁ -гістамінорецептори у ЦНС (мають седативний ефект) та можлива антихолінергічна дія у вестибулярному апараті	Ефективні незалежно від причини блювання
Антимускаринові	Гіосцин	Антихолінергічна дія у вестибулярному апараті та можливо в інших місцях	Здебільшого морська хвороба
Канабіноїди	Набілон	Можливо CB ₁ -рецептори у ТТ	БЗЦП у пацієнтів у разі неефективності інших препаратів
Дофамінові антагоністи	Фенотіазини: прохлорфеназин, перфеназин, трифторфеназин, хлорпромазин	Дофамінові рецептори D ₂ ХТЗ	БЗЦП, ПОНБ, РХ
	Схожі препарати: дроперидол, галоперидол	Дофамінові рецептори D ₂ ТТ	БЗЦП, ПОНБ, РХ
	Метоклопрамід	Дофамінові рецептори D ₂ ХТЗ та ТТ	ПОНБ, БЗЦП
Глюкокортикоїди	Дексаметазон	Ймовірно множинні, включно з ТТ	ПОНБ, БЗЦП; здебільшого їх використовують у комбінації з іншими препаратами
Антагоністи 5-HT ₃	Граністерон, ондансетрон, палонсетрон	5-HT ₃ рецептори у ХТЗ та ТТ	ПОНБ, БЗЦП
Антагоністи NK ₁ -рецепторів	Апрепітант, фосапрепітант	NK ₁ -рецептори у ХТЗ, блювотному центрі та ймовірно ТТ	БЗЦП у комбінації з іншими препаратами

5-HT – 5-гідрокситриптамін; БЗЦП – блювання, зумовлене цитотоксичними препаратами; ЦНС – центральна нервова система; ХТЗ – хеморецепторна тригерна зона; ТТ – травний тракт; ПОНБ – післяопераційна нудота та блювання; РХ – променева хвороба

ПРОТИБЛЮВОТНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Є кілька протиблювотних препаратів, і здебільшого їх використовують за конкретних показань, хоча можливе часткове дублювання. Такі лікарські засоби мають особливе значення як доповнення до хіміотерапії раку, за якої багато цитотоксичних препаратів можуть спричиняти нестерпну⁸ нудоту і блювання (див. розд. 57). Використовуючи лікарські засоби для усунення ранкової нудоти під час вагітності, потрібно брати до уваги потенційний ризик для плоду. Загалом рекомендовано за можливості уникати будь-яких ліків протягом перших трьох місяців вагітності. Далі детальніше розглянуто головні категорії протиблювотних лікарських засобів, а основні клінічні показання до їх застосування наведено у блоці «Клінічне використання». У цьому блоці та в табл. 31.1 подано інформацію про можливі місця дії для цих препаратів та їх клінічне використання.

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ

Багато антагоністів рецепторів: H₁-гістамінорецепторів (див. розд. 27), мускаринчутливих (див. розд. 14), 5-HT₃ (див. розд. 16), дофамінових

(див. розд. 47) та рецепторів нейрокініну NK₁ – виявляють клінічно ефективну протиблювотну активність.

Антагоністи H₁-рецепторів

Цинаризин, циклізин і прометазин – найширше використовувані препарати; вони ефективні проти нудоти та блювання, зумовлених різними причинами, зокрема морською хворобою та наявністю подразників у шлунку. Жоден із цих лікарських засобів не виявив достатньої ефективності щодо речовин, які діють безпосередньо на ХТЗ. Прометазин використовують при ранковій нудоті у вагітних (у рідкісних випадках, коли проблема настільки серйозна, що медикаментозне лікування виправдане), а в США Національна космічна Агенція застосовувала його для лікування космічної хвороби. Головні побічні дії – сонливість та седативний ефект, однак вони, ймовірно, співвідносні з клінічною ефективністю цих препаратів.

Бетагістин має складний вплив на гістамінові рецептори: він є антагоністом H₃-гістамінорецепторів, але виявляє слабку агоністичну дію на H₁-гістамінорецептори. Цей препарат застосовують для контролю нудоти та запаморочення, пов'язаних із хворобою Мен'єра⁹.

⁸ За словами молодого пацієнта з медичною освітою, який проходив хіміотерапію саркоми, «через нестерпність і ступінь тяжкості блювання думка про смерть сприймалась як жадане полегшення».

⁹ Патологія, названа на честь французького медика, який з'ясував, що нудота і запаморочення, характерні для цієї хвороби, пов'язані з розладами функцій внутрішнього вуха.

Рефлекторний механізм блювання



До блювотних стимулів належать:

- хімічні речовини або лікарські засоби в крові або кишківнику;
- нервові імпульси від ТТ, лабіринту та центральної нервової системи (ЦНС).

Шляхами проведення та медіаторами є:

- імпульси з хеморецепторної тригерної зони і різних інших центрів ЦНС, пов'язаних з блювотним центром;
- хімічні медіатори, такі як гістамін, ацетилхолін, дофамін, 5-гідрокситриптамін (5-HT) та речовина Р, що впливають на Н₁-гістамінорецептори, мускаринчутливі холінорецептори, D₂-, 5-HT₃- та NK₁-рецептори, відповідно.

