



В.В. Чернявський, В.О. Козлов

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Функціональна диспепсія: можливості фармакологічної корекції

Ключові слова

Функціональна диспепсія, постпрандіальний дистрес-синдром, час напіввиведення твердої їжі зі шлунка, ітоприд, «Праймер», відчуття тяжкості в шлунку, ^{13}C -октаноевий дихальний тест.

Відкриття інфекції *Helicobacter pylori* стало важливим здобутком гастроентерології, яке докорінно змінило парадигму лікування низки гастроінтестинальних захворювань. Однак успіх у лікуванні *H. pylori*-асоційованих захворювань призвів до відносного збільшення частки функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які стають актуальною проблемою гастроентерології. Такі захворювання не становлять серйозної загрози для життя пацієнта та мають сприятливий прогноз, однак значно погіршують якість життя [9].

До функціональних розладів ШКТ, які трапляються найчастіше, належать функціональна диспепсія (ФД) та синдром подразненого кишечника.

Згідно з Римськими критеріями III перегляду ФД визначають як наявність болю або дискомфорту у верхній абдомінальній ділянці без виявлених під час рутинного обстеження органічних уражень, які могли б пояснити виникнення цих симптомів.

Нині вважають, що в основі виникнення абдомінальних симптомів функціональної диспепсії лежать такі фактори: 1) сповільнення евакуації шлункового вмісту, 2) порушення акомодатії шлунка до його вмісту, 3) гіперсенситивність шлунка [15], 4) підвищення кислотності шлунка [15], 5) інфекція *H. pylori* [3]. Серед останніх теорій патогенезу ФД найпопулярнішою є теорія дисбалансу вмісту гормонально-активних речовин, які регулюють діяльність ШКТ (гастрин, грелін, пепсиноген та ін.) [4]. У майбутньому, можливо, саме ця теорія дасть змогу розробити ефективні підходи до лікування функціональних

захворювань ШКТ. Зв'язок ФД з інфекцією *H. pylori* є неоднозначним. F. Pegg та співавт. указують на зв'язок між інфекцією *H. pylori* та порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка [6]. Однак деякі автори [5, 12] ставлять під сумнів можливість установлення діагнозу ФД пацієнту, в якого виявлено інфекцію *H. pylori*, та пропонують окремо виділити диспепсію, асоційовану із *H. pylori*-інфекцією.

Велика кількість ланок патогенезу симптомів ФД зумовлює гетерогенність клінічної картини. Відповідно до Римських критеріїв III виділяють два субтипи ФД: епігастральний больовий синдром та постпрандіальний дистрес-синдром, коли диспепсичні симптоми спричинені прийомом їжі.

Складним питанням залишається розмежування понять «функціональна диспепсія» та «хронічний гастрит». На жаль, більшість лікарів стаціонарів та поліклінік термін «функціональна диспепсія» майже ніколи не використовують, і діагноз «хронічний гастрит» залишається в терапевтичній та гастроентерологічній практиці одним з найпопулярніших. Уже доведено факт непричетності хронічних запальних змін слизової оболонки шлунка до виникнення диспепсичних скарг. Крім того, діагноз «хронічний гастрит» має бути морфологічно доведений. Тому рекомендують провести ендоскопічну та морфологічну діагностику за наявності для цього показань і встановити діагноз «хронічний гастрит із синдромом ФД», коли є відповідна симптоматика.

Лікування пацієнтів з ФД є складним завданням. Ураховуючи провідну роль порушення мо-

торики шлунка в патогенезі виникнення симптоматики, доцільним може бути призначення гастропрокінетиків — препаратів, які стимулюють моторно-евакуаторну функцію шлунка. Хоча роль порушень моторики шлунка у пацієнтів з ФД тривалий час була дискусійним питанням. Так, А. Quarero та співавт. [8], досліджуючи стан моторики шлунка у пацієнтів з функціональними захворюваннями, виявили сповільнення евакуації шлункового вмісту у 40 % пацієнтів із ФД. У низці досліджень [11, 13] встановлено, що сповільнення шлункового вмісту супроводжується такими симптомами, як відчуття тяжкості в шлунку після їжі, нудота, відрижка, відчуття здуття у верхній частині живота. В інших дослідженнях не підтверджено наявності такого зв'язку [2].

Мета роботи — оцінити стан моторно-евакуаторної функції шлунка у пацієнтів з дисмоторним варіантом ФД та ефективність лікування прокінетичним препаратом «Праймер» (ітоприд гідрохлорид) у таких пацієнтів.

