

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКИНЕТИКОВ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ И ГЭРБ

¹К. м. н. и.о. доцента Джакипбекова З. К.

¹Преподаватель Мусахова М. О.,

²К. м. н. Рсадиева Ж. М.

Республика Казахстан, г. Шымкент,

¹Международный Казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави. Шымкентский медицинский университет. Кафедра терапии.

²Клиника МКТУ имени Х.А. Ясави. Заведующая гастроэнтерологическим отделением

Abstract: *Itopride hydrochloride (Ganaton) is the effective and bezopasnyuprokinetik, opens up new possibilities of full pathogenetic therapy of functional dyspepsia, including the correction of motor disorders of the esophagus, stomach and duodenum 12, the restoration of their normal myoelectric activity and the mutual coordination.*

Ganaton (from "gastric natural tone" - the restoring normal tone of a stomach), effective prokinetik, strengthens a propulsive motility of a stomach and accelerates its depletion, renders anantivomitiv effect.

Актуальность: Фактически нет ни одного заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при котором не было бы тех или иных нарушений моторно-эвакуаторной функции пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Точная диагностика нарушений моторики, а также возможности ее терапевтической коррекции в клинической практике являются чрезвычайно актуальной проблемой.

Под функциональной диспепсией понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют 2 основных клинических варианта функциональной диспепсии: синдром боли в эпигастрии (прежнее название – язвенноподобный вариант) и постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название - дискинетический вариант). У разных больных функциональной диспепсией

в качестве ведущих звеньев патогенеза могут выступать различные факторы. Так, у многих пациентов с болевым (язвенноподобным) вариантом заболевания основным фактором, вызывающим боли в эпигастрии, следует считать гиперсекрецию соляной кислоты. При дискинетическом варианте таким фактором могут служить изменения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, а также висцеральной чувствительности. Выделение ведущего патогенетического звена у каждого больного функциональной диспепсией является очень важным, поскольку оно определяет и основное направление последующего лечения. Говоря о необходимости проведения дифференциального диагноза между функциональной диспепсией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), необходимо помнить и о частом сочетании между собой этих двух заболеваний. В последних Римских критериях III было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза функциональной диспепсии, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

Ниже представлены основные заболевания, входящие в группу органической диспепсии, которые необходимо исключать при постановке диагноза функциональной диспепсии.

Эндогенные заболевания. Частые: ГЭРБ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
Менее частые: заболевания желчевыводящих путей и хронический панкреатит.

Редкие: злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки
другие инфильтративные поражения желудка, синдром мальабсорбции, сосудистые мальформации

Из 100% больных с НР-ассоциированным хроническим гастритом на фоне атрофических изменений развивается :

- 10% - дисплазия эпителия;
- 1-2% - рак желудка.

НР повышает риск развития рака желудка кишечного типа (некардиального) в 4-6 раз и 60-90% всех случаев рака желудка.

В настоящее время хорошо изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка, развивающихся при ее колонизации НР (т.н. «Каскад Соггеа»). У больных, инфицированных НР, возникает хронический поверхностный гастрит. В дальнейшем у этих пациентов постепенно (с частотой 1-3% ежегодно) начинают прогрессировать атрофические изменения, сопровождающиеся кишечной метаплазией и приводящие в конечном итоге к развитию дисплазии эпителия - предракового состояния, способствующего развитию аденокарциномы кишечного типа.

В соответствии с рекомендациями указанного согласительного совещания схемой эрадикации 1-й линии остается комбинация, включающая в себя блокаторы протонной помпы (в удвоенных дозах), кларитромицин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки).

