



М.Б. Щербинина,
Е.В. Закревская, Т.А. Скороход

ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,
Днепропетровск

Новые стратегии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, рабепразол, итоприд, изжога, диспепсический синдром.

Согласно данным эпидемиологических исследований, около четверти населения земного шара имеют проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Среди заболеваний пищевода доля ГЭРБ составляет около 75 % [27]. В 2009 г. в Украине зарегистрировано 31 190 таких пациентов, при этом более чем у 10 тыс. человек заболевание выявлено впервые. В 2315 (7,4 %) случаях ГЭРБ возникла необходимость в госпитализации, продолжительность которой в целом за год составила по Украине 27 015 койко-дней.

ГЭРБ является серьезной глобальной проблемой, что обусловлено особенностями естественного течения. Будучи хроническим заболеванием, ГЭРБ на протяжении длительного периода времени требует определенных ограничений повседневной жизни пациентов. Это заболевание сопряжено с угрозой развития аденокарциномы пищевода, одной из наиболее агрессивных форм рака, риск возникновения которой при наличии пищевода Барретта увеличивается в 40 раз [28]. Повышенное внимание уделяется также внепищеводным проявлениям ГЭРБ (кардиальные, бронхоппульмональные и орофарингеальные нарушения).

ГЭРБ относится к квазиэндогенным заболеваниям и является, в первую очередь, результатом повреждения функциональной и структурной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера. На сегодняшний день нельзя говорить об излечении от ГЭРБ, но можно добиться эффективного

лечения и тем самым предотвратить прогрессирование заболевания.

Ведущим направлением в лечении ГЭРБ является кислотосупрессивная терапия, в частности, с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Это позволяет снизить агрессивность рефлюктата, но не устраняет первопричину болезни — нарушение двигательной функции пищеварительного тракта. Достаточно часто после прекращения приема ИПП у большей части пациентов возникает рецидив заболевания вследствие отсутствия корригирующего влияния на НПС как ведущую патогенетическую причину ГЭРБ. Кроме того, ИПП не решают проблему сопутствующих симптомов диспепсии, к препаратам данной группы возможна резистентность, что требует повышения доз [3]. Длительное и выраженное медикаментозное подавление кислотности в желудке нивелирует физиологическую роль соляной кислоты, что обуславливает ряд негативных последствий. В этой связи в лечении ГЭРБ было предпринято несколько попыток использования лекарственных средств, влияющих на моторику пищеварительного тракта [1, 4]. Однако большинство из них оказались неудачными. Так, наиболее эффективный препарат из группы прокинетиков — цизаприд ушел с фармацевтического рынка из-за аритмогенного побочного действия. Хорошо известны прокинетики метоклопрамид и домперидон — специфические антагонисты дофаминовых D₂-рецепторов (центральные дофаминолитики). Они ингибируют хеморецепторы триггерной зоны ствола

мозга, уменьшают чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатические нервы оказывают влияние на тонус и моторику верхних отделов пищеварительного тракта. Метоклопрамид частично блокирует серотониновые (5-HT₃) рецепторы. Домперидон влияет на дофаминовые рецепторы в триггерной зоне головного мозга, но оказывает преимущественно периферическое действие.

Хотя последними исследованиями подтверждено положительное влияние метоклопрамида на тонус НПС, применение препарата при ГЭРБ ограничено из-за значительного количества побочных эффектов, возрастающего при длительной терапии, в частности из-за выраженных экстрапирамидных нарушений, сонливости, заторможенности, гиперпролактинемии и др. [5, 10, 16]. Что касается домперидона, то было показано, что он практически не действует на зону НПС [9, 11], поэтому ведение ГЭРБ с его помощью нецелесообразно. Безопасность и эффективность в лечении ГЭРБ новых поколений агонистов серотониновых рецепторов (мосаприда, тегасерода, прукалоприда) остаются дискуссионным вопросом и широко изучаются. Отсутствие влияния на НПС было показано и в отношении частичного агониста 5-HT₄-рецепторов — тегасерода [26]. Авторы публикации пришли к выводу, что тегасерод не оказывает влияния на моторику пищевода и параметры гастроэзофагального рефлюкса. Данные относительно эффективности мосаприда при ГЭРБ также противоречивы. Мосаприд оказывает слабое действие на НПС и в стандартной суточной дозировке 15 мг не изменяет моторику пищевода. Снижение количества эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса возможно при применении очень высоких доз [15, 22]. В исследованиях по изучению эффективности комбинированного приема ИПП (лансопразол, пантопразол) и мосаприда по сравнению с монотерапией антисекреторными препаратами в лечении ГЭРБ отмечено незначительное преимущество комбинации ИПП с мосапридом в отношении регрессии клинической симптоматики при эрозивной форме ГЭРБ и отсутствие позитивных изменений при неэрозивной ГЭРБ. Существенной разницы в улучшении эндоскопической картины выявлено не было [17, 23]. Рассматривая сложившуюся ситуацию, J. de Caestecker назвал прокинетики «лекарствами, не оправдавшими при ГЭРБ своих обещаний» [9].