Матеріали та методи

У дослідження включено 27 пацієнтів з ФД (чоловіків — 18, жінок — 9, середній вік — $(32,31 \pm 6,21)$ року) та 18 здорових волонтерів (чоловіків — 7, жінок — 11, середній вік — $(34,17 \pm 6,32)$ року). Діагноз ФД встановлювали при тривалості симптомів не менше ніж 6 міс з включенням хоча б одного з критеріїв: 1) відчуття тяжкості в шлунку як мінімум 3 рази на тиждень; 2) відчуття раннього насичення, що виникає частіше ніж 1 раз на тиждень [9]. Органічну патологію, яка могла б пояснити виникнення симптомів у пацієнтів, виключено під час проведення гастроскопії.

Критерії включення пацієнтів у дослідження

1. Вік не старше ніж 50 років.
2. Установлений діагноз ФД.
3. Добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення

1. Вік менше за 18 або понад 50 років.
2. Виникнення симптомів у віці пізніше ніж 45 років.
3. Прийом протягом останніх 4 тиж препаратів, які можуть впливати на моторику шлунка.
4. Вагітність і лактація.
5. Алергічні реакції в анамнезі на препарати, які пропонувалося приймати.
6. Тяжкі порушення функції нирок, печінки, серця.
7. Пацієнти з діагностованою онкологічною патологією.

8. Наявність симптомів «червоних прапорів» (немотивоване схуднення, підвищення температури тіла, анемія, підвищення ШОЕ, ознаки шлунково-кишкової кровотечі).

У всіх пацієнтів оцінено вираженість тяжкості в шлунку за 10-бальною шкалою (0 — симптом відсутній, 10 — симптом максимально виражений). Для оцінки моторно-евакуаторної активності шлунка застосовано ^{13}C -октаноевий дихальний тест. Як тестовий сніданок використовували бутерброд з маслом, до якого додавали 100 мг ^{13}C -октаноевої кислоти. Збір альвеолярного повітря здійснювали в пластикові мішечки. У перші 2 год дослідження повітря збирали кожні 15 хв, у наступні 2 год — кожні 30 хв. Аналіз повітря здійснювали на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner-Analysen-Technik, Німеччина). Будували криву концентрації $^{13}\text{CO}_2$ та обчислювали період напіввиведення твердої їжі зі шлунка.

Дані наведено у вигляді медіани та інтерквартильного довірчого інтервалу (ДІ). Вірогідність різниці даних при повторних вимірюваннях оцінювали за допомогою методу Вілкоксона, вірогідність різниці даних при порівнянні різних груп — методу Манна—Уїтні. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Дані обробляли за допомогою програми Statistica 7.0.

Результати

Період напіввиведення твердої їжі зі шлунка у здорових добровольців становив 74,5 хв (95 % ДІ — 67–85 хв), у пацієнтів із ФД — 132 хв (95 % ДІ — 67–85 хв; $p < 0,0001$, рисунок).

Вираженість тяжкості в шлунку у пацієнтів з ФД оцінено 7 балами (95 % ДІ — 7–8 балів).

На наступному етапі дослідження всім пацієнтам з ФД було призначено ітоприд у дозі

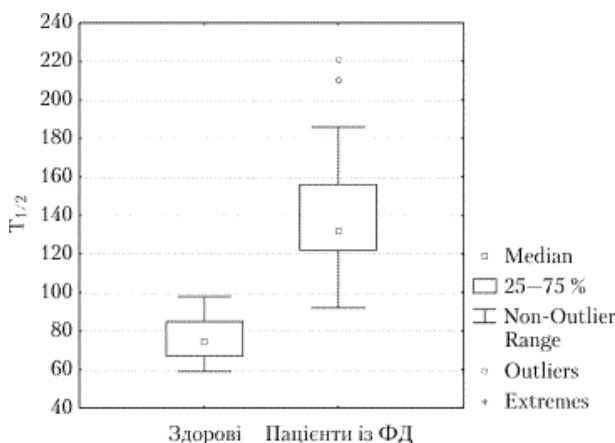


Рисунок. Період напіввиведення твердої їжі зі шлунка ($T_{1/2}$) у здорових добровольців та пацієнтів із ФД

150 мг/добу (50 мг 3 рази на добу) протягом 14 діб.

