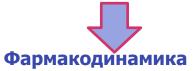
Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (часть 1)

к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО

Гацких Ирина Владимировна

г.Красноярск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ = БЕЗОПАСНОСТЬ



Фармакокинетика



Лекарственное взаимодействие

Алгоритм выбора схемы эрадикации HP Маастрихт -V:



- * пациенты, которые раньше принимали кларитромицин и/или метронидазол
- ** если висмут недоступен, можно использовать левофлоксацин, рифабутин и высоко-дозовую двойную (ИПП+амоксициллин) терапию.

Что нового в рекомендациях Маастрихт-V?

- Единой уникальной схемы АХТ не существует.
- Эффективность стандартной тройной терапии ставится под угрозу в результате возрастающей устойчивости бактерии к антибиотикам, особенно к макролидам.
- Повышен порог чувствительности к кларитромицину(до15%)
- Во многих регионах мира, в настоящее время не рекомендуется использовать эту стандартную терапию эмпирически.
- Для эмпирического выбора целесообразна квадротерапия на основе висмута, при этом ограничены применения квадротерапии без висмута.

Изменения в лечении инфекции *H.*



ьная конференция маастрихт V / Florence (Gut

Рабочая группа 1: Показания

H. pylori является инфекционным

заболеванием

Согласительная конференция Маастрихт V / Florence

<u>Положение 5</u>

Гастрит, вызванный *H. pylori*, это специфическое заболевание, вызывающее симптомы диспепсии у некоторых пациентов



Согласительная конференция

Маастрихт V / Флоренция
РАБОЧАЯ ГРУППА 1:Показания
Положение 8

Анализ на *H. pylori* необходимо проводить пациентам, получающим аспирин и НПВП, с язвенной болезнью в анамнезе.

Уровень доказательности: Умеренный Степень рекомендации: высокая

В клинической практике: Не забывайте лечить диспепсию у пациента

Malfertheiner P. c coaem. Gut 2017

Лечение инфекции *H. pylori* (2017)

Терапией первой линии для эрадикации инфекции Н. pylori служит стандартная тройная терапия в течение 14 дней, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе 2 раза/сут, кларитромицин (КЛА) 500 мг 2 раза/сут и амоксициллин (АМО) 1000 мг 2 раза/сут или метронидазол (МЕТ) 500 мг 2 раза/сут.

Почему комбинация КЛА+АМО+ОМЕ продолжает оставаться терапией I линии?

КЛАРИТРОМИЦИН

- H.pylori чувствительна к молекуле Кларитромицина сильнее, чем к другим a/6 (МПК90=0,03 при pH=6) 1
- Активен в отношении патогенов имеющих как вне, так и внутриклеточную¹ локализацию
- Создает высокие концентрации в слизистой оболочке желудка ¹ (месте обитания H.pylori)
- Самый кислотоустойчивый макролид¹
- Длительный постантибиотический эффект²
- Резистентность в РФ не превышает порога резистентности определенного МААСТРИХТ 15-20%³ -колеблется от 5,3% до 11,4 %.

© Sun Pharmaceutical Industries Limited. All Rights Reserved.

АМОКСИЦИЛЛИН

Имеет оптимальные показатели чувствительности к H.Pylori⁴

(МПК90=0,12 при рН=6)

низкая первичная резистентность ⁴

ОМЕПРАЗОЛ

- Быстро купирует болевой синдром⁵
- Обладает бактерицидным действием в отношении H.pylori⁶
- Ингибирует бактериальную уреазу⁷
- Повышает биодоступность кларитромицина⁸, способствуя проникновению его в СОЖ (с 55% до 70%) Понижая кислотность,
 - повышает чувствительность Н.Р.к тинидазолу, что делает его эффективным даже при наличии резистентных штамов.

1. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998 2.. Татоокі І. еt al Am J Med 2004; 117(9а):5s-11s 3. Козлов Р.С. с совет. Резистентность Str. pneumonia в России в 1999-2005 г. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2006, т.8, №1. 4. Фактары определяющие эффективность эрадикационной терапии Н. руіогі-ассоциированных заболеваний. О.А. Саблин Солзійит Медісит Гастроэнетрология №2 2011 5. Эффективность эрадикационной терапии Н. руіогі при применении Пилобакта АМ. Отчет о клинической апробации Пилобакта АМ, МЦ УД Президента РФ, 2007г. 6. Goldman el al. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 вр. 39(9):2078-83

Эффективный контроль кислотной продукции как важный компонент эрадикационной терапии H. pylori

Индивидуальные особенности рабепразола рассматриваются как возможность для повышения эффективности эрадикационной терапии H. pylori

Антихеликобактерная активность различных ИПП

Минимальная концентрация, подавляющая рост 50% бактерий:

Лансопразол -9,3 мкмоль/л,

Омепразол - 5,4 мкмоль/л

Рабепразол – 0,29 мкмоль/л

Tsuchiya M. et al, 1996

Антихеликобактерная активность ингибиторов протонной помпы

Рабепразол и его активный метаболит тиоэфир тормозят двигательную активность H. pylori, причем этот его эффект более чем в 64 раза превышает таковой омепразола

Tsuchiya M. et al, 2000

кларитромицин в рекомендациях Маастрихт 5







В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину, тройная терапия рекомендована в качестве эмпирической терапии первой линии.

Фромилид

ИПП – кларитромицин содержащая тройная терапия должна применяться, если уровень резистентности в регионе не более 15%.

Кларитромицин ЕДИНСТВЕННЫЙ ИЗ МАКРОЛИДОВ РАЗРУШАЕТ МАТРИКС БИОПЛНОК

КОНСЕРВВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т Ивашкин¹, И.В Маев², А.С. Трухманов¹, Е.К. Баранская¹, О.Б. Дронова³, О.В. Зайратъянп², Р.Г. Сайфутдинов⁴, А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹, С.С. Пирогов⁵, Ю.А. Кучерявый², О.А. Сторонова¹, Д.Н. Андреев² ¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медициский упиверситет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москов, Российская Федерация ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико стоматологический упиверситет им. А.Н. Евдокимова» Минздрава России, г. Москов, Российская Федерация за Оренбургский государственный медициский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация «Казанская государственный медициский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация «Казанская государственныя медицинская академия — филиал ФГБОУ ДНО «Российская Федерация в «Казанская государственным медицинская академия перерывного профессионального образоватия» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация в медерация за правиненный медицинский исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Маравае России. «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Винфарава России. «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Винфарава России.

Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

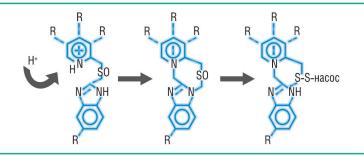
V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹., Ye.K. Baranskaya¹, O.B. Dronova³, O.V. Zayratyants², R.G. Sayfutdinov⁴, A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, S.S. Pirogov⁵, Yu.A. Kucheryavy², O.A. Storonova¹, D.N. Andreyev²

•ИПП
•АЛЬГИНАТЫ
•АНТАЦИДЫ
•АДСОРБЕНТЫ
•ПРОКИНЕТИКИ

(УДД 1, УУР A) (УДД 1, УУР A) (УДД 2, УУР B) (УДД 1, УУР A) (УДД 1, УУР A)

г. Москва, Российская Федерация

Механизм действия ИПП



Пролекарства (т.е. замещенные бензимидазолы) являются слабыми основаниями, в кислой среде азот способен связывать протон (H+).

Протонирование приводит к внутримолекулярной перестройке, образуется еще один цикл, в состав которого входит атом серы. Образовавшийся циклический сульфенамид является высокореакционным соединением, способным взаимодействовать с SH-группами протонного насоса.

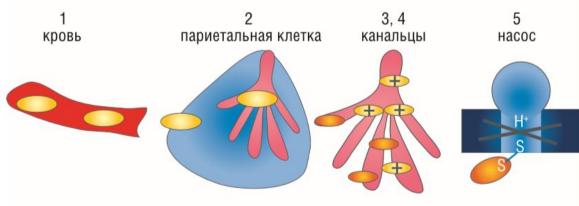
Необратимость ингибирования протонной помпы ИПП обеспечивается образованием ковалентной связи между SH-группой и атомом серы циклического сульфенамида. Ингибиторный эффект сохраняется достаточно долго- до тех пор, пока модифицированные молекулы насоса не будут удалены из мембраны и расщеплены под действием клеточных протеаз

(время полужизни молекулы насоса в мембране – около 40 часов), а вместо них в мембрану не будут встроены новые молекулы насоса.



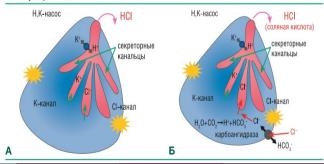
ФАРМАКОДИНАМИКА ИПП

Путь ИПП от просвета пищеварительного тракта до необратимой блокады протонной помпы, включает следующие этапы



- абсорбция из кишечника с проникновением в системный кровоток;
- 2. концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток;
- 3. связывание протона в кислой среде канальцев;
- 4. превращение из пролекарства в лекарство (активация ИПП под действием кислоты);
- 5. ковалентное связывание с SH-группами протонного насоса и его ингибирование.

Рис. 4. Транспортные системы париетальных клеток, участвующие в секреции HCI



ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Максимальная концентрация (Стах) – максимальная концентрация препарата в плазме крови, которая достигается после его всасывания.

зависит от баланса скорости абсорбции и скорости элиминации

- качество кишечнорастворимой оболочки лекарственной формы;
- активности ферментов-транспортеров, в частности Р-гликопротеина;
- метаболизирующих систем печени (все ингибиторы протонной помпы являются субстратами Р-гликопротеина, изоферментов цитохрома Р450 СҮР2С19 и СҮР3А4) ЭФФЕКТ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ ЧЕРЕЗ ПЕЧЕНЬ

Скорость абсорбции — это скорость поступления ЛС в системный кровоток из места введения (кроме внутривенного введения). С max/AUC

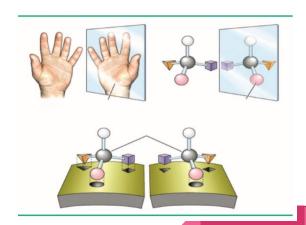
При пероральном приеме скорость абсорбции препарата зависит от:

- Различных внешних причин, приводящих к «удержанию» активного вещества в просвете пищеварительного тракта (совместный прием с обволакивающими средствами, адсорбентами и др.);
- Структурно-функционального состояния желудка, тонкой кишки и печени (абсорбция изменяется при резекции кишечника, изменении активности Р-гликопротеина транспортера ЛС, хронических энтеритах, циррозе печени и др.).

Доказательств превосходства моноизомеров перед рацематами не получено! — Вазличия

Эзопремазол H3COṡ=o 0=8 **S**-изомер R-изомер NH H₃CO OCH, Омепразол

Различия заключаются в скорости метаболизма этих соединений



Эффективность разных ИПП нельзя оценивать по биодоступности или по значению AUC.



Эти параметры были приняты в фармакологии первоначально для ЛС, эффект которых прямо зависел от их концентрации в плазме крови.

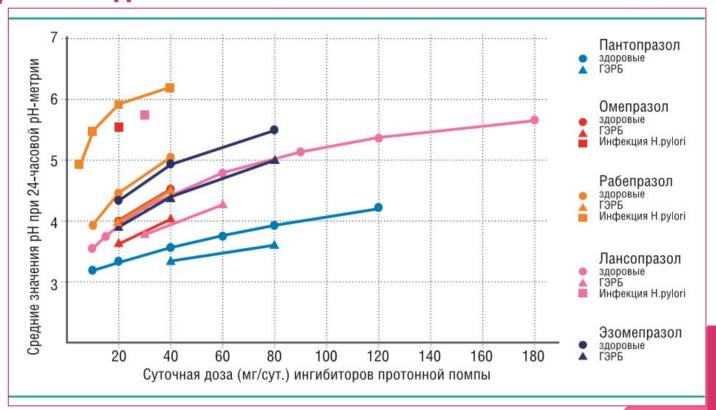
Для сравнения терапевтической эффективности ИПП – AUC не является правильным.

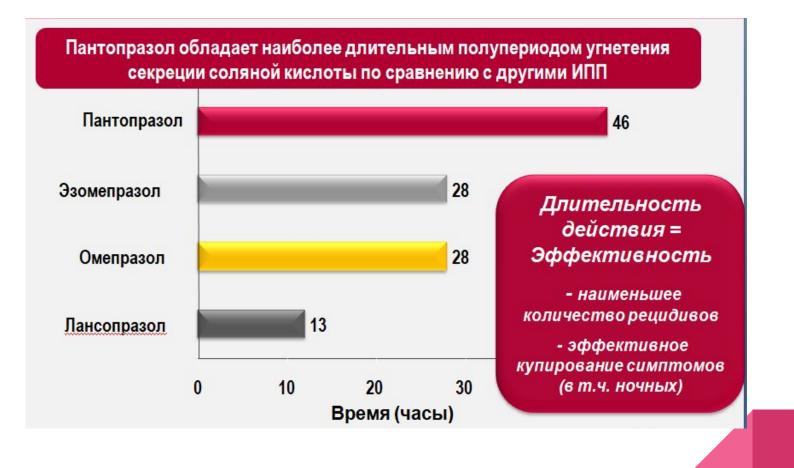
Скорость элиминации — скорость удаления препарата из системного кровотока путем его биотрансформации (метаболизма) в организме, и выведения.

