



Г.Д. Фадеенко, Т.Л. Можина

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
АМН Украины», Харьков

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетики итоприда гидрохлорида

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, прокинетики, итоприда гидрохлорид.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание, развивающееся при наличии патологического рефлюкса желудочного содержимого в пищевод как минимум один раз в неделю, приводящего к развитию патологических симптомов, таких как изжога, регургитация, а также к повреждению слизистой оболочки пищевода и формированию различных осложнений (пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) [33].

ГЭРБ — широко распространенное заболевание в мире: в Европе 10–20 % популяции страдают этой патологией, в Украине — 15,0–20,8 %. Заболеваемость ГЭРБ составляет 4,5–5,4 случая на 1000 населения в год [26].

ГЭРБ — это мультифакторная патология. В формировании заболевания большое значение имеют анатомические особенности строения и функционирования нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [21]. Из анатомических факторов наиболее важным является транзитная релаксация НПС, а из модифицируемых факторов риска (нерациональное питание, нерегулярная физическая активность) — наличие у пациента избыточной массы тела/ ожирения.

Наличие у пациента ожирения достоверно повышает риск развития клиники ГЭРБ, эрозивного эзофагита, эзофагеальной аденокарциномы. Риск развития указанных заболеваний прогрессивно возрастает с увеличением массы тела. Эти постулаты были подтверждены результатами ис-

следования Н. Hampel (2005): риск развития ГЭРБ у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м² и более 30 кг/м² был соответственно в 1,43 и 1,94 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а риск развития — в 1,52 и 2,78 раза.

Традиционная стандартная терапия ГЭРБ (ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды) у больных с сопутствующим ожирением часто бывает недостаточно эффективной: нередко у таких пациентов регистрируют «ночные кислотные прорывы», быстрый рецидив заболевания, неадекватную регенерацию эрозивных повреждений пищевода, прогрессирующее течение ГЭРБ. В данной статье авторы приводят современные сведения о возможных патогенетических механизмах развития ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела, а также данные доказательной медицины относительно методов коррекции патологического желудочно-пищеводного рефлюкса.

Связь между избыточной массой тела/ ожирением и ГЭРБ

Связь между наличием у пациента избыточной массы тела/ожирения и формированием ГЭРБ была продемонстрирована в нескольких метаанализах. Так, метаанализ эпидемиологических исследований о взаимосвязи ожирения и ГЭРБ показал, что наличие избыточной массы тела (ИМТ — 25–30 кг/м²) и ожирения

(ИМТ > 30 кг/м²) асоціювалося з появленим типичних жалоб, характерних для ГЭРБ (отношение рисков (ОР) — 1,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,158–1,774 и ОР — 1,94; 95 % ДИ — 1,468–2,566 соответственно), развитием эрозивного эзофагита (ОР — 1,76; 95 % ДИ — 1,156–2,677 для лиц с избыточной массой тела) и аденокарциномы пищевода (ОР — 1,52; 95 % ДИ — 1,147–2,009 и ОР — 1,64; 95 % ДИ — 1,152–2,008) [14].

Перекрестное исследование 206 пациентов, не получавших кислотосупрессивную терапию на момент включения в исследование, продемонстрировало достоверную взаимосвязь ($p < 0,005$) между результатами 24-часовой рН-метрии и ожирением, а также между объемом талии и развитием эпизодов кислого рефлюкса [11].

Еще один метаанализ клинических исследований, изучавший взаимосвязь между ожирением и появлением симптомов ГЭРБ, развитием эзофагита или госпитализацией по причине ГЭРБ, выявил прямую корреляционную связь между ИМТ и рассматриваемыми показателями (ОР — 1,57; 95 % ДИ — 1,36–1,80 — для лиц с избыточной массой тела и ОР — 2,15; 95 % ДИ — 1,89–2,45 — для пациентов с ожирением) [8].

Возможные патогенетические механизмы формирования ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела/ожирением

Точные патофизиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь между формированием ГЭРБ и наличием у пациента избыточной массы тела/ожирения, окончательно не установлены, однако выдвинуто несколько гипотез.