Після проведеного лікування у пацієнтів повторно було оцінено вираженість відчуття тяжкості у шлунку та проведено ^{13}C -октаноевий дихальний тест. Вираженість відчуття тяжкості становила 1 бал (95 % ДІ — 0–2 бала; $p < 0,0001$ порівняно з результатом до лікування); тривалість періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка — 75 хв (95 % ДІ — 70–89 хв). В 11 (40,74 %) пацієнтів цей симптом взагалі зник, у 11 (40,74 %) — зменшився на 50 % і більше, у 5 (18,52 %) — зменшився менше ніж на 50 %. Таким чином, у 22 (81,48 %) пацієнтів ми оцінили лікування як ефективне, у решти — як слабоефективне, такі пацієнти потребували додаткових терапевтичних утручань, тому їм було призначено ітоприд у дозі 200 мг/добу (по 50 мг 4 рази на добу) протягом 14 діб. Для виключення можливого кумулятивного ефекту попереднього прийому препарату призначення ітоприду проводили через 3 доби після завершення попереднього етапу лікування.

По завершенні лікування у 5 пацієнтів повторно оцінено вираженість відчуття тяжкості у шлунку та проведено ^{13}C -октаноевий дихальний тест. Якщо до лікування ітопридом у дозі 200 мг/добу вираженість цієї скарги оцінювали 5 балами (95 % ДІ — 5–5 балів), то після лікування — 0 балів (95 % ДІ — 0–1 бал; $p = 0,04$). Тривалість періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка до другого етапу лікування становила 200 хв (95 % ДІ — 180–208 хв), після лікування — 76 хв (95 % ДІ — 67–86 хв; $p = 0,04$).

Установлено також, що між пацієнтами, у яких призначення ітоприду в дозі 150 мг на добу було ефективним, і пацієнтами, в яких ефективним виявилось призначення 200 мг ітоприду на добу, існує достовірна різниця у тривалості періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка (відповідно 125 хв (95 % ДІ — 120–124 хв) проти 210 хв (95 % ДІ 186–210 хв; $p = 0,0006$). Тому ми вирішили дослідити граничне значення (точку розподілу) періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка за даними ^{13}C -октаноевого дихального тесту, за допомогою якого можна було визначити оптимальний режим дозування препарату у пацієнтів із ФД. У результаті аналізу встановлено, що найвищі діагностичні властивості мало значення 172 хв (діагностична ефективність — 88,64 %).

Обговорення

Нами встановлено, що у пацієнтів з дисмоторним варіантом функціональної диспепсії тривалість евакуації твердої їжі зі шлунка була досто-

вірно більшою, ніж у здорових добровольців. Останні дослідження вказують на те, що сповільнення евакуації вмісту шлунка може корелювати із симптомами диспепсії [16], хоча в більш ранніх дослідженнях такого зв'язку не відзначено. Враховуючи можливий зв'язок між моторно-евакуаторною функцією та симптомами диспепсії, ми вирішили призначити всім пацієнтам із ФД препарат, який прискорює евакуацію вмісту зі шлунка. З цією метою ми застосували ітоприд. Вибір препарату зумовлений тим, що ітоприд належить до селективних прокінетиків II покоління з комбінованим механізмом дії, який, на відміну від попередників (метоклопрамід, домперидон), є селективним блокатором D_2 -допамінових рецепторів і також має антихолінестеразну активність та підвищує концентрацію гастроінтестинальних гормонів. Препарат майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Ітоприд метаболізується флавоною монооксигеназою без участі системи цитохрому P450, тому виключається ймовірність міжлікарських взаємодій, що свідчить про безпечність препарату. Як показала низка досліджень, ітоприд стимулює пропульсивну активність шлунка та прискорює його випорожнення [10, 16].

Ефективність та безпечність ітоприду доведені численними дослідженнями. За результатами рандомізованого багатоцентрового плацебоконтрольованого дослідження, в якому брали участь 554 пацієнти, симптоми диспепсії були повністю усунені або значно зменшилися у 57; 59 і 64 % хворих, які приймали ітоприду гідрохлорид відповідно в добовій дозі 50, 100 і 200 мг, порівняно з 41 % пацієнтів, які отримували плацебо [14]. У порівняльному сліпому рандомізованому дослідженні ефективності ітоприду та домперидону у хворих з ФД позитивний результат досягнуто у 70 % хворих, які отримували домперидон, і у 81 %, які приймали ітоприду гідрохлорид ($p = 0,52$). Це дало підставу розглядати ітоприду гідрохлорид як препарат вибору при ФД [7]. Таких же висновків дійшли і російські вчені [1]: через 1 міс після закінчення курсу лікування ефективність, під якою розуміли зникнення або значне зниження інтенсивності болю в епігастрії та диспепсичних розладів, становила для ітоприду 81,3 % проти 73,9 % для домперидону ($p < 0,05$) при значно меншій кількості побічних ефектів у першій групі [1].