На скорость элиминации препаратов также влияют:

- 1. Генетические и нозологически обусловленные факторы, определяющие функциональную активность метаболизирующих систем (генетически обусловленная скорость метаболизма по соответствующему изоферменту цитохрома Р450, цирроз печени и др.);
- 2. Совместное применение с препаратами, ингибирующими или активирующими метаболизирующие энзимы, конкурирующими за механизмы выведения, изменяющими печеночный или почечный кровоток;
- 3. Структурно-функциональное состояние органов выведения (хроническая почечная недостаточность).

Зависимость среднесуточных значений рН в желудке от суточной дозы ИПП





МЕТАБОЛИЗМ И ВЫВЕДЕНИЕ ИПП ИЗ ОРГАНИЗМА

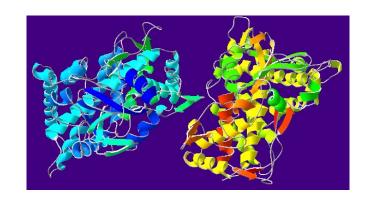
Метаболизм ингибиторов протонного насоса осуществляется в печени с использованием ферментов монооксигеназ, содержащих в качестве коферментов цитохромы Р450, главным образом, изоферментов семейства СҮР2С19 и СҮРЗА4.

Цитохром Р450

Цитохром Р450 (CYP450) – представляет комплекс белка с ковалентно связанным гемом (металлопротеином), обеспечивающим присоединение кислорода. С его участием происходит метаболизм многих лекарственных веществ: ИПП, антигистаминные препараты, безнодиазепины, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ретровирусной протеазы и др.

- ✓Все изоформы цитохрома Р450 объединены в семейства СҮР1, СҮР2, СҮР3.
- ✔Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E.
- ✓В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером.

Например, CYP2C19 — наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2».



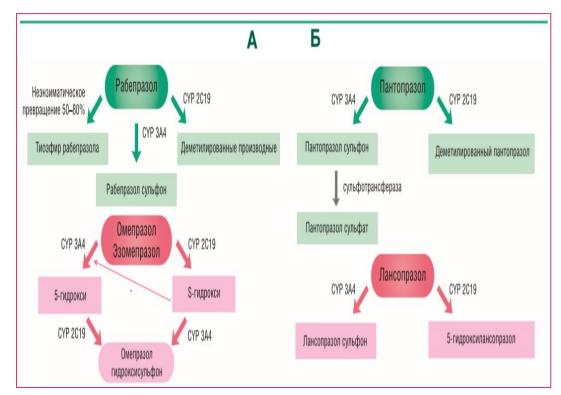
CYP2C19

Цитохром Р450 (CYP450) – существует около 250 различных видов, из них примерно 50 — в организме человека и *только шесть из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарственных средств.*

- ✓Значительно возросший в последнее время интерес гастроэнтерологов к изоформам цитохрома Р450 СУР2С19 и СУРЗА4 обусловлен их ролью в метаболизме ингибиторов протонной помпы
- ✓По выраженности угнетения функции CYP2C19
 Лансопразол>Омепразол>Эзомепразол>Рабепразол>Пантопразол
- ✔По силе влияния на СҮРЗА4
 Лансопразол >Омепразол>Эзомепразол>Рабепразол>Пантопразол

Из всех ИПП **пантопразол** обладает минимальной аффинностью к ферментам **CYP2C19, CYP3A4**, именно поэтому **пантопразол** является наиболее безопасным препаратом при необходимости проведения комбинированной терапии

МЕТАБОЛИЗМ ИПП



Пантопразол метаболизируется с помощью тех же изоферментов монооксигеназ с цитохромом P450, что и омепразол, то есть CYP2C19 и CYP3A4, однако образующиеся при этом продукты не подвергаются повторному окислению с участием этих цитохромов.

Деметилированный пантопразол может выводиться непосредственно.

Для пантопразола характерна крайне невысокая скорость метаболизма и низкое сродство к соответствующим цитохромам P-450, что приводит к существенному увеличению его AUC.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При приеме 8 и более препаратов – 100% риск взаимодействий

При применении 5-ти ЛП – риск достигает 50%

При применении 2-х ЛП риск лекарственных взаимодействий возникает в 5% случаев



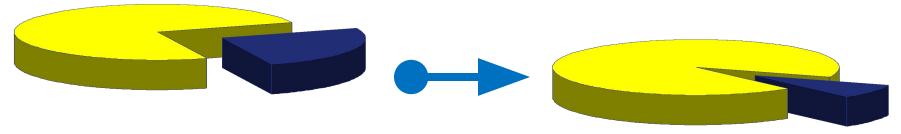
Проблема лекарственного взаимодействия

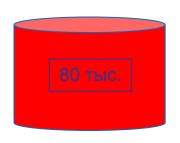
- ✓ Более одного лекарственного препарата принимает примерно 56 % пациентов в возрасте до 65 лет
- ✓ Более одного лекарственного препарата принимает примерно 73 % пациентов старше 65 лет.
- ✓ Прием двух лекарственных препаратов приводит к их взаимодействию у 6 % пациентов.
- ✓ Назначение 5 лекарственных препаратов повышает частоту лекарсвенных взаимодействий до 50%, 6 80% и 10 до 100%.

Потенциально опасные комбинации лекарственных средств

•25% назначаемых комбинацийпотенциально опасные

•При назначении потенциально- опасных комбинаций в 8% развиваются НЛР (нежелательные лекарственные реакции)





Из них 80 тыс. больных погибают по причине взаимодействия ЛС

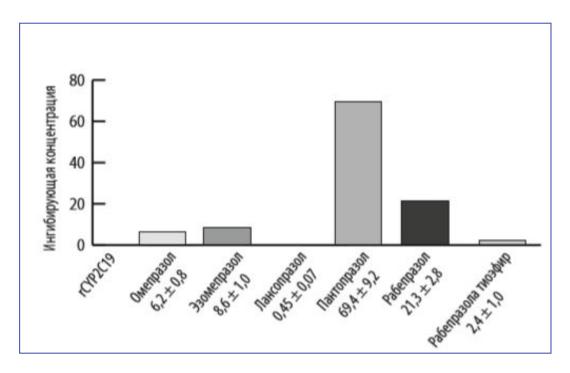
XVIII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств, 2017

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Известно, что метаболизм с помощью одних и тех же изоферментов цитохрома Р450 может приводить к лекарственному взаимодействию двух ЛС, поскольку они будут конкурировать между собой за активный центр соответствующей монооксигеназы (цитохрома Р-450).

- ВАРФАРИН
- СТАТИНЫ
- КЛОПИДОГРЕЛ

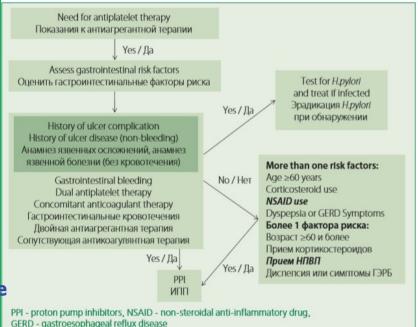
Так, установлено, что наибольший риск лекарственных взаимодействий имеется у омепразола, что обусловлено его высоким сродством к цитохрому CYP2C19 и 3A4B, а наименьший — у пантопразола.