Предполагается, что висцеральное ожирение и увеличение объема талии приводят к повышению внутрибрюшного давления, что в свою очередь провоцирует развитие патологического кислого рефлюкса, формирование ГЭРБ вследствие повышения интрагастрального давления [9, 23].

При использовании манометрии с высокой разрешающей способностью было показано [23], что интрагастральное давление (ИГД), а также градиент гастроэзофагеального давления во время вдоха и выдоха достоверно выше ($p < 0,0001$) у лиц с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормативные значения ИМТ. Этими же авторами было показано, что повышение ИМТ на одну единицу приводит к увеличению ИГД на 0,3 мм рт. ст., причем данная связь четче прослеживалась у лиц мужского пола, чем у женщин [23]. Подобные результаты были получены в ретроспективном исследовании у больных с типичной клинической картиной ГЭРБ при проведении рН-мониторинга и

эзофагеальной манометрии [9]. В исследовании было подтверждено, что величина ИМТ влияет на показатели ИГД, возрастание ИМТ сопровождается повышением гастроэзофагеального давления на вдохе. Были названы независимые предикторы формирования хиатальной грыжи: ИМТ, ИГД и гастроэзофагеальное давление. ИГД и гастроэзофагеальное давление в некоторых случаях могут влиять на развитие патологического кислого рефлюкса и эзофагита.

Другой возможный патогенетический механизм формирования ГЭРБ на фоне ожирения — нарушение функции НПС и ослабление внешних ножек диафрагмы, что может привести к формированию хиатальной грыжи [23]. Известно, что хиатальную грыжу чаще диагностируют у пациентов с симптоматической ГЭРБ, а также у больных с патологическим кислым рефлюксом [16, 17]. Более того, пациенты с хиатальной грыжей чаще страдают от эзофагита и имеют выраженное снижение показателей рН в нижнем отделе пищевода по сравнению с лицами без нарушения функции НПС [31]. Как свидетельствуют результаты ретроспективного исследования 1389 пациентов, ожирение является независимым фактором формирования хиатальной грыжи [34]. Возможно, при ожирении повышение ИГД приводит к изменению функционального состояния НПС, ослаблению ножек диафрагмы, располагая, таким образом, к появлению хиатальной грыжи и развитию ГЭРБ.

Еще один патогенетический механизм, объясняющий частое формирование ГЭРБ у больных ожирением, — слабый пищеводный клиренс. Эти данные были получены в исследовании, проведенном под руководством Quiroga [25], в ходе которого сравнивались показатели пищеводной манометрии у больных ГЭРБ с нормальными показателями ИМТ и лицами, страдавшими одновременно ГЭРБ и ожирением. У всех пациентов с ГЭРБ было зафиксировано замедление моторики пищевода, у больных ГЭРБ и ожирением имели место также другие патологические изменения: неудовлетворительный пищеводный клиренс, гипотензия НПС, пищевод «щелкунчика» и другие неспецифические нарушения моторики пищевода.

Однако ведущим патогенетическим механизмом формирования ГЭРБ у больных ожирением является транзитная релаксация НПС (ТР НПС). Основой формирования ТР НПС считают растяжение желудка, которое сопровождается интенсивной стимуляцией механорецепторов проксимального отдела желудка [18, 24]. Эти данные были подтверждены в клиническом исследовании, в котором больные ГЭРБ были рас-

пределены на три группы (28 пациентов с ожирением, 28 — с избыточной массой тела и 28 — с неизменными показателями ИМТ) и подвергнуты тщательному инструментальному обследованию (верхняя эндоскопия, манометрия, рН-метрия как во время еды, так и в постпрандиальный период) [35]. Полученные результаты свидетельствуют, что количество ТР НПС в постпрандиальный период было значительно выше ($p < 0,001$) у лиц с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между повышением количества эпизодов ТР НПС и развитием кислого рефлюкса у больных с избыточной массой тела/ожирением.

