

Висцеральна гіперчутливість і електромеханічна дисфункція як терапевтичні цілі в ліченні функціональної диспепсії у дітей

Правильна ідентифікація функціональної диспепсії (ФД), ґрунтована на Римських критеріях III перегляду, є першим кроком в ліченні. Проведення діагностичких і скринингових тестів для оцінки захворювань со схожими симптомами може бути важливим, але не є необхідним для постановки діагнозу ФД. Швидка постановка діагнозу (в тому числі ФД) і очікування позитивного відповіді на терапію потенційно збільшують досягнення результату лічення. Важливо відзначити, що ефект плацебо може бути особливо виражений у дітей з функціональними порушеннями шлункової кишки (ФНПТ), що потрібно врахувати при інтерпретації ефективності досліджуваних заходів.

Обов'язковим умовою при ліченні ФНПТ є створення позитивного настрою і навчання пацієнта. Наявність суб'єктивних симптомів при ФНПТ повністю можливо, що дає ґрунтову розглядати їх в контексті біопсихосоціальної моделі і набадьорює пацієнтів і їх родичів в стосунку до покращення ефективності терапії. Висцеральна гіперчутливість і електромеханічна дисфункція представляють собою потенційні цілі для медикаментозної терапії. В той же час покращити ефективність лічення можна з урахуванням причинних факторів (наприклад, запалення, тривоги і т.д.). Лічення ФД, як і інших ФНПТ, в межах біопсихосоціальної моделі потребує включення медикаментозних і психологічних методик. Ефективна медикаментозна терапія повинна бути спрямована переважно на конкретний патофізіологічний механізм, але симптоматичне лічення також може бути корисним.

Незважаючи на те, що лікарська терапія спрямована на певні цілі, слід відзначити, що висцеральна чутливість, моторика і запалення не існують ізольовано, а багато препаратів впливають на більш ніж одну область чутливості і механічну функцію.

Висцеральна гіперчутливість як ціль для терапії

Лічення підвищеної висцеральної чутливості, пов'язаної з еластичністю при ФД, ґрунтується на використанні антидепресантів, в тому числі трициклічних (ТЦА), селективних інгібіторів зворотного захопту серотоніну (СІОЗС) і інших препаратів со схожим дією. Антидепресанти можуть впливати на стан тривоги/депресії, сприйняття стресових ситуацій, порогов подразливості і/або якості сну. В той же час ці препарати можуть впливати на функціональні шлунково-кишкові болі через центральну нервову систему шляхом знеболювання або безпосередньо на чутливість шлунково-кишкового тракту (ЖКТ). Серотонінергічні нейрони грають важливу роль в формуванні болей, пов'язаних з ЖКТ. Але антидепресанти не завжди можна виділити з їх дії на моторику. Наприклад, по даним емоційної емісії комп'ютерної томографії і навантажувальних тестів, ТЦА уповільнюють евакуацію з шлунка і впливають на швидкий транзит з кишечника у здорових людей, але не впливають на адаптацію шлунка, за винятком постпрандіальної тошноти. СІОЗС також скорочують час транзиту в кишечнику у здорових осіб, але в стосунку до зменшення чутливості або розтягнутості шлунка дані відсутні. Слід відзначити, що до проведення лічення препаратами з груп ТЦА, СІОЗС, необхідно врахувати можливість появи потенційних побічних ефектів, в тому числі серцевої аритмії і антихолінергічних ефектів.

Обобщенные доказательные данные не подтверждают значимого влияния

СІОЗС или ТЦА на висцеральную чувствительность у взрослых. Потенциальная роль этих препаратов в лечении висцеральной гиперчувствительности, а также нарушений гастродуоденальной моторики может быть дополнительно рассмотрена в реализуемом в настоящее время международном многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором сравниваются влияние эсциталопрама и amitриптилина у взрослых с ФД.

Существуют ограниченные данные о применении препаратов из группы ТЦА и СІОЗС в лечении ФД у детей. Однако в исследовании включались преимущественно смешанные когорты пациентов с ФНПТ. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ применение amitриптилина (ТЦА) в течение 8 нед у 33 детей с синдромом раздраженного кишечника (СРК) достоверно улучшало качество жизни пациентов и приводило к облегчению некоторых специфических симптомов, например, снижению боли в правом нижнем квадранте живота. Причины данной специфичности не были изучены. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ у 90 детей с ФНПТ, в том числе с ФД (8% в группе плацебо и 13% в основной), на фоне приема amitриптилина не было продемонстрировано различий в зависимости от диагноза по первичным исходам в виде улучшения симптомов. Примечательно, что в этом исследовании убедительные доказательства улучшения процесса «обезболивания» отмечались у более 2/3 пациентов, получавших плацебо. В ретроспективном исследовании, в котором принимали участие 98 детей с ФНПТ, в том числе 16 с ФД, получавших ТЦА, у 75% больных было обнаружено уменьшение симптомов во всех подгруппах пациентов с ФНПТ. Однако в исследовании отмечались ограничения по оценке выраженности симптомов, распределению в контрольной и основной группе. В 12-недельном открытом исследовании с циталопрамом (СІОЗС) с участием 25 детей с рекуррентными абдоминальными болями были отмечены улучшение общей клинической картины, уменьшение соматических симптомов, тревожности и функциональных нарушений. В настоящее время отсутствуют опубликованные данные плацебо-контролируемых РКИ по применению препаратов СІОЗС у детей с ФНПТ в целом, и с ФД в частности. Учитывая сомнительную эффективность данной группы препаратов у взрослых с ФД, СІОЗС не следует рассматривать в качестве первой линии терапии у детей ФД.