Ингибирующая концентрация ингибиторов протонной помпы в отношении CYP2C19 (модель — микросомы печени человека и рекомбинантный CYP2C19)



Исходя из рекомендаций FDA пантопразол рекомендован при приеме клопидогрела поскольку не ингибирует цитохром P450 2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол), ингибируя цитохром P450 2C19, уменьшают положительные (дезагрегантные) эффекты клопидогрела, замедляя его переход из пролекарства в собственно активную субстанцию



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Антациды	?	?	Нет	Нет	Нет
Антипирин	?	Повыш.клиренс	Сниж. клиренс	Нет	?
Кофеин	?	Нет	?	Нет	?
Карбамазепин	?	?	Сниж. Клиренс	Нет	?
Оральные контрацептивы	?	?	?	Нет	?
Циклоспорин	?	?	?	Нет	?
Цинакалцет	?	?	?	Нет	?
Диазепам	Сниж. клиренс	Нет	Сниж. клиренс	Нет	Нет
Диклофенак	?	?	Нет	Нет	?
Дигоксин	?	?	абсорбцию	Нет	Абсорбцию
Этанол	?	Нет	Нет	Нет	?
Глибенкламид	?	?	?	Нет	?
Левотироксин	?	?	?	Нет	?
Метопролол	?	?	Нет	Нет	?
Напроксен	?	?	Нет	Нет	?
Нифедипин	?	?	абсорбцию Сниж. клиренс	Нет	?
Фенпрокумон	?	?	Сниж. клиренс	Нет	?
Фенитоин	Сниж. клиренс	Нет	Сниж. клиренс	Нет	Нет
Пироксикам	?	?	Нет	Нет	?
Такролимус	?	Сниж. клиренс	?	Нет	Нет
Теофиллин	?	?	Нет	Нет	Нет
Варфарин	Сниж. клиренс	нет	Сниж. клиренс	Нет	Нет

Монреальское определение и классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка сопровождается появлением беспокоящих пациента симптомов и/или развитием осложнений

Vakil N, van Zanden SV, Kahrilas P, et al.

The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-1920



Монреальская классификация ГЭРБ

Пищеводные синдромы

Внепищеводные синдромы

Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами

Синдромы, с повреждением пищевода (оспожнения)

Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается

- 1. Классический рефлюксный синдром
- 2. Синдром боли в грудной клетке
- 1. Рефлюкс- эзофагит
- 2. Стриктуры пищевода
- 3. Пищевод Барретта
- 4. Аденокарцинома

- 1. Кашель рефлюксной природы
- 2. Ларингит рефлюксной природы
- 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы
- 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы

- 1. Фарингит
- 2. Синуситы
- 3. Идиопатический фиброз легких
- 4. Рецидивирующий средний отит



КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель лечения — устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите — заживление эрозий и предупреждение осложнений.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т Ивашкин¹, И.В Маев², А.С. Трухманов¹, Е.К. Баранская¹, О.Б. Дронова³, О.В. Зайратъянп², Р.Г. Сайфутдинов⁴, А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹, С.С. Пирогов⁵, Ю.А. Кучерявый², О.А. Сторонова¹, Д.Н. Андреев² ¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медициский упиверситет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москов, Российская Федерация ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико стоматологический упиверситет им. А.Н. Евдокимова» Минздрава России, г. Москов, Российская Федерация за Оренбургский государственный медициский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация «Казанская государственный медициский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация «Казанская государственныя медицинская академия — филиал ФГБОУ ДНО «Российская Федерация в «Казанская государственным медицинская академия перерывного профессионального образоватия» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация в медерация за правиненный медицинский исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Маравае России. «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Винфарава России. «Нашиональный медицинский исследовательский онкологический институ Винфарава России.

Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹., Ye.K. Baranskaya¹, O.B. Dronova², O.V. Zayratyants², R.G. Sayfutdinov⁴, A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, S.S. Pirogov⁵, Yu.A. Kucheryavy², O.A. Storonova¹, D.N. Andreyev²

•ИПП
•АЛЬГИНАТЫ
•АНТАЦИДЫ
•АДСОРБЕНТЫ
•ПРОКИНЕТИКИ

(УДД 1, УУР A) (УДД 1, УУР A) (УДД 2, УУР B) (УДД 1, УУР A) (УДД 1, УУР A)

г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ДОКТОР ДОЛЖЕН УЧИТЫВАТЬ:

- Клинический статус и возраст больного;
- Сопутствующую терапию;
- Стабильности эффекта ИПП.

ПРОКИНЕТИКИ

способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, улучшая пищеводный клиренс путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта.

Итоприда гидрохлорид (50 мг 3 раза в день до еды)

ФАРМАКОДИНАМИКА

Двойной механизм действия:

- Антагонитс D2- дофаминовых рецепторов тригеррной зоны продолговатого мозга
- Ингибирование ацетилхолинэстеразы

Противорвотный эффект

Увеличение концентрации АХ

Усиление моторики желудка
Увеличение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС)
Ускорение процесса опорожнения желудка и улучшение гастродуоденальной координации

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание - быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Относительная биодоступность его составляет 60%, что связано с метаболизмом при первом прохождении через печень. Пища не оказывает влияния на биодоступность.

Распределение. Связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) на 96%.

Метаболизм. Итоприд подвергается активной биотрансформации в печени. Метаболизируется под действием флавинзависимой монооксигеназы (FMO3). Количество и эффективность изоферментов FMO3 у человека может отличаться в зависимости от генетического полиморфизма.

Выведение. выводятся в основном с мочой. $T_{1/2}$ (период полувыведения) около 6 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Итоприд метаболизируется под действием флавинзависимой монооксигеназы **FMO3**, а не изоферментов системы цитохрома **P450**

Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой

Антихолинергические средства могут ослабить эффект итоприда.

АДСОРБЕНТЫ (диоктаэдрический смектит) (удд 1, уур А)

оказывают комплексное действие: во-первых, нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока,

во-вторых, адсорбирующий эффект - связывая компоненты содержимого ДПК (желчные кислоты, лизолецитин) и пепсин.

ВХОДИТ В ЖНВЛП 2019г ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ГЭРБ (2017г).

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия Смекты^{1,2,3}

Адсорбция

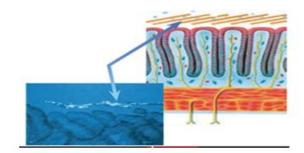
- Высокая связывающая способность (связывает бактерии и их токсины, вирусы, желчные кислоты, соляную кислоту³)
- Высокая сорбционная

емкость токомны бактерий колота Непереваренные узаводы

- Guarino A et al., Exp Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 433-440.
- Grim RE. Applied clay mineralogy. McGraw-Hill, London, 1968: 51-55.
- 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Смекта®

Цитомукопротекция

- Способствует восстановлению слизистой кишечника
- •Улучшает качество слизи
- Ускоряет восстановление слизистой оболочки кишечника



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не абсорбируется, выводится в неизмененном виде.