В 1995 г. в арсенале врачей появился новый прокинетик — итоприда гидрохлорид. Препарат обладает комбинированным механизмом дей-

ствия, являясь одновременно антагонистом периферических D₂-допаминовых рецепторов, блокатором ацетилхолинэстеразы и модулятором синтеза гастроинтестинальных гормонов, что объясняет его выраженное прокинетическое действие на протяжении верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. Блокирование D₂-рецепторов способствует увеличению активности аденилатциклазы в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и уровня цАМФ с повышением двигательной активности этих отделов. Холиномиметическое действие обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его влияние, что в свою очередь сопровождается повышением перистальтической активности тонкого и толстого кишечника. В Украине итоприда гидрохлорид представлен препаратом «Праймер» (фирма Mili Healthcare Ltd., Великобритания).

Возможность использования препарата при ГЭРБ показана в ряде исследований и продолжает активно изучаться в настоящее время [14].

Цель исследования — оценить эффективность включения в стандартную схему лечения ГЭРБ итоприда гидрохлорида («Праймер»).

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины». При отборе пациентов проводили детальное клиническое и инструментальное обследование для верификации диагноза ГЭРБ. Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов основных симптомов ГЭРБ (изжога и/или отрыжка) более 6 мес и эндоскопическое подтверждение диагноза. Пациентов с хеликобактерной инфекцией, хроническим гепатитом любой этиологии, сахарным диабетом, проявлениями дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной и печеночной патологии при формировании недостаточности и/или в стадии декомпенсации, с онкологическими заболеваниями, а также тех, которые нуждались в ургентной помощи, в исследование не включали. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Под наблюдением находились 52 пациента в возрасте от 22 до 54 лет, из них 29 мужчин, 23 женщины. Основная группа — 27 человек были пролечены по схеме: рабепразол 20 мг 2 раза в сутки и итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в сутки. Группа сравнения представлена 25 пациентами, получивших монотерапию рабепразолом 20 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения в обеих группах составила 28 дней. В исследовании использованы препараты фирмы Mili

Healthcare Ltd. (Великобританія) — «Геердин» (рабепразол) і «Праймер» (ітоприда гідрохлорид). Всем лицам, приймавшим участие в исследовании, была рекомендована соответствующая диета и модификация стиля жизни.

Динамику гастроэнтерологических симптомов до и после лечения анализировали с помощью опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, автор — I. Wiklund, 1998), который используют для пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями. Опросник заполняется пациентами самостоятельно в течение 10 мин. Перевод на русский язык и апробация опросника были проведены специалистами Межнародного Центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург) в 1998 г. Результаты апробации соответствуют данным, полученным в исследованиях, проведенных в других странах.

Опросник GSRS состоит из 15 вопросов, ответ на которые оценивается баллами от 1 до 7, при этом более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам. Вопросы объединены в 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диспепсический синдром, диарейный синдром, синдром запора. Кроме того, оценивали шкалу суммарного измерения (1–15 вопрос).

Анализ изжоги проводили по сумме баллов, отмеченных в дневнике пациентов. Изжогу оценивали по частоте (0 — отсутствие; 1 — тревожит менее чем 2 раза в неделю; 2 — 2–6 раз в неделю, 3 — ежедневно), времени возникновения (1 — только днем, 2 — только ночью; 3 — и днем, и ночью), интенсивности (1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая), длительности (1 — несколько минут, 2 — дольше).