Схема квадротерапии, являющаяся схемой 2-й линии, предполагает назначение (также в течение 10-14 дней) комбинации, включающей в себя блокаторы протонной помпы (в удвоенных дозах), тетрациклин (в дозе 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазол (по 0,5 г 2 раза в сутки) и препараты висмута (например, висмута трикалиядицитрат в дозе 0,24 г 2 раза в сутки). Однако следует иметь в виду, что даже самые эффективные на сегодняшний день ИПП не влияют на первопричину болезни - нарушенную функцию запирающего механизма кардии, моторику желудка и 12-перстной кишки, не устраняют некоторые симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики пищевода и желудка, гиперчувствительностью желудка к растяжению, поэтому после прекращения их приема у большей части больных сравнительно быстро возникает рецидив заболевания. В подобных случаях при лечении больных функциональной диспепсией и ГЭРБ дополнительно показано использование прокинетиков.

Известный специалист в области лечения функциональной диспепсии G.Holtmann составил сводную таблицу, в которой представил сравнительную характеристику фармакологических свойств различных прокинетиков (табл. 1) (19).

Прокинетиками из группы агонистов 5-HT₄-рецепторов, способствующие освобождению ацетилхолина за счет активации определенного подтипа серотониновых рецепторов (5-HT₄-рецепторов), локализованных в нейронных сплетениях мышечной оболочки желудка и

кишечника, цизаприд и тегасерод, первоначально продемонстрировавшие хороший эффект при лечении функциональной диспепсии, в настоящее время отозваны с фармацевтического рынка из-за выявленного при их применении повышенного риска возникновения серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков

	Итоприда гидрохлорид	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид	Домперидон
Прокинетическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Отсутствует	Отсутствует	Выраженное	Умеренное
Удлинение интервала Q-T	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает	Не вызывает	Не вызывает
Механизм действия	D2-антагонист, и ингибитор АЦХ	5-HT4-агонист	5-HT4-агонист	D2-антагонист 5-HT4-агонист	D2-антагонист
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Редко	Часто	Редко

В настоящее время в качестве прокинетиков применяются антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и новый прокинетический препарат с комбинированным механизмом действия - итоприда гидрохлорид - Ганатон (от "gastric natural tone" - восстанавливающий нормальный тонус желудка), является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D2-допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны. Результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности применения итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии свидетельствовали о том, что через 8 недель лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57%, 59% и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно, в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки), что достоверно превышало эффект плацебо (41%).

По-видимому, с учетом особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата Ганатон возможно его применение у больных ГЭРБ в режиме длительной противорецидивной терапии и в комбинации с ИПП, и в режиме монотерапии. При этом не исключена коррекция стандартных доз обеих составляющих в сторону уменьшения.

Цель исследования: определение эффективности прокинетиков ганатона и мозакса в лечении функциональной диспепсии и ГЭРБ.

Материалы и методы: Нами были обследованы 2 группы пациентов с диагнозом – функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. 1-ая группа: 14 пациентов (7 мужчин, 11 женщин; возраст: от 20 до 63 лет. Группа пациентов была разнообразна по длительности заболевания (варьировала от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем - $2,0 \pm 0,3$ года) и степени выраженности основных симптомов функциональной диспепсии и ГЭРБ. Предшествующая терапия включала общие рекомендации по режиму и питанию, а также медикаментозную коррекцию - терапии ИПП (курсами или по требованию). Все пациенты получали монотерапию прокинетиком "Ганатон" в стандартной дозе - 1 таблетка (50 мг) трижды в день за 20-30 минут до еды в течение 14 дней.

2-ая группа: 14 пациентов принимала Мозакс: по 1 таблетке (5 мг) трижды в день за 20-30 минут до еды в течение 14 дней.

Результаты исследования. Зарегистрирована положительная динамика вегетативного статуса и показателей качества жизни пациентов по шкале SF-36 (Short-FormHealthSurvey).

К оценке были предложены следующие жалобы: изжога, являющаяся основным клиническим симптомом ГЭРБ (Genvalstatement 14, acceptedwithsomerreservation; Genval GERD Guidelines, Dentetal., 1999), горечь во рту, наиболее вероятно свидетельствующая о наличии щелочных рефлюксов, отрыжка воздухом, пищей и кислым, тошнота.