Лекарственное взаимодействие

Препарат может уменьшать скорость и степень всасывания одновременно принимаемых ЛС.

Не рекомендуется принимать препарат <u>Смекта</u>® одновременно с другими ЛС.

Побочные эффекты

Часто: запор (при длительном применении, больших доз)

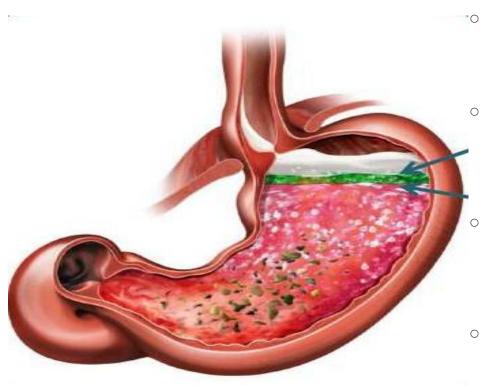
Нечасто: метеоризм, рвота.

АЛЬГИНАТЫ

(УДД 1, УУР А)

- уменьшение «кислотного кармана» и нейтрализация НСL в области пищеводно-желудочного перехода формирование механический барьер-плот, препятствующий забросу содержимого желудка в пищевод
- защитный барьер на поверхности желудочного содержимого
- цитопротективное и сорбционное действие

Физический механизм действия Гевискона



В кислой среде желудка альгиновые кислоты преципитируются, в результате чего в течение нескольких минут образуется невсасывающийся альгинатный гель.

При взаимодействии бикарбоната натрия с соляной кислотой образуется углекислый газ, за счет которого «альгинатный плот» (рафт) плавает на поверхности содержимого желудка

Рафт в качестве подвижного нейтрального наполнителя избирательно входит в пищевод до или вместо содержимого желудка во время эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса.

Структура рафта может оставаться в желудке до 4 часов, при условии приема препарата через 30 минут после еды.

Лекарственное взаимодействие

между приемом препарата Гевискон[®] и других препаратов должно пройти не менее 2 ч, особенно при одновременном приеме

блокаторами Н₂-гистаминовых рецепторов, антибиотиками из группы тетрациклина, дигоксином, фторхинолоном, солями железа, кетоконазолом. нейролептиками, левотироксином натрия, тиреоидными гормонами, пеницилламином, бета-адреноблокаторами (атенолол, метопролол, пропранолол), ГКС, хлорохином,

бисфосфонатами и эстрамустином

10 мл 3-4 раза в день через 30-40 мин после еды и 1 раз на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, а затем — в режиме «по требованию»



(УДД 1, УУР А)

алюминия фосфат 2,08 г — гель для приема внутрь алюминия гидроксид 3,5 г + магния гидроксид 4,0 г в виде суспензии; алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг, а также кальция карбонат 680 мг и магния гидроксикарбонат 80 мг в виде таблеток применяют для устранения умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни (УДД 1, УУР A).

ФАРМАКОДИНАМИКА КОМБИНИРОВАННЫХ АНТАЦИДОВ

- оказывают цитопротективное действие за счет активации синтеза простагландинов, которые в свою очередь стимулируют секрецию бикарбонатов,
- увеличение муцинообразования;
- улучшают микроциркуляцию;

Невсасывающиеся антациды

- препараты, содержащие магния и алюминия гидрооксиды
- препараты, содержащие алюминия фосфат

преимущества

- длительного действия (2,5 3 часа)
- не вызывают феномена «рикошета»
- не нарушают кислотно- щелочного и водноэлектролитного баланса
- обладают дополнительными полезными эффектами:
- ✓ адсорбируют пепсин, уменьшая агрессивность желудочного сока
- ✓ связывают лизолецитин и желчные кислоты (агрессивные компоненты)
- ✓ обладают адсорбирующим, обволакивающим, цитопротективным действием

недостатки

- Эффект развивается медленнее (9- 30 мин)*
 - * Скорость наступления эффекта обусловлена лекарственной формой: суспензии действуют быстрее



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

```
Запор — алюминийсодержащие антациды (угнетение моторики кишечника) при длительном приеме (высокие дозы); 
Диарея — магний содержащие антациды;
```

Нарушение минерального и костного обмена, развитие нефро и энцефалопатии;

Гипофосфатемия (из-за нарушения всасывания фосфатов в тонкой кишке), проявляющаяся недомоганием и мышечной слабостью.

Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеомаляцией и остепорозом

АЛЬГИНАТЫ/ АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

не входят в ЖНВЛП 2019г. (внесение в формуляр мед.организации протокол ФК)



входят в клинические рекомендации ГЭРБ, 2017г.



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 23 октября 2017 г. № 2323-р MOCKBA

1. Утвердить:

перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год согласно приложению № 1;

перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, согласно приложению № 2;

	Нормативная документация	Nº n/n		Номер НД	Год	№ изм	Наименование	
		1	НД 42-569	6-96	1996		ФОСФАЛЮГЕЛЬ. ГЕЛЬ	
		2	НД 42-569	6-96	1996		ФОСФАЛЮГЕЛЬ. ГЕЛЬ	
		3	НД 42-569	6-00	2000		ФОСФАЛЮГЕЛЬ	
		4	НД 42-569	6-00	2000	1	ФОСФАЛЮГЕЛЬ	
		5	НД 42-5696-05		2005	1	ФОСФАЛЮГЕЛЬ	
		6	НД 42-569	6-05	2005	2	ФОСФАЛЮГЕЛЬ	
		7	НД 42-569	6-05 изменение	2009	1	ФОСФАЛЮГЕЛЬ	
8		8	НД 42-5696-05 изменение		2010	2	Фосфалюгель	
		9			2011		Фосфалюгель	
		10	0 П N012655/01-070911		2011		Фосфалюгель	
		11	П N012655/01-070911		2011		Фосфалюгель	
		12	Π N012655	/01-070911	2011		Фосфалюгель	
		13	П N012655	/01-070911	2011		Фосфалюгель	
		14	Π N012655	/01-070911	2014	1	Фосфалюгель	
		15	П N012655	/01-070911	2015	2	Фосфалюгель	
		16	П N012655	/01-191018	2018		Фосфалюгель	
9	Фармако-терапевтическая	Фармако-терапевтическая группа						
	группа	антацидное средство						
10	Анатомо-терапевтическая химическая классификация	Kog ATX ATX						
		~	10.72	~				
1	Фармацевтическая субстанция							
		Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП						Нет
	Особые отметки	Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих						
		контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными						Нет
2		договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года						
		Референтный						Да