Статистическую обработку данных проводили с применением табличного редактора MS Excel 2000 и статистического пакета Statsoft Statistica V.6.0. Изменения показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при этом отличия рассматривали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Длительность заболевания составила от полугода до полутора лет. До начала лечения, по данным эндоскопического обследования, рефлюкс-эзофагит имел место у всех пациентов. По степени тяжести согласно Лос-Анджелесской классификации (1996) больные распределились следующим образом: с А — 11 (21 %) человек, с В — 28 (54 %), с С — 13 (25 %). У 43 (83 %) пациентов выявлена недостаточность кардии. По результатам клинического и эндоскопического обследования пациенты были равномерно распределены на две группы.

Первичное тестирование пациентов по опроснику GSRS подтвердило равноценность сформированных групп (табл. 1). Абдоминальная боль мало беспокоила пациентов, сопровождая в основном возникновение изжоги. В клинической картине заболевания у пациентов обеих групп отмечено доминирование рефлюкс-синдрома при отсутствии достоверных отличий в среднем балле по этой шкале между группами ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание наличие высоких показателей диспепсического синдрома ($(4,89 \pm 0,71)$ и $(4,28 \pm 0,92)$ балла соответственно в 1-й и 2-й группе). В настоящее время при упоминании диспепсии обычно подразумевают симптомы желудочной диспепсии. Согласно определению Всемирной организации гастроэнтерологов (2000) под диспепсией понимают любые верхнеабдоминальные или ретростернальные боли, дискомфорт, изжогу, тошноту, рвоту или другие проявления, указывающие на заинтересованность верхних отделов пищеварительного тракта, четко не связанные с физической нагрузкой и имеющимися заболеваниями и продолжающиеся не менее 4 нед. В основе диспепсических явлений лежат преимущественно нарушения двигательной функции органов пищеварения. Так, гастро- и дуоденостаз могут быть причиной тяжести, дискомфорта в верхней половине живота,

Таблица 1. Динамика гастроэнтерологической симптоматики по опроснику GSRS

| Шкала | 1-я группа | | 2-я группа | |
|---|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
| | До лечения (n = 27) | После лечения (n = 25) | До лечения (n = 25) | После лечения (n = 24) |
| Абдоминальная боль | 1,55 ± 0,54 | 0,21 ± 0,33 | 1,42 ± 0,64 | 0,13 ± 0,16 |
| Рефлюкс-синдром (изжога, отрыжка, регургитация) | 4,95 ± 1,06 | 0,84 ± 0,58** | 4,73 ± 0,98 | 1,31 ± 0,56** |
| Диспепсический синдром | 4,89 ± 0,71 | 0,19 ± 0,22*** | 4,28 ± 0,92 | 1,88 ± 0,49*# |
| Диарейный синдром | 1,09 ± 0,77 | 1,15 ± 0,65 | 1,12 ± 0,23 | 1,28 ± 0,71 |
| Синдром запора | 2,87 ± 0,75 | 0,11 ± 0,33** | 2,63 ± 0,58 | 1,68 ± 0,61# |
| Шкала суммарного измерения | 35,57 ± 5,02 | 12,42 ± 1,67*** | 32,85 ± 5,95 | 18,04 ± 2,12** |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверная разница между показателями в группах;

$p < 0,05$ — достоверная разница в показателях между группами после лечения.

раннего насыщения; ослабление моторики антрального отдела и нарушение антродуоденальной координации — переполнения, распирания в подложечной области после еды; дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы — изжоги, отрыжки, горечи во рту, тошноты, рвоты и т. д. Пациентов обеих групп умеренно беспокоили изменения моторики кишечника в виде диареи или запора, с преобладанием склонности к запору. Известно, что для лиц, страдающих ГЭРБ, важно регулярное опорожнение кишечника как фактор, обеспечивающий стабильное внутрибрюшное давление.

Таким образом, по шкале суммарного измерения гастроэнтерологическая симптоматика до начала лечения в обеих группах наблюдения имела сходные проявления, обусловленные наличием у пациентов ГЭРБ.

Особое внимание было уделено характеристике изжоги как ведущему проявлению ГЭРБ (табл. 2).

На момент включения в исследование изжогу испытывали все пациенты. Частота возникновения данного симптома в неделю в 1-й группе пациентов в среднем составила ($3,61 \pm 0,78$) дня, во 2-й группе — ($3,49 \pm 0,81$) дня ($p > 0,05$). Большинство пациентов (38 человек, 73 %) изжога беспокоила в течение дня, 9 (17 %) пациентов отметили ее проявления и днем, и ночью, 5 (10 %) — ночью в положении лежа, что вызывало их пробуждение ото сна. По интенсивности пациенты чаще характеризовали изжогу либо как средней силы, либо как тяжелую, давая описания мучительного, неприятного ощущения за грудиной, часто ассоциируемого с болью. Некоторые сложности возникли при определении пациентами продолжительности изжоги. Это связано с тем, что пациенты, как правило, максимально быстро пытались купировать ее различными средствами (прием антацидов, несколько глотков воды и т. д.), что и отразилось на показателе.

