

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК
АО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ПО
ИНТЕРНАТУРЕ И РЕЗИДЕНТУРЕ

Зав.кафедрой д.м.н.,
профессор Айнабекова Б.А.

Прокинетик

и

Выполнила
студентка
7 курса 721 группы
лечебного
факультета
Ли Виктория

АСТАНА, 2012г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прокинетики - фармакологические препараты, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта и ускоряют транзит пищевого болюса по нему.

В русскоязычной гастроэнтерологической литературе отсутствует единый общепризнанный список прокинетиков. Разные гастроэнтерологи по-разному очерчивают круг лекарств-прокинетиков. Многие из прокинетиков также могут быть включены в состав других групп (противорвотные, противодиарейные и даже антибиотики). На казахстанском рынке присутствует лишь меньшая часть существующих в мире прокинетиков.

Одни из этих препаратов применяются уже несколько десятков лет, другие только появились на фармацевтическом рынке. Существует ряд препаратов, фармакологические возможности которых только изучаются.

Наиболее изученные и широко применяемые в настоящее время прокинетики - это **неселективные и селективные блокаторы дофаминовых рецепторов**, которые могут в различной степени усиливать моторику всего желудочно-кишечного тракта.



Классификация по механизму действия

• селективный блокатор кальциевых каналов (антиаритмический препарат)

• блокатор кальциевых каналов (антиаритмический препарат)

• блокатор кальциевых каналов (антиаритмический препарат)

• блокатор кальциевых каналов (антиаритмический препарат)

Другие группы препаратов – агонисты 5-HT₁-рецепторов (бушпирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, агонисты мотилиновых рецепторов (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), мотилиноподобный пептид [грелин](#) (агонист грелиновых рецепторов), аналог гонадотропин-рилизинг гормона леупролид, агонисты каппа-рецепторов (федотоцин, азимадолин), снижающие висцеральную чувствительность, и другие находятся на стадии клинического изучения (Ивашкин В.Т.).

Прокинетики — агонисты мотилиновых рецепторов

Гормон мотилин вырабатывается в желудке и двенадцатиперстной кишке, способствует повышению давления нижнего пищеводного сфинктера и повышает амплитуду перистальтики антральной части желудка, стимулируя его опорожнение.

Эритромицин (и другие макролиды: азитромицин, кларитромицин), взаимодействуют с рецепторами мотилина, имитируя действие физиологического регулятора гастродуоденального мигрирующего моторного комплекса. Эритромицин может вызывать мощные перистальтические сокращения, ускоряя опорожнение желудка от жидкой и твердой пищи, увеличивает скорость эвакуации из желудка при ряде патологических состояний, в частности при гастропарезе у диабетиков и больных с прогрессирующей системной склеродермией, сокращает время транзита кишечного содержимого в проксимальных отделах толстой кишки. **Однако эритромицин при приеме в течение месяца и больше в два раза повышает риск смертности, ассоциированной с нарушением сердечной проводимости и, поэтому, не рассматривается, как перспективный прокинетик.**

Показания, имеющие доказательную базу эффективности применения прокинетиков

1. заболевания ЖКТ, в развитии которых существенную роль играют нарушения моторной активности пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, постпрандиальный дистресс-синдром как вариант функциональной диспепсии, язвенная болезнь с нарушением антродуоденальной координации, идиопатический гастропарез, функциональная тошнота, функциональный запор, а также синдром раздраженного кишечника - вариант с запором);

2. применение прокинетиков в качестве противорвотных средств (например, при тошноте и рвоте, ассоциированных с приемом цитостатиков);

3. диабетический гастропарез, при котором замедленное опорожнение желудка влияет на вариабельность всасывания глюкозы, что обуславливает трудности контроля гликемии и может привести к хронизации симптомов гастропареза и низкому гликемическому контролю; сюда же следует отнести и назначение