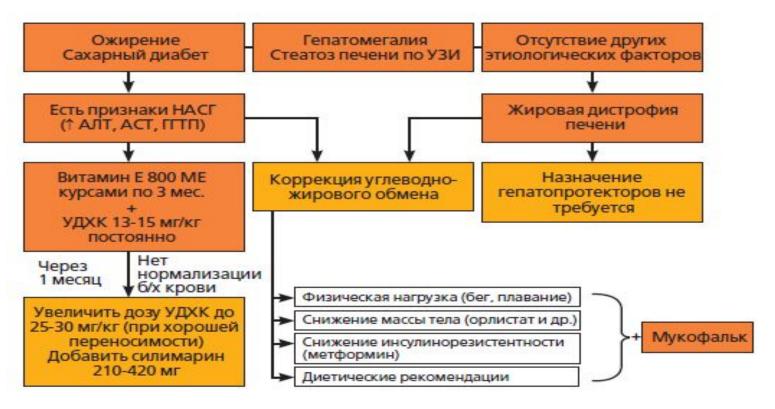
Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (часть 2)

к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО

Гацких Ирина Владимировна

г.Красноярск

Эмпирический алгоритм действий при неалкогольной жировой болезни печени



- Минимально рекомендованная суточная доза пищевых волокон составляет не менее 30 г в сутки, что соответствует
- 400 г овощей и фруктов
- При этом большинство людей потребляет ежедневно всего около 15 г пищевых волокон

4.3.2.4. Пищевые волокна

Употребление в пищу пищевых волокон снижает риск ССЗ. Однако механизм такого действия пищевых волокон полностью не установлен. Известно, что употребление большого количества пищевых волокон снижает постпрандиальную гликемию после мучной пищи, богатой углеводами, и уровни общего ХС и ХС-ЛПНП [295]. Важнейшие источники пищевых волокон — цельно зерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи. Согласно рекомендациям AIM (American Institute of Medicine) употребление 3,4 г/мДж эквивалентно употреблению ~30—45 г/день пищевых волокон для взрослых [296]. Такое количество потребления пищевых волокон можно считать оптимальным с целью профилактики.



Мукофальк – двойной вклад в соблюдение диеты

До 150 мл СВЯЗАННОЙ воды с каждым приемом пищи

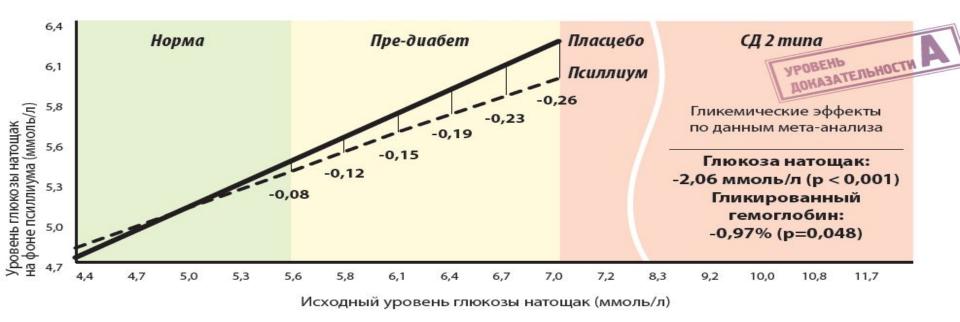




Закрывает 1/3 суточной потребности в пищевых волокнах МУКОФАЛЬК 15 г. (3 пакетика) 10 г псиллиума 1 ккал и 450 мл воды

ПОЛНОЦЕННА
Я ДИЕТА
ГОРАЗДО
ЛУЧШЕ
ПЕРЕНОСИТС
Я

Псиллиум улучшает углеводный обмен при СД 2 типа, предиабете и не оказывают существенного влияния у лиц с эугликемией



Мукофальк в 2 раза повышает эффективность снижения массы тела диеты и физических нагрузок у пациентов с НАСГ



Включение Мукофалька в комплекс мер по снижению массы тела (гипокалорийная диета, физ. нагрузка) позволило повысить эффективность лечения в 2 раза; Напротив, включение в схему терапии лактулозы не дало никакого дополнительного эффекта, несмотря на ее пребиотическое действие

Псилиум в лечении гиперхолестеринемии: международные рекомендации





С 1998 года рекомендован FDA и Американской кардиологической ассоциацией в качестве компонента диетической терапии у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринимией;



Европейское медицинское агентство утвердило данные рекомендации в 2003 году.

Изменения в инструкции препарата Мукофальк от 20 апреля 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕЛЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МУКОФАЛЬК (Mucofalk[®]) минядрав россии from NO14176/01—2004 17 согласовано

Регистрационный номер: П N014176/01 от 14.07.2008

Торговое наименование: Мукофальк

Международное непатентованное или группировочное наименование: Подорожника овального семян оболочка

Лекарственная форма: Гранулы апельсиновые для приготовления суспензии для приёма внутрь

COCTAB

5 г гранул (1 пакетик или 1 мерная ложка) содержит:

Действующее вещество: Порошок оболочек семян подорожника овального (Plantago ovata Forssk.) - 3,25 г

(Frantago Ovata Folssa.) - 3,25 г. В Вспомогательные вещества: сахароза 0,4795 г., кислота лимонная 0,4350 г., декстрин 0,2940 г., натрия альгинат 0,2515 г., натрия цитрат 0,2250 г., натрия хлорид 0,0150 г., натрия сахаринат 0,0100 г., ароматизатор апельсиновый 0,0400 г.

5 г гранул содержит количество усвояемых углеводов, соответствующих 0.064 хлебных единиц.

ОПИСАНИЕ

Гранулы светло-коричневого цвета с включениями из коричневых частичек кожуры и примыкающих клеток оболочки высушенных семян подорожника овального (Plantago ovata Forssk.).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Слабительное средство растительного происхождения Код ATX: A06AC01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Активный ингредиент оболочек семян подорожника состоит из эписперма и прилегающих к нему слоев высушенных зрелых семян подорожника овального *Plantago ovata F*orssk. (*Plantago ispaghula* Roxb.). Оболочки

Обновления включают:

- □ новое показание кприменению –гиперхолестеринемия
- □ улучшена стабильность препарата – увеличен срок годности Мукофалька в пакетиках до 5 лет

вое показание: вспомогательное средство к диете при гиперхолестеринемии

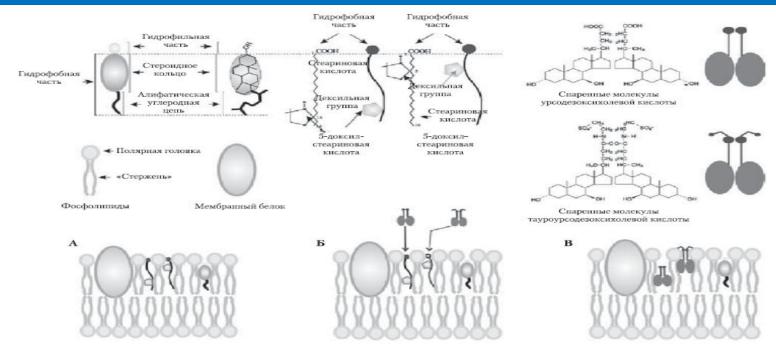
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Запор, анальные трещины, геморрой, послеоперационный период при вмешательствах в аноректальной области (в целях создания более мягкой консистенции стула), функциональная диарея, синдром раздраженного кишечника, как вспомогательное средство к диете при гиперхолестеринемии.