До протиблювотних лікарських засобів належать:

- антагоністи Н₁-рецепторів (наприклад **цинаризин**);
- антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів (наприклад **гіосцин**);
- антагоністи 5-HT₃-рецепторів (наприклад **ондансетрон**);
- антагоністи D₂-рецепторів (наприклад **метоклопрамід**);
- каннабіноїди (наприклад **набілон**);
- антагоністи нейрокініну-1 (наприклад **апрепітант**, **фосапрепітант**).

Найпоширенішими побічними ефектами основних протиблювотних засобів є:

- сонливість та антихолінергічні ефекти (**гіосцин**, **набілон** > **цинаризин**);
- дистонічні реакції (**метоклопрамід**);
- загальні порушення роботи ЦНС (**набілон**);
- головний біль, розлади ТТ (**ондансетрон**).

Антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів

Гіосцин (скополамін) застосовують здебільшого для профілактики та лікування морської хвороби перорально або у формі трансдермального пластиру. Сухість у роті та нечіткість зору є найпоширенішими побічними ефектами. Також спостерігається сонливість, але цей лікарський засіб має меншу седативну дію, ніж антигістамінні препарати, внаслідок поганого проникнення через гематоенцефалічний бар'єр.

Антагоністи 5-HT₃-рецепторів

Гранісетрон, **ондансетрон** і **палонсетрон** (див. розд. 16) особливо цінні для профілактики та лікування блювання і, меншою мірою, нудоти, зазвичай їх використовують у післяопераційний період, а також під час променевої терапії та хіміотерапії цитостатиками (наприклад **цисплатином**). Первинне місце дії цих препаратів – ХТЗ. Використовують пероральний або ін'єкційний шлях введення (іноді це дієво за вже наявної нудоти). Побічні

Клінічне використання протиблювотних засобів



- Антагоністи Н₁-гістамінорецепторів (див. блок «Клінічне використання» в розд. 27):
 - **циклізин**: морська хвороба, вестибулярні розлади, нудота і блювання, пов'язані з хірургічним втручанням і післяопераційним призначенням наркотичних анальгетиків;
 - **цинаризин**: морська хвороба, вестибулярні розлади (наприклад хвороба Мен'єра);
 - **прометазин**: тяжка ранкова нудота під час вагітності, морська хвороба, вестибулярні розлади.
- Антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів:
 - **гіосцин**: морська хвороба.
- Антагоністи дофамінових D₂-рецепторів:
 - фенотіазини (наприклад **прохлорперазин**): блювання, зумовлене мігренню, вестибулярними розладами, радіацією, вірусним гастроентеритом, тяжка ранкова нудота під час вагітності;
 - **метоклопрамід**: блювання, спричинене мігренню, радіацією, шлунково-кишковими розладами, цитотоксичними препаратами, профілактика нудоти та блювання в післяопераційний період;
 - **домперидон**: менш схильний викликати побічні ефекти у центральній нервовій системі пацієнтів з хворобою Паркінсона, оскільки препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.
- Антагоністи 5-гідрокситриптамінових рецепторів (5-HT₃) (наприклад **ондансетрон**): використання цитотоксичних препаратів, опромінення, післяопераційне блювання.
- Канабіноїди (наприклад **набілон**): використання цитотоксичних препаратів (див. розд. 20).
- Антагоністи NK₁-рецепторів (наприклад **фосапрепітант**): використання цитотоксичних препаратів.

ефекти, як-от головний біль та розлади ТТ, спостерігаються відносно нечасто.

Дофамінові антагоністи

Антипсихотичні фенотіазини (див. розд. 47), такі як **хлорпромазин**, **перфеназин**, **прохлорперазин** та **трифторперазин**, є ефективними протиблювотними засобами, які зазвичай використовують для лікування більш тяжкої нудоти та блювання, зумовлених онкологічними захворюваннями, променевою терапією, цитотоксичними препаратами, опіатами, анестетиками та іншими лікарськими засобами. Їх можна вводити перорально, внутрішньовенно або в супозиторіях. Ці препарати діють здебільшого як антагоністи дофамінових рецепторів D₂ у ХТЗ (див. рис. 31.5), але також блокують гістамінові рецептори та мускаринчутливі холінорецептори.

Побічні ефекти цих лікарських засобів поширені і до них належать седация (особливо хлорпромазин), артеріальна гіпотензія та екстрапірамідні симптоми, такі як дистонія та пізня дискінезія (розд. 47).

Інші антипсихотичні препарати, наприклад **галоперидол**, пов'язані з ним сполуки **дроперидол** і **левомепромазин** (розд. 47), також діють як антагоністи дофамінових рецепторів D_2 у ХТЗ і можуть бути використані при гострих випадках блювання, спричиненого хіміотерапією.

Метоклопрамід і домперидон

Метоклопрамід є антагоністом дофамінових рецепторів D_2 (див. рис. 31.5), тісно пов'язаний з групою фенотіазинів, централізовано діє на ХТЗ, а також має периферичний вплив на ТТ, підвищуючи моторику стравоходу, шлунка і кишок. Це не тільки посилює протиблювотний ефект, а й пояснює використання препарату при лікуванні інших захворювань ТТ, зокрема ГЕРХ, порушень функції печінки та жовчовивідних шляхів. Оскільки метоклопрамід також блокує дофамінові рецептори в інших відділах ЦНС, він спричиняє низку побічних ефектів, зокрема рухові розлади (частіше в дітей та молоді), втому, ажитацію, спазматичний тортіколіс (мимовільне скручування ший) та судому погляду (мимовільні рухи очей вгору). Цей лікарський засіб стимулює вивільнення пролактину (див. розд. 34 і 36), тому спричиняє галакторею та порушення менструального циклу.