Необходимо отметить хорошую переносимость препаратов «Геердин» и «Праймер». Согласно протоколу курс лечения завершили 49 (94 %) па-

циентов. Из исследования выбыли 3 (6 %) человека в связи с нарушением комплаенса. Побочных действий препаратов зарегистрировано не было. Это согласуется с данными других постмаркетинговых исследований, подтверждающих безопасность итоприда гидрохлорида [13]. Анализ применения этого препарата более чем у 10 млн больных не выявил ни одного случая удлинения интервала QT. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Результаты опросника GSRS после лечения свидетельствуют о значительном улучшении состояния пациентов (см. табл. 1). В обеих группах выявлена положительная динамика купирования основных клинических проявлений ГЭРБ, в частности, отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями выраженности рефлюкс-синдрома, практически полностью устранен болевой синдром. Важно подчеркнуть, что при положительной динамике в обеих группах в основной группе, где к стандартному лечению ГЭРБ был добавлен «Праймер», наблюдали более выраженные позитивные сдвиги по шкалам, связанным с тем или другим нарушением моторики (диспепсический синдром и синдром запора), в меньшей степени это коснулось диарейного синдрома. Так, итоговые показатели по шкале диспепсического синдрома и синдрома запора между основной группой и группой сравнения имели достоверные отличия ($p < 0,05$). Шкала суммарного измерения также подтвердила более эффективные результаты лечения в основной группе ($p < 0,05$).

В обеих группах наблюдения была прослежена также ежедневная динамика регресса изжоги по ее суммарной оценке (рисунок). Установлено, что эффективный контроль изжоги достигнут в основной группе к ($6 \pm 1,02$) дню у 22 (92 %) пациентов, в группе сравнения к ($10 \pm 1,35$) дню у 22 (88 %) пациентов ($p < 0,05$). Кроме того, при сравнении конечных показателей установлено, что комбинированная схема «Геердин» + «Прай-

Таблица 2. Характеристика изжоги в группах наблюдения до и после лечения, баллы

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | |
|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|
| | До лечения (n = 27) | После лечения (n = 25) | До лечения (n = 25) | После лечения (n = 24) |
| Частота | $3,61 \pm 0,78$ | $0,03 \pm 0,01^{***}$ | $3,49 \pm 0,81$ | $0,74 \pm 0,28^{***}$ |
| Время возникновения | $1,82 \pm 0,64$ | $0,51 \pm 0,12^*$ | $1,49 \pm 0,52$ | $0,52 \pm 0,19$ |
| Интенсивность | $2,7 \pm 0,56$ | $0,09 \pm 0,01^{***}$ | $2,4 \pm 0,64$ | $0,49 \pm 0,16^{***}$ |
| Длительность | $1,09 \pm 0,48$ | $0,11 \pm 0,01^*$ | $1,1 \pm 0,42$ | $0,09 \pm 0,01^*$ |
| Суммарная оценка | $7,2 \pm 1,21$ | $0,75 \pm 0,23^{***}$ | $6,8 \pm 1,18$ | $1,82 \pm 0,46^{***\#}$ |

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверная разница между показателями в группах;

$p < 0,05$ — достоверная разница в показателях между группами после лечения.

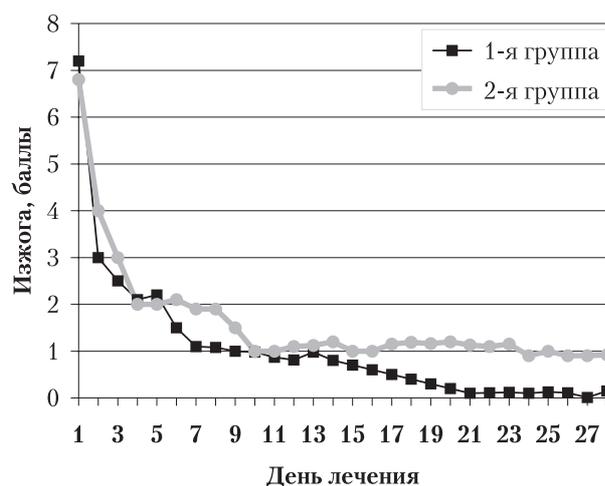


Рисунок. Динаміка сумарної оцінки изжоги в групах спостереження

мер» дозволила досягти не тільки більш раннього купірування синдрому, але і більш суттєво вплинула на параметри изжоги, які вивчали. По сумарній оцінці в кінці лікування в основній групі проявлення изжоги були достовірно нижче, ніж в групі порівняння ($(0,75 \pm 0,23)$ і $(1,82 \pm 0,46)$ балла відповідно, $p < 0,05$).