Противорвотные препараты

В группе противорвотных препаратов встречаются лекарственные средства различной химической природы. По фармакологическому эффекту их можно разделить на несколько подгрупп:

1. Препараты центрального действия, блокирующие серотониновые рецепторы (гранисетрон, ондансетрон, трописетрон)

2. Препараты центрального действия, блокирующие дофаминовые рецепторы (домперидон, метоклопрамид, сульпирид)

3. Препараты центрального действия, блокирующие дофаминовые и холинорецепторы (тиэтилперазин)

АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В эту группу входят препараты гранисетрон (Китрил), ондансетрон (Зофран, Латран, Эмесет, Эметрон), трописетрон (Навобан, Тропиндол).



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Основные показания для назначения препаратов этой группы.

- ❖ Профилактика и лечение тошноты и рвоты при проведении цитостатической химио- и лучевой терапии.
- ❖ Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты.

Механизм действия

Антагонисты серотониновых рецепторов блокируют 5-HT₃-серотониновые рецепторы, которые локализируются в нервных окончаниях блуждающего нерва и в хеморецепторах триггерной зоны дна IV желудочка головного мозга.

Препараты этой группы устраняют тошноту и рвоту, обусловленную высвобождением серотонина, а также тормозят рвотный рефлекс, вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами, которые стимулируют выброс серотонина из энтерохромаффиноподобных клеток слизистой оболочки желудка и кишечника.

Фармакокинетика

Всасывание гранисетрона быстрое и полное. Период полувыведения препарата при в/в введении составляет 9 ч, при приеме внутрь – 6,23 ч. Гранисетрон выводится с мочой в неизменном виде.

Биодоступность ондансетрона при введении внутрь достигает 60%. Максимальная концентрация - 1,5 ч.

Период полувыведения ондансетрона при парентеральном введении - 3 ч. Выделяется с мочой.

Связывание с белками плазмы составляет 65%.

В течение 20 мин более 95% трописетрона всасывается из кишечника. Максимальная концентрация достигается в течение 3 ч. С белками плазмы крови связывается до 70% препарата. Трописетрон гидроксилируется в печени, его метаболиты неактивны. Длительность действия препарата - около 24 ч, из организма выводится медленно.

Побочные эффекты

- ❑ Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, запоры, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), изжога, изменение вкусовых ощущений.
- ❑ Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница, сонливость, слабость, тревога, беспокойство, головокружение.
- ❑ Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, боли в груди (в некоторых случаях с депрессией сегмента ST), повышение или снижение АД.
- ❑ Аллергические реакции: кожная сыпь, гипертермия, бронхоспазм, крапивница, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ✓ Препараты этой группы не назначаются детям до 2 (в виде растворов для парентерального введения) и до 12 (в виде таблетированных лекарственных форм) лет.
- ✓ Антагонисты серотониновых рецепторов не применяются во время беременности, в период лактации, при повышенной чувствительности к антагонистам серотониновых рецепторов.
- ✓ Трописетрон с осторожностью назначается при нарушениях сердечного ритма и проводимости, а также у пациентов, которым проводится лечение антиаритмическими препаратами или β -адреноблокаторами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препараты, уменьшающие действие антагонистов серотониновых рецепторов:

Барбитураты. Карбамазепин. Каризопродол.
Аминоглутетимин. Гризеофульвин. Папаверин.
Фенилбутазон. Фенитоин. Рифампицин. Толбутамид.
Аллопуринол. Макролиды. Ингибиторы МАО.
Хлорамфеникол. Циметидин. Пероральные
контрацептивы, содержащие эстрогены. Дилтиазем.
Дисульфирам. Вальпроевая кислота. Флуконазол.
Фторхинолоны. Изониазид. Кетоконазол. Ловастатин.
Метронидазол. Омепразол. Пропранолол. Хинидин.
Хинин. Верапамил.

Эффективность гранисетрона может повышаться при в/в введении глюкокортикостероидов.

АНТАГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕПТОРОВ

Антагонисты дофаминовых рецепторов – это препараты, которые блокируют D_2 -дофаминовые рецепторы, оказывая противорвотное и прокинетическое (стимулирующее моторную функцию желудка) действия.

В эту группу входят препараты бромоприд (Бимарал), домперидон ([Домперидон](#), [Мотилак](#), [Мотилиум](#), [Мотониум](#)) и метоклопрамид ([Метоклопрамид](#), [Церукал](#)).



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Противорвотные и прокинетические эффекты антагонисты дофаминовых рецепторов опосредованы блокированием центральных D_2 -дофаминовых и периферических, а также $5-HT^3$ – серотониновых рецепторов (метоклопрамид в высоких дозах) триггерной зоны головного мозга (локализована в области дна IV желудочка).

В результате улучшается эвакуаторная способность желудка, наблюдается повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода и оптимизация антродуоденальной координации.

Препараты этой группы уменьшают спазм сфинктера Одди, не влияя на его тонус, нормализуют моторику желчного пузыря и облегчают отхождение желчи.

Клинически на фоне применения антагонистов дофаминовых рецепторов отмечается уменьшение выраженности или полное устранение таких симптомов, как изжога, отрыжка, икота, аэрофагия, тошнота, рвота, чувство дискомфорта в эпигастральной области.

При применении препаратов этой группы может повышаться уровень пролактина в крови. Метоклопрамид, стимулируя секрецию альдостерона, способствует задержке натрия, усилению выведения калия и развитию отеков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Домперидон хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается биотрансформации первого прохождения в стенке кишки и печени, поэтому его биодоступность низкая – 15%. Кроме того, при сниженной кислотности желудочного сока и приеме домперидона после еды абсорбция препарата снижается и замедляется. Максимальная концентрация достигается через 1 ч. Связывание с белками плазмы - 90%. Проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени и в стенке кишечника. Выводится через кишечник (66%) и почками (33%). Период полувыведения составляет 7-9 ч.

Метоклопрамид Биодоступность препарата составляет 65-95%. Максимальная концентрация достигается через 30-120 мин. На 13-30% связывается с белками плазмы. Метоклопрамид проникает в цереброспинальную жидкость и в грудное молоко, проходит через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени. Экскретируется почками (85% дозы за 72 ч) Период полувыведения составляет 2-6 ч, при почечной недостаточности – 14 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Тошнота, рвота, икота различного генеза, возникающие вследствие следующих клинических ситуаций:
 - Токсемия.
 - Лучевая терапия.
 - Нарушения диеты.
 - Прием некоторых лекарственных средств (морфин).
 - Эндоскопические и рентгеноконтрастные исследования.
 - Послеоперационный период.
- Послеоперационная гипотония и атония желудка и кишечника.
- Дискинезия желчевыводящих путей.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Функциональный стеноз привратника.
- Парез желудка при сахарном диабете.
- Для усиления перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований желудочно-кишечного тракта.
- Для облегчения дуоденального зондирования (с целью ускорения опорожнения желудка и продвижения пищи по тонкой кишке).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к препаратам этой группы.

Феохромоцитома.

Кишечная непроходимость.

Перфорация кишечника и желудочно-кишечное кровотечение.

Пролактинома.

Эпилепсия и экстрапирамидные двигательные расстройства.

Беременность.

Лактация.

Возраст до 1 года (для домперидона) и до 2 лет (для метоклопрамида).

С осторожностью препараты этой группы применяются при:

Артериальной гипертензии.

Бронхиальной астме.

Нарушениях функции печени.

Повышенной чувствительности к прокаину и прокаинамиду.

У детей в возрасте от 2 до 14 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные реакции Домперидона:

Со стороны ЦНС:

Повышенная возбудимость.

Экстрапирамидные расстройства.

Головная боль.