Домперидон – подібний до метоклопраміду препарат, який застосовують для лікування блювання при терапії цитостатиками, а також інших симптомів порушення ТТ. На відміну від метоклопраміду, він майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, отже, менше провокує центральні побічні ефекти. Однак домперидон дещо підвищує ризик виникнення серйозних серцевих побічних ефектів (особливо у вищих дозах та в пацієнтів похилого віку), тому його використання нині обмежене.

Обидва препарати призначають перорально, вони мають період напіввиведення з плазми 4–5 год і виводяться із сечею.

Антагоністи NK_1 -рецепторів

Речовина Р провокує блювання при внутрішньовенному введенні та вивільняється зі шлунково-кишкових парасимпатичних аферентних волокон блукального нерва, а також безпосередньо у блювотному центрі. **Апрепітант** блокує речовину Р, діючи на NK_1 -рецептори (див. розд. 19) у ХТЗ та блювотному центрі. Апрепітант призначають перорально, він ефективний для контролю пізньої фази блювання, спричиненого цитостатиками. Препарат має небагато суттєвих побічних ефектів. **Фозапрепітант** – це проліки апрепітанту, його вводять внутрішньовенно.

ІНШІ ПРОТИБЛЮВІТНІ ЗАСОБИ

Деякі дослідження спочатку припускали можливість використання канабіноїдів (див. розд. 20) як протиблювотних засобів (див.: Pertwee, 2001). Синтетичний препарат канабіноїдного походження **набілон** допомагає зменшити блювання, спричинене речовинами, що стимулюють ХТЗ, й іноді дієвий за неефективності інших лікарських засобів. Протиблювотний ефект знімається **наллоксоном**, що підтверджує важливість опіатних рецепторів у механізмі дії препарату. Набілон призначають перорально, він добре всмоктується із ТТ та метаболізується в багатьох тканинах. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 120 хв, а його метаболіти екскретуються із сечею та калом.

Побічні ефекти поширені, особливо сонливість, запаморочення і сухість у роті. Також досить частими є зміни настрою та ортостатична гіпотензія. У деяких пацієнтів спостерігають виникнення галюцинацій та психотичних реакцій, що нагадують дію інших канабіноїдів (див. розд. 20).

Глюкокортикоїди у великих дозах (особливо **дексаметазон**, див. розд. 27 і 34) також можуть контролювати блювання, особливо зумовлене цитотоксичними препаратами. Механізм дії не з'ясовано. Дексаметазон зазвичай застосовують у комбінації з метоклопрамідом чи ондансетроном у пацієнтів, які отримують цитотоксичні препарати, або для лікування післяопераційної нудоти і блювання.

МОТОРИКА ТРАВНОГО ТРАКТУ

До препаратів, що впливають на моторику ТТ, належать:

- проносні засоби, які прискорюють проходження їжі через кишківник;

Лікарські засоби та моторика ТТ

- До проносних засобів належать:
 - препарати, що збільшують об'єм вмісту кишківника (наприклад **лушпиння іспагули**, препарат першої лінії, повільної дії);
 - осмотичні проносні засоби (наприклад **лактолоза**);
 - пом'якшувачі випорожнень (наприклад **докузат**);
 - стимулятори моторики (наприклад **препарати сенні**).
- Препарати для лікування діареї:
 - пероральна регідрація ізотонічними розчинами NaCl з глюкозою та відварами круп на основі крохмалю (важливо для немовлят);
 - антиперистальтичні (антимотильні) препарати, наприклад **лоперамід** (побічні ефекти – сонливість і нудота).

- лікарські засоби, що посилюють моторику ТТ, діючи на гладкі м'язи, однак не спричиняють пронос;
- антидіарейні препарати, що зменшують моторику;
- спазмолітичні лікарські засоби, які зменшують тонус гладких м'язів ТТ.

Клінічне застосування препаратів, що впливають на моторику ТТ, узагальнено у блоці на с. 481.

ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

Проходження їжі через кишківник прискорюють кілька різних типів лікарських засобів, у тому числі проносні, пом'якшувачі випорожнень та стимулятори моторики. Останні можна використовувати для лікування закрепів, очищення кишківника перед операцією або обстеженням.

ПРОНОСНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗБІЛЬШУЮТЬ ОБ'ЄМ ВМІСТУ КИШКІВНИКА ТА ОСМОТИЧНІ ЗАСОБИ

До проносних засобів, що збільшують об'єм вмісту кишківника, належать **метилцелюлоза** та певні рослинні екстракти, як-от **стеркулія**, **агар**, **висівки** та **лушпиння іспагули**. Ці препарати є полісахаридними полімерами, які не перетравлюються у верхній частині ТТ. Вони утворюють об'ємну гідратовану масу в просвіті кишківника, що сприяє перистальтиці та покращує консистенцію випорожнень. Ефект може настати тільки через декілька днів, однак ці препарати викликають несерйозні побічні реакції.