Широко дискутируется вопрос о метаболической активности висцерального жира в качестве патогенетического фактора развития ГЭРБ. Было убедительно показано, что хронический воспалительный процесс, протекающий в висцеральной жировой ткани у больных с ожирением, сопровождается снижением уровня протективных цитокинов (например, адипонектина) и повышением содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , интерлейкин 6). В то же время известно, что при развитии эрозивного эзофагита, пищевода Барретта имеет место повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов [32]. Предполагается, что метаболическая активность висцерального жира, активация липолиза, выброс свободных жирных кислот и адипоцитокинов могут негативно воздействовать на тонус НПС и замедлять процессы пищевода клиренса [7]. Непосредственная сенсibilизация хеморецепторов пищевода кислым желудочным рефлюксатом, а также опосредованная его сенсibilизация под воздействием провоспалительных медиаторов, возможно, является доминирующим механизмом формирования ГЭРБ и появления клинических симптомов заболевания [10, 12, 13].

Реалии и перспективы лечения ГЭРБ у пациентов с ожирением

Ведущим направлением в лечении ГЭРБ является проведение кислотосупрессивной терапии с применением ИПП для устранения закисления в пищеводе, а также создание барьера между агрессивным желудочным рефлюксатом и слизистой оболочкой пищевода при помощи антацидов или альгинатов. Данный стандарт ведения больных ГЭРБ обоснован результатами многих рандомизированных исследований, в ходе которых была доказана не только клиническая, но и морфологическая эффективность упомянутых групп пре-

паратов [5]. С другой стороны, у пациентов с сопутствующим ожирением назначение ИПП/антацидов не влияет на первопричину заболевания — нарушение запирающей функции НПС, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, поэтому при лечении больных ГЭРБ, страдающих ожирением, может быть показано дополнительное назначение прокинетических препаратов [1]. При выборе прокинетического средства необходимо учитывать особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата, наличие доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность его применения, предсказуемость действия в отношении запирающей функции НПС, предупреждение развития ТР НПС, улучшение пищевода клиренса. Одним из таких препаратов является итоприд [1].

Итоприд («Праймер», Mili Healthcare) — новый прокинетический препарат, который стали активно использовать в клинической практике в последние годы, с 2008 г. он появился на фармацевтическом рынке Украины.

Итоприд обладает комбинированным механизмом действия: является антагонистом периферических D_2 -рецепторов и обладает антихолинэстеразной активностью. Блокада D_2 -рецепторов способствует повышению активности аденилатциклазы в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, сопровождается повышением уровня цАМФ и увеличением двигательной активности упомянутых органов. Холиномиметическое действие препарата обеспечивает увлечение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгирует его действие, что в свою очередь приводит к повышению перистальтической активности тонкой и толстой кишки. Недавно было описано модуляторное воздействие итоприда на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему посредством повышения концентрации некоторых гастроинтестинальных гормонов (соматостатин, мотилин) и снижения уровня холецистокинина, адренкортикотропного гормона. Поэтому считается, что активация перистальтики пищеварительного тракта при приеме итоприда обусловлена именно комплексным действием препарата [19].

Кроме вышеуказанных особенностей, препарат имеет еще одну очень важную характеристику. Метаболизм итоприда осуществляется посредством флавиновзависимой монооксигеназы, а не при участии CYP450, то есть итоприд не участвует ни в одной из CYP-опосредованных реакций. Отсутствие взаимодействия с CYP450 свидетельствует о возможности комбинации данного препарата с другими лекарственными сред-

ствами, метаболізуючимися при допомозі системи CYP450 [22]. Этот факт очень важен при лечении больных ГЭРБ, получающих в большинстве случаев ИПП, которые, как известно, ферментируются при участии CYP2C19 или CYP3A4. Отсутствие межлекарственных взаимодействий с другими фармакологическими средствами делает итоприд препаратом выбора при назначении комбинированной (поликомпонентной) терапии.

Итоприд можно назначать больным ГЭРБ и ожирением в качестве патогенетического средства борьбы с ТР НПС. Это предположение подтверждают результаты недавно опубликованного исследования влияния итоприда на состояние НПС как на фоне приема пищи, так и в постпрандиальный период [30]. Пациентам, принявшим участие в исследовании, проводили пищеводную манометрию после 3 дней приема 50 мг итоприда/100 мг итоприда/плацебо два раза в день. Лекарственный препарат назначали за 30 мин до приема пищи, пищеводную манометрию проводили с момента введения препарата. Исследование продолжали еще в течение 120 мин после приема пищи. Регистрировали давление в НПС, эпизоды его релаксации, амплитуду и длительность перистальтических сокращений. Анализ полученных результатов позволил авторам сделать вывод о способности итоприда предотвращать развитие ТР НПС вне зависимости от дозы препарата [30].