Кроме того, всем пациентам был предложен к ежедневному заполнению дневник оценки основных клинических симптомов (в баллах): 0 - отсутствие признака; 1 - признак выражен слабо, не мешает активности в течение дня, может быть проигнорирован; 2 - признак выражен умеренно, несколько мешает активности, не может быть проигнорирован; 3 - признак выражен сильно, мешает активности в течение дня.

На рис. 1 и 2 представлены частота встречаемости симптомов (изжога - 93%, отрыжка воздухом - 100%, отрыжка кислым - 93%, ощущение горечи во рту - 93%, тошнота - 73%) у пациентов, получавших терапию ганатоном, а также динамика выраженности данных симптомов.

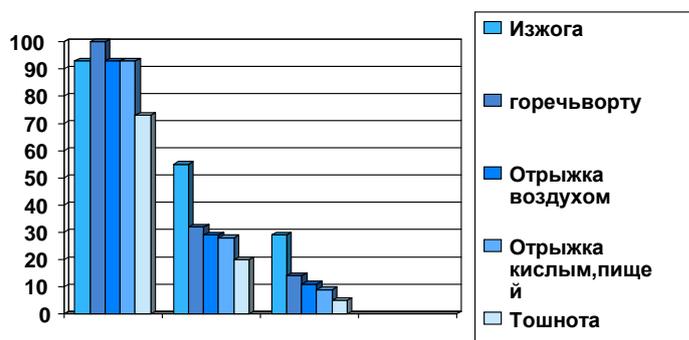


Рис.1 Динамика купирования симптомов - изжоги, отрыжки воздухом, отрыжки кислым, ощущения горечи во рту и тошноты у больных с НЭРБ на фоне лечения препаратом "Ганатон" с разбивкой по дням 3 дня 7 дней .Наличие симптомов до лечения после лечения

Из представленных графиков наглядно видна быстрая положительная динамика купирования всех симптомов. Существенным явилось значительное уменьшение выраженности жалоб уже через 3 дня терапии, у большинства пациентов симптомы проходили полностью к 5-9 дню терапии. Симптомы не мешали ежедневной активности к 7 дню терапии ганатоном у 100% пациентов следует отметить уменьшение выраженности такого симптома ГЭРБ как тошнота, особенно отсутствие тошноты по утрам (учитывая тот факт, что наличие тошноты до начала лечения приводило к отказу от завтрака).

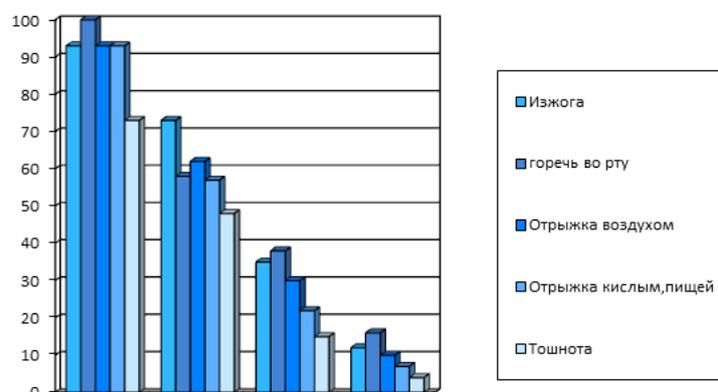


Рис. 2 По сравнению с Ганатоном при лечении препаратом Мозакс полнота купирования симптомов - изжоги, отрыжки воздухом, отрыжки кислым, ощущения горечи во рту и тошноты у больных с НЭРБ наступает на 14 суток.
До лечения 3 день 7 день 14 дней