В кінці лікування був проведений ендоскопічний контроль 38 пацієнтам, у яких вихідно були виявлені В і С ступінь езофагіта. Візуальних відмінностей в відновленні слизової оболонки шлунка між 1-ю і 2-ю групами не встановлено. Високі показники по заживленню ерозій слизової оболонки шлунка відзначені в обох групах.

Таким чином, застосування при ГЕРБ комбінованої терапії «Геєрдин» + «Праймер» було більш ефективною, ніж монотерапія «Геєрдином».

Обсуждение

Із групи ІПП по ряду фармакологічних властивостей нами був вибраний «Геєрдин» (рабепразол), оскільки відомо, що рабепразол найбільш швидко інгібує секрецію соляної кислоти і переважає інші ІПП по вираженості антисекреторного ефекту, особливо в перші дні лікування. Уже з 1-го дня прийому рабепразолу призводить до суттєвого зниження частоти денної і нічної изжоги при ерозивній ГЕРБ [2]. В роботі D. Pantoflickova і співавт. показано, що прийом 20 мг рабепразолу підвищує внутрішньозлудочний середньодобовий, денний і нічний рН і відсоток часу з рН > 4 достовірно в більшій ступені, ніж застосування 30 мг лансопразолу, 20 мг омепразолу або 40 мг пантопразолу [20]. Результати порівняльних перехресних досліджень антисекреторної активності

різних ІПП в стандартних дозах к 5-му дню прийому свідчать, що рабепразол утримує рН > 4 впродовж 13,3 ч, опережая по цьому показнику омепразол (12,9 ч), лансопразол (12,7 ч) і пантопразол (11,2 ч) [18]. Рабепразол метаболізується переважно неензиматичним шляхом, тому має незначительну варіабельність кислотосупресивного ефекту [12]. Близько до нуля афінності до ізоферментів СYP рабепразол не вступає в взаємодію з іншими лікарськими речовинами, метаболізм яких пов'язаний з цими ферментами. Взаємодія з дігосином і кетоконазолом обумовлено групоспецифічним ефектом, характерним для ІПП [8].

Однак, незважаючи на перераховані переваги, у певній категорії пацієнтів, зокрема при наявності проявів ГЕРБ і функціональної диспепсії, рабепразол потребує підтримки для досягнення повного благополуччя. Слід зазначити, що серед факторів, що викликають изжогу, особливе місце займають порушення моторики шлунка, супроводжувані рефлюксом. Можливо, це підвищує ступінь впливу соляної кислоти на шлунковий тракт [14]. Додатковий ефект, спрямований на відновлення моторики верхніх відділів шлункової системи, нормалізацію тонуса НПС, повинен забезпечити прокінетик. Як такий препарат нами був вибраний «Праймер» (ітоприда гідрохлорид).

Перші висновки про ефективність ітоприди гідрохлориду при ГЕРБ були зроблені японськими вченими [1]. В відкритому проспективному рандомізованому дослідженні по вивченню ефективності ітоприди в лікуванні ГЕРБ доведена її ефективність по усуненню основних симптомів хвороби, а також відзначено покращення показників рН-метрії як для подвійної дози — 300 мг, так і для стандартної добової дози — 150 мг. При цьому кращі результати були отримані при застосуванні 300 мг ітоприди, що свідчить про його можливу дозову залежність ефекту [16]. В дослідженні K. Inoue і співавт. (1999) ітоприда показала достатню клінічну ефективність у пацієнтів з хронічним гастритом з супутнім рефлюкс-езофагітом. При дослідженні 30 пацієнтів, які приймали ітоприду гідрохлорид в дозі 50 мг 3 рази в день впродовж 8 тижнів, встановлено, що на фоні лікування зменшення изжоги досягається у 56,0 % пацієнтів, відчуття важкості в епігастрії — у 80,0 %, покращення апетиту — у 66,7 %, зникнення надування живота — у 100 %, зменшення болю в верхній частині живота і покращення ендоскопічної картини —

у 34,6 % больных (преимущественно у пациентов, имевших стадию эзофагита А и В). Побочных действий итоприда выявлено не было [13].

