



В.І. Вдовиченко,
А.В. Острогляд, Я.П. Свердан

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Можливості прокінетиків у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Ключові слова

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, прокінетики, ітоприду гідрохлорид.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до найбільш поширених захворювань людини у країнах Західної Європи та Північної Америки. Так, її поширеність становить 40–60 % у США [25], 65 % — у Великій Британії [16], 31 % — у Франції [17]. У країнах Азії на ГЕРХ хворіють 4–6 % населення [20]. Останнім часом проведено дослідження епідеміології ГЕРХ в Україні. За даними А.В. Острогляда, у Львівській області поширеність цієї патології становить 30 % [10], а у Харківській області, за даними М.О. Бабака, — 26 % [1].

Лікування ГЕРХ проводять згідно зі Гштадтським керівництвом [31], яке виділяє три рівні допомоги хворим: 1-й — самолікування, 2-й — первинна медична допомога (лікар загальної практики) та 3-й — спеціалізована медична допомога (лікар-гастроентеролог). На першому етапі застосовують антациди та альгірати. На другому етапі лікар загальної практики у разі виявлення типових симптомів ГЕРХ призначає блокатори гістамінових H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи (ППІ — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол). Третій рівень допомоги хворим з ГЕРХ включає консультацію лікаря-гастроентеролога за наявності атипичних виявів, проведення спеціальних досліджень (езофагогастродуоденофіброскопія, імпеданс-рН-метрія) [13].

Відповідно до Генвальського консенсусу препаратами вибору в лікуванні ГЕРХ є ППІ [11, 19]. Однак кислотосупресивна терапія не впливає на основний механізм виникнення гастроєзофагеального рефлюксу — порушення моторної

функції травного каналу, зокрема на тонус нижнього стравохідного сфінктера [24]. Крім цього, ППІ не допомагають хворим із слабкокислим, лужним, газовим та змішаним рефлюксами [29]. Таким хворим слід призначати прокінетики [12].

Серед прокінетиків виділяють препарати першої генерації: метоклопрамід та домперидон, які є антагоністами дофамінових D_2 -рецепторів. Проте метоклопрамід має чимало побічних ефектів: головний біль, запаморочення, відчуття страху, занепокоєння, діарея, дискінетичний синдром. Тривале використання препарату призводить до паркінсонізму, гінекомастії, галактореї, порушення менструального циклу. Домперидон практично не спричиняє екстрапірамідних розладів, але він майже не впливає на тонус нижнього стравохідного сфінктера, крім того може спричиняти небажані вияви: спазми кишечника, екстрапірамідні розлади, шкірні висипання, кропив'янку, свербіж, гіперпролактинемію, галакторею, гінекомастію [2, 15, 18], що обмежує тривалість його застосування при ГЕРХ.

Серед прокінетиків другої генерації виділяють мосаприд та ітоприд, що були синтезовані вперше в Японії. Мосаприд є селективним агоністом $5-HT_4$ та частковим антагоністом $5-HT_3$ -рецепторів. Він активізує моторику переважно верхнього відділу травного каналу: стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки та має протиблювотну дію. Деякі дослідження свідчать про ефективність використання мосаприду при ГЕРХ, але лише при призначенні у великих дозах, що небажано із-за можливості збільшення ризику побічних явищ [23, 27].

З 1995 року в клінічній практиці почали застосовувати новий прокінетик — ітоприду гідрохлорид. В Україні цей препарат представлений як «Праймер®» (Mili Healthcare Ltd., Велика Британія). Ітоприду гідрохлорид є антагоністом периферичних дофамінових D₂-рецепторів, має антихолінергічну активність та регулює синтез гастроінтестинальних гормонів [22, 30].