У больных, принимавших мозакс, стойкое купирование вышеописанных синдромов наблюдалось через более продолжительный срок приема 7-14 дней терапии. Ганатон способствует полному исчезновению жалоб у 46,6% больных функциональной диспепсией и значительному уменьшению их выраженности у 47,3% пациентов. При этом ГАНАТОН оказывал хороший эффект и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошноты, изжоги, метеоризма, нарушений стула), часто сопутствующих функциональной диспепсии, по сравнению с другими прокинетиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия, профилактика // Фарматека. 2003. №7. С.1-9.
2. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. М., 2004. С.40.
3. Orlando R.C. Reflux esophagitis. In: Yamada T., Alpers D.M., Owyang C, et al. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott 1991: 1123.
4. Dubois A. Role of gastric factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux. In: Castell D.O., Wu W.C., Ott D.J., eds. Gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, diagnosis, therapy. Mount Kisco, N. Y.: Futura 1985: 81.
5. Heine K.J., Mittal R.K. Crural diaphragm and lower esophageal sphincter as antireflux barriers. Viewpoints in Digestive Diseases 1991 ;23:1.
6. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium medicum. Приложение. 2002. №3. С.3-11.
7. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest 1980; 65: 256.
8. Усик С.Ф., Юрченко И.Н., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц молодого возраста: клинико-эндоскопические, функциональные и морфологические критерии / Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, ноябрь 2002 г., Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. №5. С.14.
9. Mittal R.K., Holloway R.H., Penagini R., et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995;109:601.
10. Williams N.S., Grossman M.I., Meyer J.H. Gastric emptying of liquids in normal subjects and patients with healed duodenal ulcer disease. Dig Dis Sci 1986;31:943.
11. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // РМЖ. 2001. Т.3. №1. С.19-24.
12. Пасечников В.Д. Эффективность комплексной терапии лансоприломом и цизапридом в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2002. №1. С.10-12.
13. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А. и др. Нарушения моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. №6. С.35-39.
14. Holloway R.H., Hongo M., Berger K., et al. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985; 89: 779.
15. Пиманов С.И., Михайлова Н.А., Стояков А.М. и др. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка // Медицинские новости. 2000. №4. С.39-43.
16. Васильев Ю.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №1. С.24-27.
17. Чернякевич С.А., Долгушкин А.Н., Зелинский Б.И. и др. Моторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, октябрь 2001 г., Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. №5. С.14.
18. Трухманов А.С. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. №1. С.59-61.

19. Старостин Б.Д. Эффективность комбинированной терапии париетом и мотилиумом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. №6. С.44-47.
20. Остапенко В.А., Ахмедов В.А., Бунова С.С. и др. Современные взгляды на механизмы формирования и диагностику гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №1. С.19-23.
21. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А. и др. Электрическая активность желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Материалы 3 научно-практической конференции "Геллеровские чтения". Приложение к журналу Здравоохранение Дальнего Востока. 2002. №21. С.76-83.
22. McCallum R.W., Fink S.M., Lerner E., et al. Effects of metoclopramide and bethanechol on delayed gastric emptying present in gastroesophageal reflux patients. *Gastroenterology* 1983;84:1573.
23. Hasler W.L. Disorders of gastric emptying. *Textbook of gastroenterology* 2002:1341-69.
24. Richards R.D., Davenport K., McCallum R.W. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203.
25. Kahrilas P.J., Pandolfino J.E. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M. et al. (editors). *Sliesenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology / Diagnosis/ Management, 7th Edition*, Saunders, Philadelphia 2002; 1: 599-622.
26. Katz T.O. Optimizing Medical Therapy for gastroesophageal reflux disease. State of the art: Reviews in Gastroenterological disorders: 2003; 312: 59-69.
27. Holtman G., Talley N.J, Libgrets T., et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832-40.
28. Masayuki N., et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kisoto Rinsho* 1997; 31:2785-91.
29. Savant P., Das H.S., Desai N., et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI* 2004;52:626-28.
30. Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Practitioner* 2003; 56(12): 827-830. 2003: 56(12):827-30.
31. Inoue K., Sanada Y., Fujimura J., et al. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clinical Medicine* 1999;15(11):1803-08.
32. Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. И.В. Маев, А.А. Самсонов, А.Н. Одинцова, Е.В. Белявцева, М.Г. Задорова. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва. Фарматека. 2009, № 2, с. 34-39.