Дополнен раздел фармакологические свойства:

При гиперхолестеринемии от легкой до умеренной степени отмечалось снижение холестерина ЛПНП примерно на 7 %. Исследования влияния оболочек семян подорожника на частоту сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность не проводились.

УДХК встраивается в мембрану гепатоцита и стабилизирует ее



Данный механизм обеспечивает эффективность УДХК при синдромах ЦИТОЛИЗА и ХОЛЕСТАЗА

Knas M. et al. Ursodeoxycholic acid – panacea for liver diseases? // E&C Hepatology.— 2006.— 2 (3).— P. 12—19.

Метабиотики включены в клинические рекомендации РГА лечения НАЖБП в схеме с гепатопротекторами



Клинические эффекты УДХК при заболеваниях печени



Долгосрочные клинические эффекты (при длительном применении)

Замедление прогрессирования заболевания

Существенное увеличение продолжительности жизни

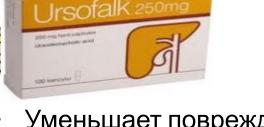
Улучшение субъективного статуса

Улучшение качества жизни

Урсофальк – комплексное действие на печень и желчные пути при MC

• Предотвращает формирование конкрементов в желчном пузыре, в т. ч. при интенсивной потере массы тела

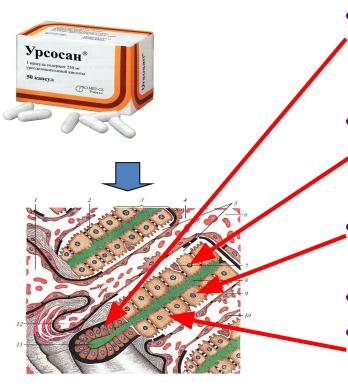
Снижает уровень холестерина в желчи (уменьшается литогенность) и в крови



Уменьшает повреждение печени при стеатогепатите и лекарственном поражении (в т. ч. статинами)

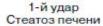
 В высоких дозах способствует снижению инсулинорезистентности

УДХК - фармакологические эффекты



- Защита клеток ЖВП (холангиоцитов) от токсического действия ЖК
- Защита клеток печени
 - (гепатоцитов) от токсического действия ЖК
 - Стимуляция печеночной секреции
- Торможение фиброза
 - Иммуномодулирующие, противовоспалительное действие

Комбинированная терапия НАСГ – комплексное воздействие на патогенез заболевания



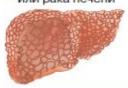


2-й удар Стеатогепатит



Через 5–10 лет

Риск развития цирроза или рака печени



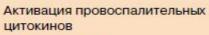
Гиперинсулинемия

Сахарный диабет II типа

Ожирение

Нарушение микрофлоры кишечника

Поступление ЭНДОТОКСИНОВ из кишечника в печень



Усиление ПОЛ

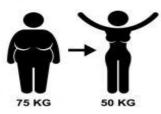
Повреждение митохондрий

Сохранение прежнего образа жизни Отсутствие лечения





Когда применять Урсофальк при метаболическом синдроме?



планируются мероприятия по быстрому интенсивному снижению массы тела для профилактики ЖКБ



при УЗИ выявлено неоднородное содержимое желчного пузыря или увеличение / поражение печени



в биохимическом анализе крови выявлено повышение АЛТ / АСТ / ЩФ / билирубина



на фоне приема препаратов отмечается

Эссенциальные фосфолипиды

Гепатопротективное действие - непосредственного встраивания в фосфолипидную структуру поврежденных мембран печеночных клеток

Основные свойства:

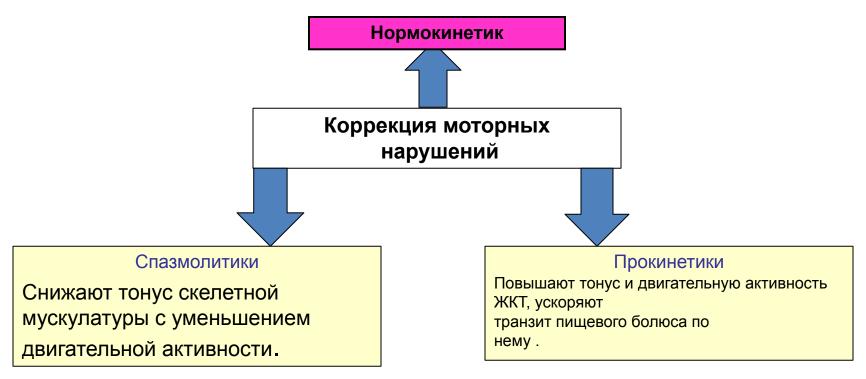
- восстановление структуры мембран;
- опосредованное антитоксическое действие
- антифибротическое действие

• Показания: НАЖБП, алкогольный стеатоз печени и неалкогольной гепатопатии в рамках метаболического синдрома, гепатит С (жировая дистрофия)

Эссенциале[®] Н

Эссенциале

Коррекция моторных нарушений ЖКТ



Подходы к коррекции моторных нарушений однотипны как для первичных, так и для вторичных нарушений моторики ЖКТ!

Релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ

Воздействующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные) холинолитики

Возможности длительного применения Мхолинолитиков и дротоверина ограничены их неселективностью и риском нежелательных явлений в первую очередь снижением тонуса гладкой мускулатуры.

> Воздействующие на гладкомышечные клетки (миотропные)

«Быстрые» неселективные спазмолитики применяются короткими курсами на первом этапе (не более 7 дней) – при сильном болевом синдроме!

Неселективные:

-блокаторы М-холинорецепторов (атропин, беладонна, апрофен, платифиллин)

Селективный Блокатор М –холинорецепторов Гиосцина бутилбромид (бускопан)

Неселективные:

-ингибиторы фосфодиэстеразы (дротаверин, папаверин, альверин, бенциклан(галидор)

Селективные:

-блокаторы натриевых каналов: мебеверин(дюспаталин), -блокаторы кальциевых каналов: пинаверия бромид (дицетел)

VALENTA

Тримедат[®] – доказанная эффективность при Синдроме раздраженного кишечника (СРК)

Степень доказательности - 1a¹, уровень рекомендаций A^{2,3}

Тримедат – препарат тримебутина, который обладает доказанной эффективностью при болях в животе⁴, запоре⁵ и диарее⁶ при СРК, улучшает общее клиническое состояние⁷ и обладает хорошим профилем безопасности⁸.