Результаты, полученные нами в работе, согласуются с данными российских ученых, которые активно изучают возможность применения итоприда в лечении ГЭРБ. На сегодняшний день их рекомендации предусматривают применение итоприда гидрохлорида как в режиме монотерапии при легких формах ГЭРБ, так и в составе комбинированного лечения с ИПП [3]. Итоприда гидрохлорид в составе комбинированной терапии с ИПП у пациентов с ГЭРБ достоверно усиливает сократительную активность НПС, что подтверждается увеличением давления в этой области, а также усиливает моторную активность желудка, ускоряет желудочную эвакуацию и нормализует нарушенную гастродуоденальную координацию [7]. Важным фактором является то, что итоприд в отличие от других прокинетических препаратов метаболизируется флавоновой монооксигеназой без участия системы цитохрома P450, поэтому он не взаимодействует с антисекреторными препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, и последние не снижают его биодоступности. Проведенные двойные слепые рандомизированные сравнительные исследования в Европе и России показали достоверные преимущества в отношении эффективности и безопасности итоприда гидрохлорида перед цизапридом, метоклопрамидом, мотилаксом и домперидоном.

Во многих странах мира хорошо себя зарекомендовал комбинированный препарат, в состав которого входит рабепразол 20 мг и итоприда гидрохлорид 150 мг для однократного суточно-

го приема. Возможность совместного применения рабепразола и итоприда подтверждена спектрометрическими исследованиями [24, 25]. Сочетанный прием рабепразола и итоприда показал эффективность комбинации в 93 % случаев у пациентов с функциональной диспепсией и НЭРБ [6].

Комплексная терапия ГЭРБ на основе одновременного приема ИПП («Геердина») и итоприда гидрохлорида («Праймера») позволяет не только нормализовать кислотопродукцию, но и гармонизировать работу НПС и моторику желудка, следовательно, воздействовать на истинную причину ГЭРБ. «Праймер» в комбинации с ИПП значительно быстрее позволяет избавить пациента от изжоги, гарантирует устранение сопутствующей симптоматики ГЭРБ — отрыжки, регургитации, тошноты, снижает вероятность рецидивов и позволяет не повышать дозу ИПП в случае наличия резистентности к последним.

Выводы

Применение комбинированной терапии ГЭРБ («Геердин» (рабепразол) + «Праймер» (итоприда гидрохлорид)) позволяет достичь более эффективных результатов, чем монотерапия ИПП. На фоне применения «Геердина» и «Праймера» отмечена более быстрая регрессия основных клинических проявлений ГЭРБ: изжоги и эпигастральной боли, уменьшение проявлений сопутствующей диспепсии (отрыжка, тошнота), улучшение эндоскопической картины. Среди группы прокинетиков итоприда гидрохлорид («Праймер») выделяется тем, что имеет максимальное влияние на моторику пищевода и НПС при высоком профиле безопасности.

Список литературы

1. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 5.— С. 4—11.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // Рус. мед. журн.— 2003.— № 2.— С. 43—48.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология.— 2009.— № 2.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Т. Ивашкина.— М.: Литтерра, 2003.— 1046 с.
5. Albibi R., McCallum R. Metoclopramide: pharmacology and clinical application // Ann. Intern. Med.— 1983.— Vol. 98.— P. 86—95.
6. Asim Ghosh. et al. Rabeto plus: A valuable drug for managing functional dyspepsia // J. Ind. Med. Assoc.— 2008.— Vol. 106.— P. 752—754.
7. Babu S. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD): focus on itopride hydrochloride // Ind. Practitioner.— 2003.— Vol. 56 (12).— P. 827—830.
8. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety.— 2006.— Vol. 29 (9).— P. 769—784.
9. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— Vol. 14.— P. 5—7.
10. Fink S.M., Lange R.C., McCallum R.W. Effect of metoclopramide normal and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux patients // Dig. Dis. Sci.— 1983.— Vol. 28.— P. 1057—1061.
11. Finney J.S., Kinnersley N., Hughes M. et al. Meta-analysis of anti-secretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia // J. Clin. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 26.— P. 312—320.
12. Horai Y., Kimura M. et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 15.— P. 793—803.
13. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J. et al. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // Clin. Med.— 1999.— Vol. 15.— P. 1803—1808.
14. Kahrilas P.J., Dodds W.J., Hogan W.J. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance // Gastroenterology.— 1988.— Vol. 94.— P. 73—80.

