

МЕСТО И ВЫБОР ПРОКИНЕТИКА

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В статье обосновано применение прокинетики при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенность и преимущество итоприда (Ганатона) перед ранее известными препаратами этой группы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, итоприд (Ганатон), механизм действия, преимущество

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является заболеванием, обусловленным нарушением перистальтики органов эзофагогастродуоденальной зоны, часто повторяющимися забросами в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, удлинением времени экспозиции рефлюктата в пищеводе, приводящих к повреждению дистальной части пищевода [1].

Актуальность проблемы. Интерес к ГЭРБ определяется ее высокой распространенностью и ростом заболеваемости, в ряде случаев развитием тяжелых осложнений (стриктура пищевода, кровотечение из язв пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома и др.), а также ухудшением самочувствия больного, снижением его качества жизни [2, 3].

По данным зарубежных статистических исследований, распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет от 40 до 50% [4].

По данным российских авторов, распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз в неделю и чаще на протяжении последних 12 месяцев) составляет 40–60%, причем у 45–80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит [5].

Причинами изжоги являются [1, 6]:

- длительное воздействие на слизистую оболочку пищевода кислотой и пепсином, причем решающим фактором является частота, интенсивность и продолжительность забросов (процент времени с $pH < 4$);

- длительное воздействие H^+ ионов вызывает снижение порога чувствительности рецепторов стенки

пищевода, реагирующих в норме на изменение давления в органе, перерастяжение и т. п.

В основе развития ГЭРБ имеет огромное значение нарушение моторики, а именно: 1) замедление опорожнения желудка и снижение перистальтики пищевода, 2) нарушение расслабления и недостаточная сила сокращения нижнего пищеводного сфинктера (НПС) на фоне эпизодов повышения внутрибрюшного давления, 3) состав рефлюктата (кислота, пепсин и желчь), который может определять тяжесть заболевания.

Таким образом, ГЭРБ развивается вследствие [7, 8]:

- 1) снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями:

- в результате увеличения числа эпизодов проходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) вкупе с расслаблением ножек диафрагмы и сокращением продольных мышц пищевода,

- из-за полной или частичной его деструктуризации при грыже пищеводного отверстия диафрагмы,

- за счет первичного снижения давления в НПС;

- 2) нарушения клиренса пищевода, развивающегося вследствие комбинации двух факторов – ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны;

- 3) повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин);

- 4) повышения внутрибрюшного давления, в частности вследствие наличия избыточной массы тела и ожирения; ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод: количество эпизодов ПРНПС в течение 2 часов

после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц;

5) нарушения опорожнения желудка;

6) неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого.

Другие причины недостаточности НПС включают в себя склеродермию, беременность, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, бета-адренергические средства, эуфиллин) и т. п.

С патофизиологической точки зрения ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта [9, 10].

Клиническая картина ГЭРБ характеризуется *пищеводными* (изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия, боль в эпигастральной области, ощущение кома в горле при глотании, боли в грудной клетке и др.) и *внепищеводными* проявлениями (кашель, астма, ларингит, синусит, фарингит и др.) [2, 6].

Диагноз ГЭРБ может быть выставлен на основании:

■ характерных симптомов, вызывающих беспокойство пациента (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным);

■ выявления изменений со стороны слизистой оболочки пищевода (по данным эндоскопического обследования, гистологического или электронномикроскопического исследования биоптата слизистой оболочки пищевода);

■ инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка (внутрипищеводный рН-мониторинг, 24-часовой рН-мониторинг, комбинированный многоканальный внутрипросветный импеданс и др.).

Основными целями медикаментозного лечения больных ГЭРБ являются: предотвращение возникновения рефлюкса, уменьшение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса, а также устранение диффузных и очаговых патологических поражений слизистой оболочки

пищевода и повышение ее защитных свойств. При этом лечение должно быть комплексным, включающим в себя как прием лекарственных препаратов, так и нормализацию образа жизни.

■ По данным российских авторов, распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или кислой отрыжки 1 раз в неделю и чаще на протяжении последних 12 месяцев) составляет 40–60%, причем у 45–80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит

Основные методы лечения ГЭРБ [11, 12]:

- общие мероприятия,
- альгинаты,
- антациды,
- ИПП,
- блокаторы H₂-рецепторов гистамина,
- прокинетики,
- операция,
- эндоскопическая терапия.

Немедикаментозное лечение ГЭРБ:

- отказ от курения,
- снижение массы тела при наличии избыточного веса,
- спать с приподнятым с помощью подставок на 15–20 см головным концом кровати (нельзя подкладывать под голову несколько подушек),
- отказ от ношения тесной одежды, тугих поясов, ремней и корсетов,
- избегать чрезмерной нагрузки на мышцы брюшного пресса,
- воздерживаться от физических упражнений, связанных с наклонами туловища, поднятия тяжестей весом более 10 кг,
- по возможности не принимать лекарственные препараты, снижающие тонус НПС (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, спазмолитики, антидепрессанты, теофиллин, прогестерон и др.), а также средства, повреждающие слизистую оболочку пищевода (НПВП, доксициклин, хинидин и др.),
- устранение явлений хронического запора.