Завдяки комбінованому механізму дії ітоприду гідрохлорид характеризується максимальними можливостями стимуляції моторики стравоходу та ніжньостравохідного сфінктера порівняно з іншими прокінетичними препаратами [3]. Крім того, важливу позитивною стороною використання ітоприду при ГЕРХ є не лише його швидкий та стійкий клінічний ефект, а й можливість тривалого вживання без розвитку яких-небудь побічних ефектів [7]. Переваги ітоприду в ефективності та безпечності перед цизапридом, метоклопрамідом, мосапридом і домперидоном доведено у подвійно-сліпих, рандомізованих, порівняльних дослідженнях Європи та Росії [14]. Наприклад, у порівняльному дослідженні ітоприду з мосапридом загальна ефективність була оцінена, як від «найліпшої» до «доброї», в достовірності ($p < 0,05$) більшої кількості пацієнтів у групі лікування ітопридомом (93,3 %), порівняно з групою мосаприду (63,33 %). У цьому дослідженні доведено, що ітоприд має вищий профіль ефективності та безпечності порівняно з мосапридомом [26]. У клінічних апробаціях Р.Г. Мязіна було показано, що результати при використанні ітоприду в лікуванні ГЕРХ та ФД були значно вищі, ніж домперидону [9].

Про ефективність ітоприду гідрохлориду у складі комбінованої терапії з ІПП при ГЕРХ свідчать результати досліджень як зарубіжних, так і українських авторів: О.Я. Бабака та Т.Л. Можиної [2], М.Б. Щербиніної та співавт. [14].

При лікуванні хворих, які страждають від ГЕРХ у початковій стадії захворювання, коли ще немає езофагіту і є лише основні клінічні симптоми (печія, біль за грудниною та в епігастральній ділянці, відрижка, дисфагія), доцільно починати лікування з прокінетиків, тому особливої уваги слід приділити ефективності застосування ітоприду гідрохлориду як монотерапії ГЕРХ. Так О.Н. Мінушкін і співавт. довели ефективність ітоприду при лікуванні хворих ГЕРХ 0–1 стадії рецидивуючої течії у режимі монотерапії протягом 25 днів. На тлі монотерапії ітопридомом печію було повністю усунено до кінця першого тижня у 90 % хворих, а епітелізація ерозій стравоходу після повного курсу лікування зареєстрована у всіх пацієнтів з ерозійною формою ГЕРХ [8]. Л.Н. Білоусова та

співавтори засвідчили, ітоприд позбавляє від основних клінічних симптомів — печії, відрижки повітрям, відрижки їжею, кислим, відчуття гіркоти в роті, нудоти за 5–9 днів терапії і призводив до швидкого зниження інтенсивності печії вже через 3 дні терапії. Слід зазначити, що ітоприду гідрохлорид виявляв свої клінічні можливості відносно як кислих, так і лужних рефлюксів [5]. Останній факт заслуговує особливої уваги, оскільки відкриває перспективи для лікування ГЕРХ, зумовленої некислими рефлюксами. Ці дані потребують подальшого вивчення, що і стало підставою для проведення нашого дослідження.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 35 пацієнтів з легкою формою ГЕРХ (11 чоловіків та 14 жінок) віком від 26 до 84 років (середній вік $(49,2 \pm 2,2)$ року). Діагностика ГЕРХ ґрунтується на визначенні та класифікації Монреальського консенсусу [32]. Ми здійснювали діагностику шляхом анкетування за допомогою опитувальника, запропонованого О.Я. Бабаком та Г.Д. Фадеєнко [4]. Диспепсичний синдром виявлено у 24 хворих, синдром подразненого кишечника — у 7 (5 хворих із закрепамми, 2 — з діареєю). Діагностику зазначених функціональних порушень проводили відповідно до Римських критеріїв III [6]. Усі хворі отримували монотерапію ітоприду гідрохлоридом («Праймер®», Mili Healthcare Ltd., Велика Британія) по 1 таблетці тричі на добу впродовж 4 тиж. Перших 2 тиж лікування пацієнти щодня відповідали на запитання в анкеті, а після цього впродовж ще 2 тиж їх стан оцінювали в телефонному режимі.