15. Kenji Koshino, Kyoichi Adachi, Kenji Furuta et al. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 25 (6).— P. 1066—1071.
16. Kim Y.S., Kim C.S., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with GERD A pilot study // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 11.— P. 4210—4214.
17. Madan K., Ahuja V., Kashyap P.C., Sharma M.P. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial // *Dis. Esophagus.*— 2004.— Vol. 17.— P. 274—278.
18. Miner P. Jr., Katz P.O., Chen Y., Sostek M. Reanalysis of intragastric pH results based on updated correction factors for Slimline and Zinetics 24 single-use pH catheters // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 404—405.
19. Orlando R.C. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility and acid exposure // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 92 (suppl. 4).— P. 3—5.
20. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17.— P. 1507—1514.
21. Pehlivanov N., Liu J., Mittal R.K. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. 743—751.
22. Ruth M., Finizia C., Cange L., Lundell L. The effect of mosapride on oesophageal motor function and acid reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2003.— Vol. 15.— P. 1115—1121.
23. Ruth M., Hamelin B., Rohss K., Lundell L. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 35—40.
24. Sabnis S.S., Dhavale N.D., Jadhav V.Y., Gandhi S.V. Spectrophotometric simultaneous determination of rabeprazole sodium and itopride hydrochloride in capsule dosage form // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.*— 2008.— Vol. 69 (3).— P. 849—852.
25. Suganthi A., John S., Ravi T.K. Simultaneous HPTLC determination of rabeprazole and itopride hydrochloride from their combined dosage form // *Ind. J. Pharm. Sci.*— 2008.— Vol. 70 (3).— P. 366—368.
26. Tutuian R., Mainie I., Allan R. et al. Effects of a 5-HT₄ receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— P. 155—162.
27. Tytgat G.N., Headings R.C., Iler-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 18.— P. 291—301.
28. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 27.— P. 249—256.
29. Yao-Chun Hsu, Tzeng-Huey Yang, Wei-Lun Hsu. et al. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis // *Br. Pharmacol. Soc.*— 2010.— Vol. 70 (2).— P. 171—179.

М.Б. Щербиніна, О.В. Закревська, Т.О. Скороход

Нові стратегії в лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Серед чинників, що спричиняють печію, особливе місце займають порушення моторики стравоходу, які супроводжують рефлюкс. У проведеному дослідженні показано, що застосування комбінованої терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) — «Геердин» (рабепразол) + «Праймер» (ітоприду гідрохлорид) дає змогу досягти ефективніших результатів, ніж у разі монотерапії «Геердином». На тлі вживання «Геердину» і «Праймеру» відзначено швидшу регресію основних клінічних виявів ГЕРХ: печії та епігастрального болю, зменшення виявів супутньої диспепсії, поліпшення ендоскопічної картини.

«Праймер» (ітоприду гідрохлорид) цікавий тим, що має максимальний вплив на моторику стравоходу і нижній стравохідний сфінктер порівняно з відомими прокінетичними препаратами при високому профілі безпеки. Це відкриває нові перспективи в лікуванні ГЕРХ.

M.B. Shcherbinina, E.V. Zakrevskaya, T.A. Skorokhod

New possibilities in the treatment of gastroesophageal reflux disease

It is well established that among factors inducing heartburn the esophageal dysmotility plays the central role that, as it accompanies reflux. The carried out investigation showed that the use of combined gastroesophageal reflux disease (GERD) therapy including Geerdin (rabeprazole) and Pramer (itoprid hydrochloride) allowed attaining more effective results, than Geerdin monotherapy. The quicker regression of the main GERD clinical manifestations have been marked against the background the Geerdin and Pramer application, including heartburn and epigastric pain, as well as attenuation of the accompanying and improvement of endoscopic data.

Pramer (itoprid hydrochloride) is interesting as it has renders maximal effects esophageal motility and lower esophageal sphincter as compared to the existent prokinetics with the high safety prophile. It opens new prospects in the GERD treatment.

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., заст. директора з науково-організаційної та методичної роботи
E-mail: scherbina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2010 р.