Осмотичні проносні засоби мають у складі речовини, що погано всмоктуються, зокрема сольові проносні засоби і лактулозу. Здебільшого використовують такі солі, як магнію сульфат та магнію гідроксид. Створюючи осмотичне навантаження й таким чином збільшуючи об'єм рідини в просвіті кишківника, ці препарати прискорюють проходження хімусу через тонку кишку. Збільшений об'єм хімусу при потрапленні до товстої кишки зумовлює її розтягнення та викликає дефекацію вже приблизно через годину. При цьому можуть виникати спазми в животі. Доза магнію, що всмоктується після перорального введення, зазвичай занадто мала, щоб спричинити негативні системні ефекти, але використання цих солей уникають у маленьких дітей та пацієнтів із порушенням функції нирок, у яких вони можуть спричинити порушення функції серця, нервово-м'язову блокаду, пригнічення ЦНС. Якщо ізотонічний або гіпотонічний розчини сольових проносних засобів зумовлюють дефекацію, то гіпертонічні розчини можуть спричинити блювання. Інколи інші солі натрію, зокрема фосфат і цитрат, призначають у формі ректальних супозиторіїв з метою лікування закрепів.

Лактулоза – це напівсинтетичний дисахарид фруктози та галактози. Він погано всмоктується та виявляє механізм дії, подібний до інших осмотичних проносних засобів. Проносний ефект

настає через 2–3 дні. До побічних реакцій, що спостерігаються при застосуванні високих доз, належать метеоризм, судоми, діарея та електролітні порушення. Може розвинутися толерантність (звикання і зниження терапевтичної дії). Інший препарат, **макрогол**, який складається з інертних полімерів етиленгліколю, діє так само, й іноді з'єднується з іонами електролітів, тому варто слідкувати, щоб окрім проносного ефекту не спричинити помітних змін вмісту натрію, калію та води.

ПОМ'ЯКШУВАЧІ ВИПОРОЖНЕНЬ

Докузат натрію – це поверхнево-активна речовина, що діє в просвіті ТТ подібно до мийних засобів та пом'якшує випорожнення. Це також слабкий стимулювальний проносний засіб. Іншими препаратами, що спричиняють такий самий ефект, є **арахісова олія**, яку вводять як клізму, і **рідкий парафін**, хоча нині ці методи використовують рідко.

СТИМУЛОВАЛЬНІ ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

Стимулювальні проносні засоби переважно діють, збільшуючи виділення слизовою оболонкою електролітів та, відповідно, води і таким чином посилюючи перистальтику та, ймовірно, стимулюючи аферентні ентеричні нерви. Унаслідок прийому будь-якого із цих лікарських засобів може виникати спастичний абдомінальний біль.

Бісакодил можна приймати перорально, однак часто його призначають у формі ректальних супозиторіїв. В останньому випадку він стимулює слизову оболонку прямої кишки, викликаючи дефекацію через 15–30 хв. Супозиторії гліцерину виявляють таку саму дію. **Пікосульфат** та **докузат натрію** мають подібний ефект. Перший дають перорально і часто використовують для підготовки до абдомінальних операцій або колоноскопії.

Препарати **сенни** (сеннозиди) і **дантрон** є проносними засобами, що містять **антраглікозиди**. Діюча речовина (після гідролізу глікозидних зв'язків сполук, які містяться в екстракті сенни) безпосередньо стимулює м'язово-кишкове сплетення, викликаючи посилення перистальтики і дефекацію. Дантрон діє подібно до антраглікозидів, але оскільки він подразнює шкіру і може чинити канцерогенний вплив, то його зазвичай використовують лише в невеличких хворих пацієнтів.

Проносні засоби будь-якого типу не слід застосовувати, якщо діагностовано кишкову непрохідність. Надмірне використання може призвести до атонії товстої кишки, коли її природна пропульсивна активність зменшується. За цих обставин єдиним способом стимулювати дефекацію є додаткове приймання проносних засобів, і від них може розвиватися медикаментозна залежність.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПОСИЛЮЮТЬ МОТОРИКУ КИШОК

Домперидон здебільшого використовують як протиблювотний засіб (що описано раніше), але він також посилює моторику ТТ (хоча механізм його дії не відомий).

Метоклопрамід (також протиблювотний засіб) стимулює моторику шлунка, зумовлюючи помітне прискорення його спорожнення. Це важливо при гастроєзофагальному (шлунково-стравохідному) рефлюксі та при розладах спорожнення шлунка, але не ефективно при паралітичній кишковій непрохідності.

Пруклоприд – це селективний агоніст 5-HT₄-рецепторів, який має виражені прокінетичні властивості. Цей препарат здебільшого застосовують, коли інші проносні засоби не дали результатів.

Любіпростон – це активатор хлорного каналу-2, який діє на клітини апікальної мембрани тонкої кишки та сприяє виділенню хлориду й рідини в просвіт кишки, а із цим ефектом пов'язане покращення моторики кишківника та пом'якшення випорожнень. Цей препарат схвалено для лікування закрепів, зумовлених використанням опіатів, при синдромі подразненої кишки та для пацієнтів, які не відреагували на немедикаментозне лікування закрепів.

Налоксегол – це антагоніст μ -опіатних рецепторів, подібний до налоксону, але зв'язаний з пегільованими частинками, що запобігає його проникненню до ЦНС. Налоксегол протидіє зниженій моториці ТТ та гіпертонусу, який спостерігається при закрепах, спричинених опіатами, але без нівелювання знеболювального ефекту агоністів опіатних рецепторів центральної дії. **Метилналтрексон** є периферичним антагоністом опіатних рецепторів, який схвалено для терапії закрепів, спричинених опіатами; розробляють низку структурних аналогів, наприклад **нальдемедин** та **алексопран** (Nelson & Camilleri, 2016).