7 Luttecke et al. A trial of trimebutine in spastic colon. Journal of International Medical Research. 1978; 6: 86 -88.

¹ Levels of Evidence. Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009.

² Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1420н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)".

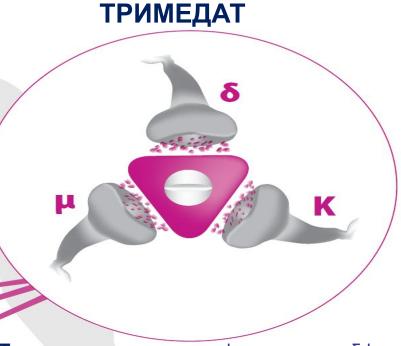
³ Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 774н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)".

⁴ Ruepert et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane Collaboration The Cochrane Library 2013, Issue 3

⁵ Schang et al. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. Dis Colon Rectum. 1993 Apr;36(4):330-6.

⁶ Zhong et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. Zhonghua N Za Zhi. 2007 Nov:46(11):899-902.

Гримедат не проникает через гематоэнцефалический барьер(ГЭБ), а вне ГЭБ энкефалические рецепторы находятся в окончаниях афферентных нейронов, мезентериальных сплетениях кишечника, нервных ганглиях, в энтеральной нервной системе, непосредственно на гладких мышцах Энкефалинергическая – опиатная система расположена на всем протяжеии ЖКТ УНИВЕРСАЛЬНО ДЕЙСТВУЕТ НА ВСЕ 3 ТИПА



Тримедат — агонист периферических μ,δ,k - опиатных рецепторов. оказывает модулирующее влияние на моторную функцию ЖКТ, которое проявляется в его нормализующих эффектах как на гипо-, так и на гиперкинетические нарушения моторики на всех уровнях ЖКТ.

Фармакологическое действие

Контроль боли

снижение висцеральной гиперчувствительности за счет воздействия на каппа-энкефалические рецепторы¹, местного анестетического действия²

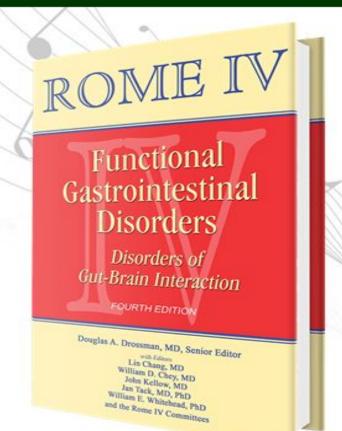
Контроль спазма **Контроль моторики**

Спазмолитическое действие вследствие блокады Na⁺ каналов², блокады Ca²⁺ каналов³ клеток гладких мышц ЖКТ

Запуск физиологического ритма кишечника^{5,6} транслируемый клетками Кахаля⁷ после активации энтеральной нервной

Тримебутин в рекомендациях





Тримебутин рекомендован при консервативном лечении для снижения базального давления в Сфинктера Одди

Medical therapy. Because of the risks and uncertainties involved in invasive approaches, it is important to explore conservative management initially. Nifedipine, phosphodiesterase type-5 inhibitors, trimebutine, hyoscine butylbromide, octreotide, and nitric oxide have been shown to reduce basal sphincter pressures in SOD and asymptomatic volunteers during acute manometry. 67,68

Тримебутин в рекомендациях



Желчнокаменная болезнь (2016)

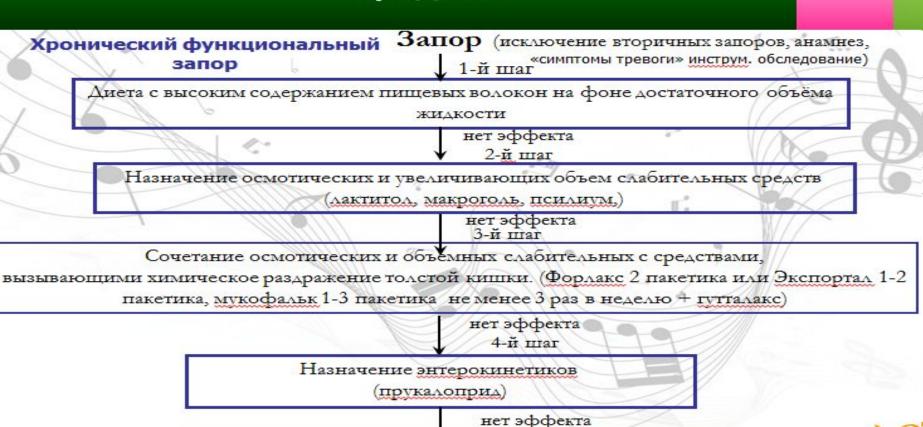
Функциональная диспепсия (2016)

Синдром раздраженного кишечника (2016)

Абдоминальная боль (2015)

Тримебутин включен в раздел функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди Римских критериев IV

Рациональное применение слабительных средств



Рефрактерный запор (специальные исследования)

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СРК

(Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных СРК / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии; 2-2014)

Препараты для купирования боли в животе

> Гиосцина бутилбромид (I A) 10 мг по 1-2 таб. 3-5 раз/сутки

Мебеверин (I A) 200 мг по 1 таб 2 раза в сутки

Пинаверия бромид (I A) 50 мг, 100 мг; по 1-2 таб 2 разав сутки

Альверин/Симетикон (I A) по 1 капсуле 2-3 раза в сутки

Тримебутин (тримедат) (I-II B)по 200 мг х 3 раза в сутки Препараты для купирования диареи

> Лоперамида гидрохлорид (II A-C) 2 мг. при острой диарее первая доза-4 мг, затем - по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хр. диарее (2-12 мг/сут).

Диосмектит (II B) 3 г. 3-6 пакетиков в сутки

Рифаксимин (I B) 1200 мг разделенные в 3 приема.

Пробиотики (II B) по 1-3 капсуле в день во время еды Препараты для борьбы с запорами

Слабительные, увеличивающие объем каловых масс (II В) Псиллиум 850мг, 2-3 капсулы 3 раза в день. обильно запивая

раза в день, обильно запивая жидкостью

Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза - (I A-B) Экспортал (лактитол)

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил) (II В) Доза 5 мг. по 1-3 таб однократно в сутки вечером*

Применение психотропных препаратов воздействие на механизмы восприятия боли при СРК

- Трициклические антидепрессанты (I В)
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (I В)

Стартовая терапия проводится малыми дозами 10 мг для всех видов антидепрессантов. При отсутствии эффекта не ранее чем через 2 недели от начала лечения возможно увеличение дозы на 10 мг в 2 недели. Консультация для решения вопроса об эффективности терапии проводится каждые 6 месяцев

Нейролептики

Алимемазин (Тералиджен 5мг)

- При функциональных заболеваниях ЖКТ часто наблюдаются тревога, депрессия, соматизация
- Психотропные препараты оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику
- Психотропные препараты воздействуют на модуляцию болей в ЦНС.

Подбирается с участием психотерапевта!



Спасибо за внимание