Результати та обговорення

У результаті лікування «Праймером®» печія повністю зникла у 26 (76,5 %) та зменшилась у 8 (23,5 %) пацієнтів у середньому на $(3,1 \pm 0,2)$ добу. Після 2 тиж терапії печія була повністю відсутня у 31 (91,2 %) хворого і залишалася помірно вираженою у 3 (8,8 %) пацієнтів. На нашу думку, цих хворих можна зарахувати до пацієнтів з функціональною печією, яка зумовлена низьким порогом вісцеральної чутливості. За даними літератури, таким пацієнтам допомагають седативні препарати та анксиолітики [28].

Диспепсичний синдром був усунений у 21 (87,5 %) пацієнта, а зменшення його виявів відзначено у 3 (12,5 %) хворих у середньому через $(3,9 \pm 0,2)$ доби лікування. Через 2 тиж диспепсичний синдром був відсутній у 23 (95,8 %) пацієнтів і залишився у 1 (4,2 %). Отримані дані свідчать про перевагу «Праймера®» в нормаліза-

ції моторики шлунка хворих, які страждають на шлункову диспепсію, порівняно з препаратами, які використовувалися до цього часу [21].

У 4 з 5 хворих закрепи зникли в середньому на $(3,5 \pm 0,7)$ добу лікування. Ефекту від лікування діареї відмічено не було.

Таким чином, «Праймер®» зарекомендував себе як ефективний препарат для лікування порушень тону та моторики в будь-якому відділі травного каналу, особливо при їх поєднанні: ГЕРХ з функціональною диспепсією чи синдромом подразненої кишки із закрепами. Цей факт доводить, що ітоприд («Праймер®») — це єдиний прокінетик, який регулює моторику травного каналу від стравоходу до кишечника та може застосовуватися як засіб для стимуляції не лише верхніх, а й нижніх відділів травної системи.

Під час терапії в однієї хворої виникли вияви алергійної реакції (висипання, свербіж шкіри), внаслідок чого подальше лікування було припи-

нене. Решта хворих добре перенесли лікування та завершили повний його курс.

Висновки

Монотерапія «Праймером®» сприяє зникненню симптомів легкої форми ГЕРХ у середньому на $(3,1 \pm 0,2)$ добу лікування у 76,5 %, а через 2 тиж — у 91,2 % пацієнтів.

Синдром функціональної диспепсії усувається у 87,5 % хворих на $(3,9 \pm 0,2)$ добу лікування і у 95,8 % — через 2 тиж.

Усунення виявів синдрому подразненого кишечника із закрепами досягається у 80 % пацієнтів у середньому на $(3,5 \pm 0,7)$ добу лікування «Праймером®».

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі полягають у вивченні ефективності «Праймеру®» за різних варіантів рефлюксу, особливо слабких, лужних, газових та змішаних.