АНТИДІАРЕЙНІ ПРЕПАРАТИ

Причин діареї дуже багато, зокрема це супутні захворювання, інфекції, інтоксикації і навіть тривожні стани. Також діарея може бути побічною реакцією медикаментозної або променевої терапії. Наслідки варіюють від легкого дискомфорту та незручностей до невідкладних станів, що потребують госпіталізації та парентеральної замісної терапії рідиною та електролітними розчинами. У глобальному масштабі гострі діарейні захворювання є однією з основних причин смерті дітей, які недоїдають, особливо в країнах, що розвиваються, з обмеженим доступом до медичної допомоги. Щороку 1–2 млн дітей помирають через брак простих запобіжних заходів.

Під час діареї посилюється моторика ТТ, і це супроводжується посиленням секреції рідини в поєднанні зі зниженням всмоктування. Такий

механізм зумовлює втрату електролітів (зокрема Na⁺) та води. Токсини холери та деякі інші бактеріальні токсини спричиняють значну втрату електролітів і рідини, необоротно активуючи G-білки, зв'язані з рецепторами на поверхні клітин слизової оболонки кишківника, збільшуючи вміст аденілатциклази (див. розд. 3).

Для лікування тяжкої форми гострої діареї застосовують три підходи:

- підтримання балансу рідини та електролітів;
- використання протиінфекційних препаратів;
- призначення спазмолітичних або інших протидіарейних засобів.

Першочерговим завданням є підтримання балансу рідини та електролітів за допомогою пероральної регідратації. Широке застосування цього дешевого і простого методу може врятувати життя багатьох немовлят у країнах, що розвиваються. Насправді, багато пацієнтів не потребують іншого лікування.

У клубовій кишці, як і в нефроні, відбувається котранспортування іонів Na⁺ та глюкози через стінку кишкового епітеліоцита. Наявність глюкози (і деяких амінокислот) посилює поглинання іонів Na⁺, а з ними й води. Препарати натрію хлориду і глюкози для пероральної регідратації доступні у порошкоподібній формі, готові до розчинення у воді перед використанням.

Багато шлунково-кишкових інфекцій мають вірусне походження. Діареї бактеріальної етіології зазвичай проходять досить швидко, тому застосування антибактеріальних препаратів здебільшого не потрібне й не приносить користі. Однак у деяких випадках слід вдаватися до більш агресивної терапії. *Campylobacter* spp. – найпоширеніший етіологічний чинник бактеріального гастроентериту у Великій Британії. У разі розвитку тяжкої форми цієї інфекції варто застосовувати **ципрофлоксацин**. До найпоширеніших бактеріальних збудників, із якими контактують мандрівники, належать *Escherichia coli*, *Salmonella* та *Shigella*, а також найпростіші – *Giardia* та *Cryptosporidium* spp. При розвитку цих та інших серйозних інфекцій показане медикаментозне лікування (розд. 52 і 55).

ДІАРЕЯ МАНДРІВНИКІВ

Щороку мільйони людей перетинають міжнародні кордони. Більшість подорожує без негативних наслідків, але дехто повертається додому із шлунково-кишковими розладами, зокрема діареєю, через інфікування патогенними кишковими паличками або іншими мікроорганізмами. Більшість інфекцій є легкими, не потребують лікування, і необхідне лише пероральне заміщення рідини та електролітів, як описано вище. Загальні принципи медикаментозного лікування діареї мандрівників детально описано Горбахом (Gorbach, 1987)¹⁰. У Великій Британії Національна

¹⁰ Він жартівливо (однак точно) зауважив, що подорожі розширюють кругозір, але послаблюють кишки.

мережа і центр охорони здоров'я мандрівників (англ. National Travel Health Network and Centre) надає найактуальнішу інформацію про поширеність інфекційних захворювань по всьому світу, а також рекомендує протоколи їх лікування (див. вебпосилання наприкінці розділу).

АНТИМОТИЛЬНІ (АНТИПЕРИСТАЛЬТИЧНІ) ТА СПАЗМОЛІТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Основними фармакологічними засобами, що послаблюють моторику, є опіати (розд. 43) та антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів (розд. 14). Останні рідко застосовують як препарати першої лінії для терапії діареї через їхню системну дію, однак іноді використовують невеликі дози **атропіну** в поєднанні з **дифеноксилатом**. Вплив **морфіну**, найвідомішого опіату, на ТТ складний; він підвищує тонус і ритмічні скорочення кишківника, але послаблює його пропульсивну активність. Під дією морфіну скорочуються пілоричний, ілеоколичний та відхідниковий сфінктери, тонус товстої кишки помітно зростає. Загальний вплив морфіну на ТТ – обстипальний, тобто такий, що спричиняє закреп.

До основних опіатів, застосовуваних для полегшення симптомів діареї, належать **кодеїн** (аналог морфіну), **дифеноксилат** і **лоперамід** (обидва є аналогами **пегидину**, які майже не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і які використовують лише задля їхньої дії у кишківнику). Усі ці препарати мають побічні ефекти: закрепи, спазми в животі, сонливість та запаморочення. Також може розвинути повна втрата моторики кишок (паралітична кишкова непрохідність). Їх не застосовують у дітей, молодших від 4 років.