Сравнительный анализ эффективности итоприда с другими известными прокинетиками убедительно доказал его превосходство. Так, сравнительное исследование домперидона (30 мг/сут) и итоприда (150 мг/сут) выявило сопоставимую прокинетическую активность этих препаратов [29]. Другое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование эффективности и безопасности итоприда (150 мг два раза в сутки) и мосаприда (15 мг два раза в сутки) показало превосходство итоприда (высокая прокинетическая активность итоприда зафиксирована у 80 % пациентов, мосаприда — только у 50 %; неудовлетворительная прокинетическая активность при приеме итоприда не отмечена, в то время как в группе мосаприда она составила 10 %) [6]. Итоприд имел более высокий профиль безопасности: побочные эффекты при его назначении не зарегистрированы, при лечении мосапридом их частота составила 16,7 % [6].

Итоприд положительно зарекомендовал себя в клинических исследованиях при лечении пациентов с ГЭРБ. Первое сообщение об эффективном применении итоприда у лиц, страдающих рефлюкс-эзофагитом, было опубликовано в

1999 г. Группа японских исследователей под руководством К. Иноэ назначала итоприд 30 больным рефлюкс-эзофагитом в дозе 150 мг/сут на протяжении 8 нед [15]. Авторы показали, что на фоне лечения итопридом уменьшение эпизодов изжоги достигается у 56 % пациентов, нивелирование ощущения тяжести в эпигастрии — у 80 %, улучшение аппетита — у 66,7 %, исчезновение вздутия живота — у 100 %, уменьшение боли в верхней половине живота и улучшение эндоскопической картины — у 34,6 % больных (преимущественно у пациентов с рефлюкс-эзофагитом А и В степени) [15]. Побочных явлений, связанных с итопридом, выявлено не было.

В другом более позднем исследовании итоприд назначали больным ГЭРБ, которые имели эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита I–II степени по классификации Savary-Miller, в суточной дозе 150 или 300 мг на протяжении 30 дней. После окончания исследования авторы отметили, что прием итоприда уменьшал сроки регенерации рефлюкс-эзофагита. На фоне приема 300 мг итоприда достижение общего времени с $\text{pH} < 4$ и нормализация показателей шкалы DeMeester наблюдались достоверно чаще, чем при использовании итоприда в дозе 150 мг/сут [20]. Полученные данные позволили Y.S. Kim рекомендовать итоприд для лечения больных ГЭРБ.

Публикация вышеуказанных результатов клинических исследований, свидетельствующих о том, что **среди всех прокинетических препаратов именно итоприд оказывает максимальное влияние на моторику пищевода и функциональную активность НПС**, позволила М.М. Wolfe (2007) высказать предположение о целесообразности включения итоприда в стандарты лечения больных ГЭРБ.

Эффективность итоприда в лечении ГЭРБ была показана в ряде клинических исследований. Одним из ярких исследований является работа, в которой больные ГЭРБ получали итоприда гидрохлорид по 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед [3]. Оценивали динамику симптомов, качество жизни, а также влияние препарата на вегетативную дисфункцию. Результаты клинического испытания показали нивелирование или значительное уменьшение изжоги в 90 % случаев; у всех пациентов с эрозивной формой ГЭРБ констатировали полную эпителизацию эрозий. Зафиксировано значительное уменьшение вегетативной дисфункции как по парасимпатическому, так и по симпатическому типу, а также улучшение показателей качества жизни [3].

Еще в двух исследованиях доказана хорошая переносимость и высокая безопасность итоприда

[2, 4]. Многие научные публикации подчеркивают минимальный риск развития побочных эффектов при приеме итоприда: в ходе различных клинических исследований было проведено более 1000 назначений данного прокинетического препарата, при этом частота регистрации диареи составила 0,7 %, боли в животе — 0,3 %, головной боли — 0,3 %. В течение последних 15 лет итоприд принимали более 10 млн больных, при этом не было зафиксировано ни одного случая удлинения интервала QT (причина, по которой был отозван с фармацевтического рынка прокинетик цизаприд).