Рекомендации пациентам с ГЭРБ:

- прекратить или ограничить прием алкоголя, газированных напитков,
- не употреблять острую, очень горячую или холодную пищу,
- не переедать (регулярный прием пищи малыми порциями 3–4 раза в день),
- исключить еду всухомятку, прием большого количества жидкости во время еды, прием пищи на ночь (менее чем за 2 часа до сна), «перекусывание» перед сном и в ночное время, прием пищи лежа, лежание после еды,
- необходимо отказаться или ограничить прием жиров, кофе, шоколада, зеленого лука и чеснока, мяты, томатов, цитрусовых, кислых фруктовых соков,
- в рацион нужно включать продукты, обладающие щелочной реакцией («пищевые антациды»): сливки, сметану, молоко, творог, паровые котлеты, отварное мясо, рыбу, птицу, растительное масло, белый хлеб.

■ В настоящее время используется новый прокинетик с двойным механизмом действия – итоприд (Ганатон). Препарат обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых V2-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы

Учитывая, что ГЭРБ относится к кислотозависимому заболеванию, при лекарственной терапии большое значение отводится приему ИПП, которые подавляют кислотопродукцию желудка, за счет чего снижается активность пепсина, уменьшается объем и агрессивность желудочного содержимого (рефлюктанта) [1, 13].

С учетом патогенетической роли двигательных нарушений пищевода и желудка важное место в терапии ГЭРБ занимают *прокинетики* – препараты, нормализующие моторику желудочно-кишечного тракта.

Различают два вида регуляторов двигательной активности пищевода и желудка [14, 15]: *тормозя-*

щие (допамин, секретин, холецистокинин, оксид азота, глюкагон, соматостатин) и *стимулирующие* (ацетилхолин, мотилин, гастрин, серотонин, инсулин, субстанция P).

В клинике применяются: *метоклопрамид* – блокатор центральных допаминергических рецепторов, вызывающий устранение влияния допамина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта и повышение эвакуаторной и двигательной активности желудка, но имеющий серьезные центральные побочные эффекты (экстрапирамидальные расстройства), *домперидон* – периферический блокатор допаминергических рецепторов (без центральных побочных эффектов) [14, 16]. В настоящее время используется новый прокинетик с двойным механизмом действия – итоприд (Ганатон) [17, 18].

Препарат обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых V2-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. Прокинетик убирает тормозящее действие допамина на моторику и предотвращает разрушение ацетилхолина, усиливая передачу импульса на двигательный нейрон и стимулируя моторику желудочно-кишечного тракта [19]. Препарат метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, в т. ч. ИПП, часто применяемыми в лечении ГЭРБ. Ганатон оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприд активизирует пропульсивную моторику желудка, ускоряя транзит по желудку, улучшая его опорожнение, за счет антагонизма D2-рецепторов и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы.

Важной положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата [20]. В исследовании ENGIP-I (Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-I) study) у больных ГЭРБ наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выра-

женности уже к третьим суткам от начала приема препарата [21]. В 2011 г. E. Scarpellini и соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое показало, что итоприд предупреждает возникновение эпизодов спонтанного расслабления НПС после еды, что может служить объяснением его эффективности при лечении ГЭРБ [18]. В исследовании, проведенном О.Н. Минушкиным, была отмечена эффективность Ганатона в лечении неэрозивной и эрозивной форм ГЭРБ [22]. Для итоприда характерна хорошая переносимость, редкое возникновение побочных эффектов даже при длительном клиническом применении. Так, диарея отмечалась в 0,7% случаев, боль в животе и головная боль – менее чем у 0,3% обследованных пациентов. Значимым преимуществом этого препарата в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня пролактина в крови и развития гинекомастии при использовании препарата в обычных терапевтических дозах. Не отмечено влияния на продолжительность интервала QT, отсутствие способности проникать через гематоэнцефалический барьер [19, 20].

- Преимущество итоприда (Ганатона) [23]:
- более полное устранение симптомов: комплексное действие, направленное на разные отделы желудочно-кишечного тракта;
 - удобство и комфорт в лечении: возможность применения непосредственно перед едой;
 - быстрое терапевтическое действие: достижение пиковых концентраций в плазме через 30–45 минут после приема;
 - оптимально сочетается с другими лекарственными препаратами: метаболизируется с участием альтернативных ферментных систем (с участием флаavin-содержащей монооксидазы, а не CYP-450);
 - удобно для рекомендаций: применяется по 1 таблетке (50 мг) внутрь перед едой трижды в день, препарат может использоваться длительными курсами в течение 8 недель и дольше.

Исходя из результатов доказательных исследований, можно надеяться, что итоприд (Ганатон) может широко использоваться в клинической практике как препарат, имеющий преимущества по эффективности, безопасности и терапевтическим возможностям перед другими прокинетиками при лечении больных с ГЭРБ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Медпрактика-М, 2012.
2. Болезни пищевода // под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. М.: Триада - X, 2000.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. 2008. №135. P. 1383–1391.
4. Shaker R., Castell D.O., Schottnfeld P.S., et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. 2003. №98. P. 1487–1493.
5. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. [и др.] Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ») // Терапевтический архив. 2011. №1. С. 45–50.
6. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. №101. P. 1900–1920.
7. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия, профилактика // Фарматека. 2003. №7. С. 1–9.
8. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (пособие для врачей) // Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2010.
9. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А., Пасечников В.Д. Нарушения моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. №6. С. 35–39.
10. Dickman R., Fass R. The pathophysiology of GERD // Grranderath F.A., Kamolz T., Pointher R. (Eds.). Gastroesophageal Reflux Disease. Principles of Disease, Diagnosis and Treatment Springer. Wien – NewYork, 2006. P. 13–22.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.