Лоперамід – препарат першої лінії для фармакотерапії діареї мандрівників, він є діючою речовиною антидіарейних лікарських засобів. Лоперамід відносно селективно діє на ТТ і підлягає тривалій ентерогепатичній рециркуляції. Він зменшує частоту спазмів у животі, уповільнює проходження випорожнень по кишківнику і скорочує тривалість хвороби.

Дифеноксилат також не властива морфіноподібна дія на ЦНС, хоча у великих дозах (у 25 разів вищих за терапевтичні) він зумовлює виникнення типових опіатних ефектів. Препарати **дифеноксилату** зазвичай також містять **атропін**. Окрім впливу на перистальтику кишок, **кодеїн** і **лоперамід** мають антисекреторний ефект.

«Ендогенні опіати» – **енкефаліни** (розд. 43) також відіграють певну роль у регуляції кишкової секреції. **Рацекадотрил** – проліки **тіорфану**, інгібітора **енкефалінази**. Запобігаючи розщепленню **енкефалінів**, цей препарат зменшує надмірну кишкову секрецію, що спостерігається під час діареї. Застосування зазначеного лікарського засобу поєднують із регідраційною терапією.

Агоністи канабіноїдних рецепторів також зменшують моторику кишок в експерименті на

тваринах, найімовірніше, за рахунок зменшення вивільнення ацетилхоліну з ентеричних нервів. Є повідомлення про сприятливий ефект канабісу в лікуванні дизентерії та холери.

Лікарські засоби, що послаблюють моторику ТТ, також використовують при синдромі подразненої кишки та дивертикулярній хворобі. Для цього застосовують такі антагоністи мускаринчутливих холінорецепторів (розд. 14), як **атропін**, **гіосцин**, **пропантелін** та **дицикловерин**. Вважають, що останній препарат має певну додаткову пряму розслаблювальну дію на гладкі м'язи. Усі названі лікарські засоби спричиняють такі антимускаринові побічні ефекти, як сухість у роті, погіршення зору та затримку сечі. **Мебевєрин**, похідне **резерпіну**, чинить пряму розслаблювальну дію на гладкі м'язи ТТ. Побічних ефектів у нього небагато.

АДСОРБЕНТИ

Адсорбенти використовують при симптоматичному лікуванні деяких типів діареї, хоча контрольованих клінічних досліджень, які б довели їхню ефективність, не здійснювали. Основні препарати, що застосовують, містять **каолін**, **пектин**, **крейду**, **вугілля**, **метилцелюлозу** та активований **атапульгіт** (магнію-алюмінію силікат). Вважають, що ці засоби адсорбують мікроорганізми або токсини, впливають на кишкову мікрофлору, покривають та захищають слизову оболонку кишківника, але вагомих доказів їхньої ефективності немає. **Каолін** іноді застосовують у суміші з **морфіном** (наприклад, **каоліно-морфінова суміш**, зазначена у «Британській фармакопеї»).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКІВНИКА

До цих захворювань відносять *синдром подразненої кишки* (СПК) та *запальні захворювання кишок* (ЗЗК). СПК характеризується нападами діареї, закрепу або болю в животі. Етіологію захворювання дотепер не визначено, однак у розвитку цієї патології можуть відігравати роль психологічні фактори. Лікування симптоматичне, передбачає дієту з високим вмістом клітковини та застосування **лопераміду** або **проносних засобів** за потреби.

Елюксадолін є змішаним агоністом опіатних μ - і κ -рецепторів та антагоністом δ -рецепторів, нещодавно його затвердили для лікування діареї при СПК. Препарат діє на опіатні рецептори нейронів кишківника, які регулюють моторику і вісцеральну чутливість у ТТ, що приводить до уповільнення проходження хімусу по кишківнику та сприяє покращенню консистенції випорожнень. Біодоступність **елюксадоліну** при пероральному застосуванні є низькою, тому вважають, що він має обмежену здатність спричиняти несприятливі побічні ефекти внаслідок

впливу на опіятні рецептори ЦНС (див.: Corsetti & Whorwell, 2016).

Нещодавно **лінаклотид** схвалено як засіб для симптоматичного лікування закріпів у дорослих із СПК середнього й тяжкого ступенів. Це синтетичний пептид, структурно споріднений з ендogenousними пептидами гуаніліну. Лінаклотид є агоністом рецепторів гуанілатциклази С на люменальній поверхні епітеліоцитів і зумовлює збільшення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату в клітинах кишечника. Це спричиняє посилення секреції хлоридних і бікарбонатних іонів, а також кишкової рідини, та пришвидшує проходження хімусу по кишківнику. Клінічними дослідженнями підтверджено покращення моторики кишок та зменшення абдомінальних симптомів, хоча ймовірно побічною реакцією є діарея (див.: Corsetti & Whorwell, 2016).

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) та *хвороба Крона* (ХК) є формами СПК, що уражують товсту або клубову кишку. Цим захворюванням властиві шлунково-кишкові розлади, спричинені аутоімунним запаленням, вони можуть бути тяжкими та прогресувати, потребуючи тривалого медикаментозного лікування проти запальними засобами та імуносупресантами (див. розд. 27), інколи показана хірургічна резекція. Зазвичай використовують розглянуті препарати.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ

Глюкокортикоїди є потужними проти запальними лікарськими засобами (розд. 27, 34). Препаратами вибору зазвичай вважають **преднізолон** або **будесонід** (хоча також можуть використовуватися інші представники класу глюкокортикоїдів). Їх вводять перорально та ректально у формі супозиторіїв або клізм.