Список літератури

1. Бабак М.О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1. — С. 16–20.
2. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5. — С. 4–11.
3. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія. — № 5 (43). — 2008. — С. 4–1126.
4. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. — К: Інтерфарма, 2000. — 175 с.
5. Белоусова Л.Н., Ткаченко Е.И. Гармонізація моторики шлунка у пацієнтів с ГЕРБ як основа підвищення ефективності терапії // Гастроентерологія Санкт-Петербурга. — 2009. — № 1. — С. 20–24.
6. Вдовиченко В.І., Бичков М.А., Денисюк Я.С. Функціональні захворювання органів травлення у світі Римських III критеріїв: Керівництво для лікарів. — Львів, 2008. — 106 с.
7. Маєв І.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. і др. Перспективи застосування нового прокінетика с двойним механізмом дії в терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Фармація. Гастроентерологія/гепатологія. — 2009. — № 2.
8. Минушкін О.Н. Ефективність застосування препарату Ганатон в ліченні больних ГЕРБ // Ефективна терапія в гастроентерології. — 2008. — № 3. — С. 20–24.
9. Мязин Р.Г. Сравнение прокінетиков ітоприда и домперидона при ліченні пацієнтів с гастроєзофагеальної рефлюксною хворобою і пацієнтів с функціональною диспепсією // РМЖ. Гастроентерологія. — 2010. — № 6 (355).
10. Острогляд А.В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 30–32.
11. Ткач С.М. Сходства і различия інгібиторов протонної помпи: який препарат слід вважати оптимальним? // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3. — С. 89–93.
12. Томаш О.В., Руденко Н.Н. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: традиційний погляд і нові підходи к ліченню // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3. — С. 98–106.
13. Щербинина М.Б. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. — К: Медкнига, 2009. — 100 с.
14. Щербинина М.Б., Закревская Е.В., Скороход Т.А. Новые стратегии в ліченні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4. — С. 83–89.
15. Albibi R., McCallum R. Metoclopramide: pharmacology and clinical application // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 14. — P. 5–7.
16. Bennet J.R. The oesophagus // Recent Adv. Gastroenterol. — 1990. — N 8. — P. 81–100.
17. Bretagne J.F., Richard-Molard B., Honnorat C. et al. Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults // Presse Med. — 2006. — Vol. 35. — P. 23–31.
18. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 14. — P. 5–7.
19. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An Evidence-based appraisal of reflux disease management — Genwal Workshop Report // Gut. — 1999. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 1–16.
20. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
21. Finney J.S., Kinnersley N., Hughes M. et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia // J. Clin. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 26. — P. 312–320.
22. Iwanaga Y., Miyashita N., Saito T. et al. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride // Jpn. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 71. — P. 129–137.
23. 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.
24. Khan M., Santana J., Donnellan C. et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18. — CD003244.
25. Rai A., Orlando R. Gastroesophageal reflux disease // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 14. — P. 326–333.
26. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // J. Indian Med. Ass. — 2004. — 102 (12). — P. 735–737.
27. Ruth M., Finizia C., Cange L., Lundell L. The effect of mosapride on oesophageal motor function and acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15. — P. 1115–1121.
28. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Functional heartburn and non-erosive reflux disease — the added value of

- impedance pH-monitoring to Rome III Criteria // Gut.— 2010.— Vol. 59.— (suppl. III).— OP013.
29. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 24 (suppl. 2).— P. 10—16.
30. 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.— P. 787—793.
31. 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.
32. Vakil N. The Montreal definition and classification of GERD — is it important? / AstraZeneca Satellite Symposium, 24 October 2006, Berlin.

В.И. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.П. Свердан

Возможности прокинетики в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Наблюдали 35 пациентов с легкой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), у которых это заболевание в 24 случаях сочеталось с функциональной диспепсией и в 7 — с синдромом раздраженной кишки (5 — с запорами, 2 — с диареей). Под влиянием монотерапии «Праймером®» симптомы ГЭРБ исчезли в среднем на $(3,1 \pm 0,2)$ сутки лечения у 76,5 %, а через 2 нед — у 91,2 % пациентов. Проявления синдрома функциональной диспепсии устранялись у 87,5 % больных на $(3,9 \pm 0,2)$ сутки лечения и у 95,8 % — через 2 нед. Запоры отсутствовали у 80 % пациентов в среднем на $(3,5 \pm 0,7)$ сутки терапии «Праймером®».

V.I. Vdovychenko, A.V. Ostroglyad, Ya.P. Sverdan

Possibilities of prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease

The observations involved 35 patients with moderate form of gastroesophageal reflux disease (GERD), in 24 cases this disease was combined with functional dyspepsia and in 7 cases with irritated bowel syndrome (5 with constipation, 2 with diarrhea). Under the influence of Primer® monotherapy, GERD symptoms disappeared on (3.1 ± 0.2) day of treatment in 76.5 %, and in 2 weeks — in 91.2 % of patients. The symptoms of functional dyspepsia disappeared on 3.9 ± 0.2 day of treatment in 87.5 % of patients and in 95.8 % patients — after 2 weeks. Constipations were absent in 80 % patients on the (3.5 ± 0.7) day of therapy with Primer®.

Контактна інформація

Вдовиченко Валерій Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Тел. (32) 252-84-72

Стаття надійшла до редакції 25 листопада 2010 р.