Со стороны пищеварительной системы:

Сухость во рту.

Жажда.

Аллергические реакции:

Зуд.

Сыпь.

Крапивница.

Прочие:

Повышение уровня пролактина в плазме.

Галакторея.

Гинекомастия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

На фоне применения метопроламида могут возникать следующие побочные реакции:

Со стороны ЦНС:

- Повышенная возбудимость.
- Экстрапирамидные расстройства.
- Паркинсонизм.
- Головная боль.
- Головокружение.
- Сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- Суправентрикулярная тахикардия.
- Артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы:

- Сухость во рту.
- Запор.
- Диарея.

Со стороны эндокринной системы:

- Гинекомастия (при длительном применении препаратов у мужчин).
- Галакторея.
- Нарушения менструального цикла.

Со стороны системы кроветворения:

- Агранулоцитоз.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Во втором и третьем триместрах беременности препараты этой группы назначают только по жизненным показаниям. Больным с нарушениями функции почек антагонисты дофаминовых рецепторов назначаются в дозах, меньших, чем рекомендованные.

На фоне лечения препаратами этой группы запрещается употребление алкоголя.

В период лечения метоклопрамидом необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- ❖ При одновременном применении с антацидами, антисекреторными препаратами (в том числе с циметидином, натрия гидрокарбонатом) биодоступность домперидона снижается.
- ❖ При комбинации с антихолинергическими препаратами действие домперидона угнетается.
- ❖ При одновременном применении домперидона с азолами, макролидами, ингибиторами протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2, возможно повышение уровня домперидона в плазме крови.
- ❖ Нейролептики повышают риск возникновения экстрапирамидных расстройств под действием метоклопрамида. Метоклопрамид нельзя применять вместе с противопаркинсоническими препаратами.
- ❖ Антисекреторные препараты (H^2 -гистаминоблокаторы) и антациды снижают биодоступность домперидона, а М-холинолитики – уменьшают его влияние на эвакуаторную функцию желудка и перистальтику кишечника.
- ❖ При взаимодействии метоклопрамида с другими лекарственными средствами, могут наблюдаться следующие эффекты:
 - ❖ Снижение действия антихолинэстеразных средств.
 - ❖ Усиление всасывания антибиотиков (тетрациклина, ампициллина), парацетамола, леводопы, лития и алкоголя.
 - ❖ Снижение всасывания дигоксина и циметидина.
 - ❖ Снижение эффективности перголида, леводопы.
 - ❖ Увеличение биодоступности циклоспорина.
 - ❖ Повышение концентрации бромокриптина в крови.
 - ❖ Повышение риска развития гепатотоксичности при комбинации с гепатотоксичными средствами.
 - ❖ Снижение эффективности терапии блокаторами H^2 -гистаминовых рецепторов.
 - ❖ Потенцирование действия алкоголя и лекарственных средств, угнетающих ЦНС.
 - ❖ Усиление экстрапирамидных эффектов нейролептических препаратов.

ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, БЛОКИРУЮЩИЕ ДОФАМИНОВЫЕ И ХОЛИНОРЕЦПТОРЫ

Тиэтилперазин действует на хеморецепторную триггерную зону и на собственный центр рвоты, оказывая центральное противорвотное действие. Обладает адreno- и m-холиноблокирующим действием. Связывает дофаминовые рецепторы в нигростриатных путях, но, в отличие от нейролептиков, не имеет антипсихотических и каталептогенных свойств.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиэтилперазин после приёма внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме – через 2-4 ч. Объём распределения 2,7 л/кг. Препарат метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ около 12 ч. В неизменённом виде выводится примерно 3% дозы.



ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

При приёме тиэтилперазина могут возникнуть сухость во рту, головокружения, при длительном применении возможны экстрапирамидные расстройства, нарушение функций печени.