АМІНОСАЛІЦИЛАТИ

Хоча глюкокортикоїди корисні при гострих нападах ЗЗК, через побічні ефекти вони не є ідеальними препаратами для тривалого лікування. Як при НВК, так і при хворобі Крона ремісії досягають здебільшого за допомогою аміносаліцилатів, хоча вони менш ефективні при ХК.

Сульфасалазин складається з сульфаніламід-у сульфадіридину, пов'язаного з 5-аміносаліциловою кислотою (5-АСК). Остання є активною частиною, яка виділяється в товстій кишці. Механізм дії остаточно не з'ясовано. Ймовірно, сульфасалазин зменшує запалення стінки кишки, знешкоджуючи вільні радикали та пригнічуючи виділення простагландинів і лейкотрієнів та/або знижуючи хемотаксис нейтрофілів і генерацію супероксидних аніонів. Побічними ефектами цих препаратів є діарея, підвищення чутливості до саліцилатів та інтерстиціальний нефрит. 5-АСК не абсорбується, однак сульфадіридинова частина препарату, що, схоже, є терапевтично

інертною, поглинається і зумовлює побічні реакції, пов'язані із сульфаніламидами (див. розд. 52).

До новіших сполук цього класу, які, ймовірно, мають подібний механізм дії, належать **месалазин** (безпосередньо 5-АСК), **олсалазин** (димер 5-АСК, поєднаний зв'язком, який гідролізується бактеріями товстої кишки) та **бальсалазид** (проліки, з яких також виділяється 5-АСК після гідролізу діазозв'язку).

ІНШІ ПРЕПАРАТИ

Метотрексат та імуносупресанти **циклоспорин**, **такролімус**, **азатиоприн** та **6-меркаптопурин** (див. розд. 27) також іноді застосовують у пацієнтів з тяжкою формою ЗЗК. Біофармацевтичні препарати **інфліксимаб**, **адаліумаб** та **голімумаб** – моноклональні антитіла, що діють проти фактора некрозу пухлини α (TNF- α) (див. розд. 27) – також успішно використовують для лікування. Ці препарати дорого коштують, і основними показаннями до їх призначення вважають ХК середнього та тяжкого ступенів за відсутності відповіді на застосування глюкокортикоїдів або імуносупресантів.

Розроблено нові біофармацевтичні препарати для альтернативних мішеней запального шляху. **Ведолізумаб** – це гуманізоване моноклональне антитіло зі специфічними властивостями зв'язування з інтегрином $\alpha 4 \beta 7$ на лімфоцитах Т-хелпера, які мігрують у кишківник. Інгібування інтегрину $\alpha 4 \beta 7$ зупиняє взаємодію цих лімфоцитів з молекулами адгезії (англ. mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MADCAM1) на епітелії ентероцитів, у такий спосіб зменшуючи запалення стінки кишківника, яке є результатом трансміграції Т-лімфоцитів. **Уstekінумаб**, навпаки, діє на білкову субодиницю p40 інтерлейкінів IL-12 та IL-23 і запобігає зв'язуванню цих цитокінів з відповідними IL-12R β 1 рецепторами на поверхні імунних клітин. Ведолізумаб та уstekінумаб призначають пацієнтам із ХК середнього та тяжкого ступенів за відсутності відповіді на вищезазначене медикаментозне та біофармацевтичне лікування або його непереносимості.

Натрію **кромоглікат**, протиалергійний препарат (див. розд. 29), іноді використовують для лікування шлунково-кишкових симптомів, пов'язаних із харчовою алергією.

ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ДІЮТЬ НА ЖОВЧОВИДІЛЬНУ СИСТЕМУ

Найпоширенішим патологічним станом жовчовивідних шляхів є *холестериновий холелітіаз* – утворення каменів у жовчному міхурі внаслідок високого вмісту холестерину. Хірургічне втручання – це здебільшого найкращий варіант, але є пероральні препарати, які розчиняють некальциновані рентгеногегативні камені з жовчно-

го холестерину. Головною діючою речовиною таких препаратів є **урсодезоксихолева кислота** (УДХК). Вона не є основною складовою жовчі людини, але переважає серед жовчних кислот у ведмедів (від лат. *ursus* – *ведмідь*). Основна побічна дія цих лікарських засобів – діарея.

Біліарна колика – це біль, що виникає при проходженні каменів жовчного міхура жовчовивідними шляхами, він може бути дуже інтенсивним і потребує негайного надання медичної допомоги. Морфін ефективно полегшує біль, але може мати небажаний побічний ефект, оскільки спричиняє спазм сфінктера Одді і піднімає тиск у жовчних протоках. Тому перевагу віддають **бупренорфіну**. Петидин має подібний механізм дії, хоча і розслаблює інші гладкі м'язи, наприклад сечоводу. Атропін зазвичай використовують для зняття спазму жовчовивідних шляхів, оскільки він чинить спазмолітичний вплив і може застосовуватися разом з морфієм. **Гліцерилтринітрат**, або нітрогліцерин (див. розд. 22), значно знижує внутрішньожовчний

тиск, і його можна застосовувати для зняття спазмів жовчовивідних шляхів.

МАЙБУТНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пошуки нових антисекреторних препаратів є актуальним завданням фармакології. Серед нових лікарських засобів, які пройшли оцінювання, – антагоністи рецепторів гастрину/холецистокініну-2 (з незначним успіхом) і калій-умісні конкурентні кислотоблокувальні препарати (Inatomi et al., 2016). Механізм дії останніх полягає у впливі на протонні помпи й обмін іонів калію (див. рис. 31.1). Тому антагоністи калію зі швидким та стійким настанням бажаного ефекту є перспективними способами інгібування секреції соляної кислоти шлунка. На жаль, наразі переваги таких препаратів над інгібіторами протонної помпи остаточно не доведено. Два доступних препарати (**ревапразан**, **вонопразан**) схвалено для використання лише в кількох країнах Азії (Inatomi et al., 2016).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Іннервація та гормони травного тракту

- Hansen, M.B., 2003. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol. Toxicol.* 92, 249–257. (Невеликий огляд ролі ентеричної нервової системи в контролі шлунково-кишкової моторики, секреторної активності, кровотоку та імунного статусу; легкий для читання.)
- Sanger, G.J., 2004. Neurokinin NK 1 and NK 3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Br. J. Pharmacol.* 141, 1303–1312. (Корисний огляд, присвячений теперішньому та потенційному майбутньому застосуванню антагоністів нейрокиніну в контролі фізіологічної функції та патології шлунково-кишкового тракту.)
- Spiller, R., 2002. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal diseases. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54, 11–20. (Відмінна та «легкозасвоювана» стаття, де висвітлено найновіші ідеї щодо використання агоністів та антагоністів 5-гідрокситриптаміну в контролі функцій ТТ; корисні діаграми.)

Шлункова секреція

- Binder, H.J., Donaldson, R.M., Jr., 1978. Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterology* 74, 371–375.
- Chen, D., Friis-Hansen, L., Hekanson, R., Zhao, C.M., 2005. Genetic dissection of the signaling pathways that control gastric acid secretion. *Inflammopharmacology* 13, 201–207. (Описано експерименти з використанням «нокаутів» рецепторів для аналізу механізмів контролю вироблення шлункової кислоти.)
- Cui, G., Waldum, H.L., 2007. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J. Gastroenterol.* 13, 493–496. (Стислий огляд центральної ролі ентерохромафіноподібних клітин у регулюванні секреції шлункової кислоти. Легко читати.)
- Horn, J., 2000. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin. Ther.* 22, 266–280, discussion 265. (Чудовий огляд.)
- Huang, J.Q., Hunt, R.H., 2001. Pharmacological and pharmacodynamics essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 15, 355–370.
- Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y., Otake, K., 2016. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option

for acid-related diseases. *Pharmacol. Ther.* 168, 12–22. (Хороший звіт про недоліки сучасних антисекреторних лікарських засобів та про досягнення в цій галузі.)

- Linberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., 1987. Structure-activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. *Trends Pharmacol. Sci.* 8, 399–402.
- Schubert, M.L., Peura, D.A., 2008. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 134, 1842–1860. (Чудовий огляд фізіологічних та фармакологічних аспектів секреції шлункової кислоти. Авторитетний та добре ілюстрований.)
- Лікарські засоби при шлунково-кишкових розладах**
- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., et al., 1972. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 236, 385–390. (Оригінальний документ, в якому викладено фармакологічний підхід до інгібування секреції шлункової кислоти через антагонізм до альтернативного рецептора гістаміну.)
- Blaser, M.J., 1998. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 316, 1507–1510. (Стислий огляд з акцентом на майбутні розробки.)
- Klotz, U., 2000. The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56, 353–362.
- Mossner, J., Caca, K., 2005. Developments in the inhibition of gastric acid secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, 469–475. (Корисний огляд кількох нових напрямів у розробці лікарських засобів для травного тракту.)
- Pertwee, R.G., 2001. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 48, 859–867.

Нудота та блювання

- Andrews, P.L., Horn, C.C., 2006. Signals for nausea and emesis: implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton. Neurosci.* 125, 100–115.
- Hesketh, P.J., 2001. Potential role of the NK 1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support. Care Cancer* 9, 350–354.
- Hornby, P.J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.* 111, 106S–112S. (Комплексний огляд центральних механізмів контролю блювання.)

- Rojas, C., Slusher, B.S., 2012. Pharmacological mechanisms of 5-HT(3) and tachykinin NK(1) receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.* 684, 1–7.
- Трамір, М.Р., Мурр, Р., Рейнольдс, Д.Д., МакКвай, Г.Д., 1997. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Br. Med. J.* 314, 1088–1092.
- Yates, B.J., Miller, A.D., Lucot, J.B., 1998. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res. Bull.* 5, 395–406. (Хороший опис механізмів, що лежать в основі морської хвороби, та її лікування.)

Моторика травного тракту

- Corsetti, M., Whorwell, P., 2016. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 807–815. (Хороша оглядова стаття про сучасні методи лікування.)

- De Las Casas, C., Adachi, J., Dupont, H., 1999. Travellers' diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13, 1373–1378. (Оглядова стаття.)
- Gorbach, S.L., 1987. Bacterial diarrhoea and its treatment. *Lancet* 1378–1382.
- Nelson, A.D., Camilleri, M., 2016. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 7, 121–134.

Жовчовидільна система

- Bateson, M.C., 1997. Bile acid research and applications. *Lancet* 349, 5–6.

Корисні вебресурси

- www.nathnac.org (Це сайт Національної мережі і центру охорони здоров'я мандрівників Агентства охорони здоров'я Великої Британії. Сайт має дві складові: для нефакхівців і факхівців у галузі охорони здоров'я.)