Наше дослідження показало, що призначення ітоприду пацієнтам з дисмоторним варіантом ФД сприяє достовірному зменшенню відчуття тяжкості в шлунку, а також прискоренню евакуації шлункового вмісту. Цікавим, на нашу

думку, є дозозалежний вплив ітоприду на моторно-евакуаторну функцію шлунка та симптоми ФД.

Висновки

Установлено, що у пацієнтів з дисмоторним варіантом ФД час евакуації твердої їжі зі шлунка достовірно більше, ніж у здорових добровольців (74,5 хв та 138 хв відповідно).

Призначення препарату «Праймер» (ітоприду гідрохлорид) пацієнтам з дисмоторним варіан-

том ФД сприяє достовірному зменшенню вираженості відчуття тяжкості в шлунку та прискоренню моторно-евакуаторної функції шлунка.

Ефективність становить 81,48 % при призначенні препарату «Праймер» в добовій дозі 150 мг та 100 % — у добовій дозі 200 мг.

¹³С-октаноевий дихальний тест дає змогу об'єктивізувати порушення евакуації твердої їжі зі шлунка та індивідуально підібрати дозу ітоприду залежно від часу напіввиведення твердої їжі зі шлунка.

Список літератури

- Мязин Р.Г. Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией // РМЖ.— 2009.— Электронный документ. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_7031.htm
- Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M. et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2003.— N 1.— P. 264—272.
- Castillo E.J., Camilleri M., Locke G.R. et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— N 2.— P. 985—996.
- Khoo J., Rayner C.K., Feinle-Bisset C. et al. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia // Neurogastroenterology & Motility.— 2010.— Vol. 22.— P. 1270—1278.
- Oshima T., Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do // J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 41, N 7.— P. 718—719.
- Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying // Am. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 93, N 11.— P. 2082—2088.
- Prabha Sawant, Nutan Desai. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // JAPI.— 2004.— Vol. 52.— P. 626—628.
- Quartero A.O., de Wit N.J., Lodder A.C. et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci.— 1998.— N 43.— P. 2028—2033.
- Reuben K., Wong M.D., Olafur S. et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 105.— P. 2228—2234.
- Shenoy K.T., Veenasree L.K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia // J. Ind. Med. Assoc.— 2003.— Vol. 101 (6).— P. 387—388.
- Stanghellini V., Tosetti C., Paternic'o A. et al. Predominant symptoms identify different subgroups in functional dyspepsia // Am. J. Gastroenterol.— 1999.— N 94.— P. 2080—2085.
- Suzuki H., Nishizawa T., Hibi T. et al. Can Helicobacter pylori-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2011.— Vol. 26.— P. 42—45.
- Tack J., Bisschops R. Mechanisms underlying meal-induced symptoms in functional dyspepsia // Gastroenterol.— 2004.— N 127.— P. 1844—1847.
- Talley N.J. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials // Gut.— 2008.— Vol. 57.— P. 740—746.
- Talley N.J., Verlinden M., Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? // Am. J. Gastroenterol.— 2001.— N 96.— P. 1422—1428.
- Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2003.— Vol. 306 (2).— P. 787—793.

В.В. Чернявский, В.О. Козлов

Функциональная диспепсия: возможности фармакологической коррекции

Проведена оценка состояния моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и изучена эффективность лечения итопридом у таких пациентов. Установлено, что у пациентов с дисмоторным вариантом ФД время эвакуации твердой пищи из желудка достоверно больше, чем у здоровых добровольцев. Назначение итоприда пациентам с постпрандиальным дистресс-синдромом приводит к достоверному уменьшению выраженности чувства тяжести в желудке и к активации моторно-эвакуаторной функции желудка. ¹³С-октаноевый дыхательный тест может помочь объективизировать нарушение эвакуации твердой пищи из желудка и индивидуально подобрать дозу итоприда в зависимости от времени полувыведения твердой пищи из желудка.

V.V. Cherniavskii, V.O. Kozlov

Functional dyspepsia: the possibilities of pharmacological correction

The assessment has been performed of the state of motor-evacuation stomach function in patients with functional dyspepsia (FD), and efficacy of Itopride treatment of these patients has been studied. It has been established that in patients with dysmotric FD variant the time of gastric emptying of solids was significantly higher than in healthy volunteers. The administration of Itopride to patients with postprandial distress-syndrome resulted in the significant decrease of the intensity of a feeling of heaviness in stomach and activation of the motor and evacuation stomach function. ^{13}C -octanoic acid breath test can help in the objective assessment of the disorders of gastric emptying of solids and in the individual titration of Itopride dose depending on the measured half emptying time. □

Контактна інформація

Чернявський Володимир Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел. (44) 235-62-35

Стаття надійшла до редакції 31 травня 2011 р.