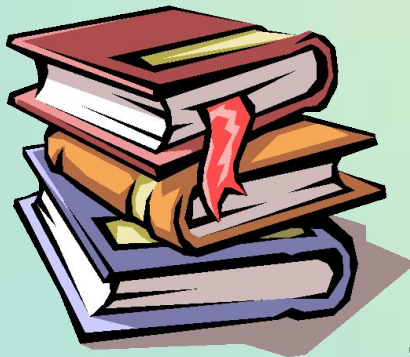
Препарат противопоказан детям до 15 лет, при депрессии, коматозных состояниях, остром приступе глаукомы, тяжёлой печёночной и почечной недостаточности, гиперчувствительности к препаратам фенотиазинового ряда.

Лекарственное взаимодействие

Тиэтилперазин потенцирует действие алкоголя, бензодиазепинов, наркотических анальгетиков и других препаратов, угнетающих функции ЦНС.

Медикамент	Цена	Действующие вещества
Драмина табл. 50 мг уп. 10 Ядран Галенский Лабораторий АО	141.00 р.	Дименгидрина I
Драмина табл. 50 мг уп. 5 Ядран Галенский Лабораторий АО	105.00 р.	Дименгидрина I
Зофран р-р д/ин. 2 мг/мл амп. 2 мл кор. 5 ГлаксоСмитКляйн	1614.10 р.	Ондансетрон
Зофран р-р д/ин. 2 мг/мл амп. 4 мл кор. 5 ГлаксоСмитКляйн	2588.31 р.	Ондансетрон
Зофран сироп 4 мг/5 мл фл. 50 мл [с мерн.ложкой] кор. 1 ГлаксоСмитКляйн	Нет в наличии	Ондансетрон
Китрил р-р д/ин. 1мг/мл амп. 3 мл уп. 5 Ф. Хоффманн- Ля Рош Лтд.	5490.00 р.	Гранисетрон
Китрил табл.п.о. 1 мг уп. 10 Ф. Хоффманн- Ля Рош Лтд.	4290.00 р.	Гранисетрон
Латран р-р д/ин. 0,2% амп. 2 мл [с нож.амп.] уп. 5 Фармзащита НПЦ	460.31 р.	Ондансетрон
Мотилак табл.п.о. 10 мг уп. 30 Верофарм	196.00 р.	Домперидон
Мотилиум сусп.орал. 1 мг/мл фл.св./защ. 100 мл пач.картон. 1 Янссен Фармацевтика Н.В.	411.00 р.	Домперидон
Мотилиум табл.д/рассас. 10 мг уп. 10 Янссен Фармацевтика Н.В.	315.00 р.	Домперидон
Мотилиум табл.д/рассас. 10 мг уп. 30 Янссен Фармацевтика Н.В.	448.00 р.	Домперидон
Мотилиум табл.п.о. 10 мг уп. 30 Янссен Фармацевтика Н.В.	Нет в наличии	Домперидон
Мяты перечной настойка фл. 25 мл Россия	17.00 р.	
Навобан капс. 5 мг уп. 5 Новартис Фарма АГ	Нет в наличии	Трописетрон
Торекан р-р д/ин. 6,5 мг/мл амп. 1 мл кор. 5 КРКА д.д.	Нет в наличии	Тиэтилперази Н
Церукал р-р д/ин. 10 мг амп. 2 мл уп. 10 АВД.фарма ГмбХ и Ко	259.57 р.	Метоклопрами Д

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ



1. [Белоусова Л.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – №1. – с. 20–24.](#)
2. [Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Белявцева Е.В., Задорова М.Г. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Фарматека. – 2009. – № 2. – с. 34–39.](#)
3. [Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей / М.: РГА, 2011. - 28 с.](#)
4. [Алексеева Е.В., Фоминых В.П., Тропская Н.С., Попова Т.С. Применение прокинетики домперидона у больных в раннем послеоперационном периоде // Хирургия. – №3. – С. 62–69. – 2010.](#)

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**