Доказанная высокая эффективность и безопасность итоприда гидрохлорида побудила ученых к созданию новых форм доставки лекарственного средства, комбинации его с другими фармацевтическими препаратами. Необходимо отметить работу S. Sabnis и соавторов [27]. Исследователи создали новую лекарственную форму, содержащую два активных компонента — рабепразол и итоприд, и доказали, что концентрация обоих препаратов в такой комбинированной форме выпуска достаточна для оказания необходимого терапевтического эффекта при лечении больных ГЭРБ. Предполагается, что применение такой формы выпуска лекарственных средств позволит повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить эффективность проводимой терапии. В настоящее время ожидается публикация результатов клинических исследований по применению комбинированной формы лекарственного средства, содержащей как кислотосупрессивное, так и прокинетическое действующее вещество, у больных ГЭРБ.

Пристального внимания заслуживает работа T. Satpathy, в которой рассматривалась гипотеза возможной пролонгации прокинетического действия итоприда при условии более длительного нахождения препарата в полости желудка [28]. Группой ученых была создана специальная фор-

ма доставки итоприда — микросфера с добавлением пенообразующего гидрогеля, в качестве альгинатного матрикса был использован карбонат кальция. Результаты тестирования новой формы доставки итоприда на лабораторных животных (крысах), страдавших ГЭРБ, продемонстрировали, что микросферы имеют четкую сферическую форму с гладкой поверхностью, обладают хорошей плавучестью, что позволяет этой лекарственной форме длительно находиться в полости желудка. Кроме того, ученые зафиксировали более высокую антацидную, антиязвенную и антирефлюксную активность «гастроретенционной» формы доставки итоприда по сравнению с обычной формой выпуска препарата [28]. В ближайшем будущем ожидается проведение клинических исследований эффективности применения «гастроретенционной» формы итоприда у больных ГЭРБ.

Таким образом, при проведении полноценной патогенетической терапии ГЭРБ у пациентов, страдающих ожирением или имеющих избыточную массу тела, назначение прокинетического препарата итоприда гидрохлорида («Праймера») необходимо рассматривать в качестве обязательного компонента базовой терапии. Включение прокинетика в схему лечения больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением является ключевым моментом медикаментозной терапии, что позволит нормализовать функцию нижнего пищеводного сфинктера, восстановить моторику пищевода. Применение итоприда хорошо переносится больными, не сопровождается развитием значимых побочных эффектов и может быть показано пациентам, страдающим ГЭРБ и имеющим избыточную массу тела/ ожирение. Применение новых форм выпуска итоприда гидрохлорида позволит повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить эффективность проводимой антирефлюксной терапии.

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. Белоусова Л.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — № 1. — С. 20—24.
3. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 3. — С. 20—24.
4. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетиков 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.
5. Фадеев Г.Д., Бабак М.О., Можина Т.Л. Новый алгоритм медикаментозной терапии ГЭРБ // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4. — С. 4—7.
6. Amarpurkar D.N., Rane P. 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. Assoc. — 2004. — Vol. 102 (12). — P. 735—737.
7. Chung S.J., Kim D., Park M.J. et al. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1360—1365.

8. Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 2619–2628.
9. de Vries D.R., van Herwaarden M.A., Smout A.J. et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 103.— P. 1349–1354.
10. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— Vol. 53 (9).— P. 2307–2312.
11. El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. et al. Obesity increases oesophageal acid exposure // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 749–755.
12. Fass R., Naliboff B., Higa L. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans // *Gastroenterology.*— 1998.— Vol. 115.— P. 1363–1373.
13. Festi D., Scafoli E., Baldi F. et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15 (14).— P. 1690–1701.
14. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 143.— P. 199–211.
15. 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.
16. Iovino P., Angrisani L., Galloro G. Proximal stomach function in obesity with normal or abnormal oesophageal acid exposure // *Neurogastroenterol Motil.*— 2006.— Vol. 18.— P. 425–432.
17. Iovino P., Angrisani L., Tremolterra A. Abnormal esophageal acid exposure is common in morbidly obese patients and improves after a successful Lap-band system implantation // *Surg. Endosc.*— 2002.— Vol. 16.— P. 1631–1635.
18. Kahrilas P.J., Shi G., Manka M. et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 118.— P. 688–695.
19. Katagiri F., Shiga T., Inoue S. et al. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects // *Pharmacology.*— 2006.— Vol. 77 (3).— P. 115–21.
20. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 11 (27).— P. 4210–4214.
21. Mohammed I., Cherkas L.F., Riley S.A. et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study // *Gut.*— 2003.— Vol. 52.— P. 1085–1089.
22. Mushiroda T., Douya F., Takahara E. et al. The involvement of flavin containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate // *Drug Metab. Dis.*— 2000.— Vol. 28.— P. 1231–1237.
23. Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 130.— P. 639–649.
24. Penagini R., Carmagnola S., Cantu P. et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 126.— P. 49–56.
25. Quiroga E., Cuenca-Abente F., Flum D. et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance // *Surg. Endosc.*— 2006.— Vol. 20.— P. 739–743.
26. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Wallander M.A. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— P. 751–760.
27. Sabnis S., Dhavale N.D., Jadhav V.Y. et al. Spectrophotometric simultaneous determination of rabeprazole sodium and itopride hydrochloride in capsule dosage form C/sites/entrez // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.*— 2008.— Vol. 69 (3).— P. 849–852.
28. Satapathy T., Panda P.K., Goyal A.K. et al. Evaluation of anti-GERD activity of gastro retentive drug delivery system of itopride hydrochloride // *Artif Cells Blood Substit Immobil. Biotechnol.*— 2010.— Vol. 38 (4).— P. 200–207.
29. Sawant P., Das H., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *J. Assoc. Physicians of India.*— 2004.— Vol. 52.— P. 626–628.
30. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Электронный документ.— doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04487.x.
31. Suter M., Dorta G., Giusti V. et al. Gastro-oesophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients // *Obes. Surg.*— 2004.— Vol. 14.— P. 959–966.
32. Tselepis C., Perry I., Dawson C. et al. Tumour necrosis factor- α in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action // *Oncogene.*— 2002.— Vol. 21.— P. 6071–6081.
33. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1900–1920.
34. Wilson L.J., Ma W., Hirschowitz B.I. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 2840–2844.
35. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // *Gastroenterology.*— 2007.— Vol. 132.— P. 883–889.

Г.Д. Фадеєнко, Т.Л. Можина

Лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням: роль та місце сучасного прокінетика ітоприду гідрохлориду

Результати багатьох клінічних та когортних досліджень свідчать, що ожиріння є одним з факторів ризику, який впливає на розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та деяких ускладнень: персистуючий перебіг симптомів ГЕРХ, ерозивний езофагіт та аденокарциному стравоходу. Ітоприду гідрохлорид — це новий прокінетичний препарат, який впливає на моторику шлунка та стравоходу завдяки антидопаміновій та антиацетилхолінестеразній активності. Значна патогенетична роль дисфункції езофагеальної моторики у розвитку ГЕРХ робить доцільним призначення ітоприду для нівелювання кислого стравохідного рефлюксату у хворих на ГЕРХ та ожиріння.

G.D. Fadeenko, T.L. Mozhyna

The treatment of gastro-esophageal reflux disease in patients with obesity: the key role of newly developed prokinetic agent itopride hydrochloride

The results of multiple clinical and cohort studies indicate that obesity is one of the risk factors influencing on the development of gastro-esophageal reflux disease (GERD) and some of its complications: persistent course of the GERD symptoms, erosive esophagitis, and esophageal adenocarcinoma. Itopride hydrochloride is a newly developed prokinetic agent, which enhances gastric and esophageal motility through both antidopaminergic and anti-acetylcholinesterasic actions. The importance of esophageal motor dysfunction in the pathogenesis of GERD makes it reasonable to use the itopride for the removal of the acidic esophageal reflux in patients with GERD and obesity.

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., заступник директора ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 14 січня 2011 р.