В дополнение к механической чувствительности, висцеральная хемочувствительность также может стать целью терапевтического вмешательства. Уменьшить чувствительность к липидам возможно посредством целенаправленной модификации диеты. Однако исследования, демонстрирующие долгосрочную пользу диеты с низким содержанием липидов, не проводились. Кислотная чувствительность может быть снижена непосредственно применением антацидных препаратов. Кислотоснижающая терапия блокаторами H2-гистаминовых рецепторов (H2-ГБ)

и ингибиторами протонной помпы (ИПП) приводит к снижению боли у взрослых с ФД. ИПП могут быть более эффективными, чем H2-ГБ, но в большинстве исследований когорты пациентов были смешанными, а также не учитывались носительство H. pylori и наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или их сочетания. В РКИ с участием взрослых пациентов с ФД и изжогой на фоне терапии ИПП отмечалось уменьшение симптоматики. Если терапевтический эффект связан с гиперчувствительностью к кислоте, нет полной ясности, каким образом препараты вышеперечисленных групп могут применяться для лечения поврежденной слизистой оболочки или ГЭРБ, вызванных действием желудочной кислоты, или для уменьшения выраженности симптомов диспепсии, связанных с задержкой эвакуации содержимого из желудка. Тем не менее терапия, направленная на снижение кислотности, остается наиболее распространенным эмпирическим методом лечения ФД у детей. Фамотидин продемонстрировал преимущество в сравнении с плацебо относительно глобального улучшения клинической картины у детей при болях в животе и дополнительную пользу — при ФД. В исследовании, в котором принимала участие большая группа детей, было показано, что омепразол не имел преимуществ по сравнению с ранитидином или фамотидином в уменьшении боли, тошноты или рвоты. Следовательно, несмотря на то что антацидные препараты перспективны при ФД, конкретный механизм их действия при данной патологии остается не изученным.

Лечение висцеральной хемочувствительности к препаратам при ФД направлено на конкретные болевые рецепторы, включая TRPV1. Как было описано ранее, у взрослых при приеме внутрь капсаицина достигалась десенсибилизация после первоначального усиления симптомов. У взрослых пациентов с ФД могла отмечаться повышенная чувствительность к химиотерапии (агонистам TRPV1). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применение красного молотого перца у 30 взрослых пациентов с ФД продемонстрировало эффективность в снижении общих симптомов боли и чувства переполнения в эпигастральной области на протяжении 3 нед. В группе, в которой проводилось лечение красным молотым перцем, пациенты в начале лечения испытывали дискомфорт, однако только два из них выбыли из исследования из-за выраженной боли и чувства жжения. Таким образом, капсаицин и другие агонисты TRPV1 рецепторов перспективны в использовании у больных с ФД и подтвержденной хемочувствительностью.

Целевая терапия електромеханічної дисфункції

Терапію електромеханічної дисфункції при ФД можна розділити на методи, діючі на моторику/евакуацію вмісту шлунка і впливаючі на його адаптацію. Терапія, спрямована на посилення моторики і евакуації показує неоднозначні результати при ФД. Метааналіз результатів лічення 1844 дорослих пацієнтів з ФД і

1599 учасників групи контролю продемонстрував ефективність прокінетиків в зменшенні симптоматики. Слід звернути увагу, що в більшості досліджень оцінювалася тільки короточасна ефективність прокінетиків. Інтересно, що при виборочному аналізі досліджень, в які ввійшли методи по зниженню клінічної симптоматики і евакуації вмісту шлунка, було виявлено відсутність кореляції між ними, тому передполагается, що зменшення симптомів пов'язано з альтернативними ефектами прокінетиків.

Група прокінетиків включає препарати, діючі на 5-HT-рецептори (5-HT₃-антагоністи і 5-HT₄-агоністи), дофамінові і мотилінові рецептори. На сьогодні накоплено недостатньо даних про застосування препаратів, впливаючих на 5-HT-рецептори у дітей; їх ефективність оцінювалася у дорослих пацієнтів. В одному з метааналізів були продемонструвані позитивні ефекти в вигляді зменшення симптомів у дорослих пацієнтів з ФД при застосуванні цизаприду — агоніста рецептора 5-HT₄. Однак на практиці отримані дані можуть не підтвердити специфічності різних підтипів ФД. Цизаприд і нові агоністи рецепторів 5-HT₄ регулюють моторику кишечника, діючи на холінергічну іннервацію кишечника, покращують евакуацію і адаптацію шлунка, включаючи потенційну модуляцію висцеральної чутливості. Із-за високого ризику аритмій, які потенційно можуть привести до смертельного исходу, цизаприд заборонено до застосування в США і країнах Європи. Тем не менше появлення даного побічного ефекту при різних станах, в тому числі у здорових дітей, вивчено не до кінця, тому в окремих випадках цизаприд може застосовуватися під ретельним медичним наглядом. Препарат продемонстрував не меншу ефективність і безпеку по порівнянню з цизапридом в відкритому спостережливому дослідженні у дорослих пацієнтів з ФД (n=279). На фоні застосування мотиліду — селективного агоніста 5-HT₄ і антагоніста 5-HT₃-рецепторів були отримані неочікувані результати у пацієнтів з ФД. Цинитиприд — новий агоніст рецептора 5-HT₄/антагоніст дофамінових рецепторів D-2 — продемонстрував можливість ефективно зменшувати тяжкість і вираженість симптомів, як і домперидон в III фазі подвійного сліпого РКТ.

Метоклопрамід є антагоністом дофаміну і має довгу історію застосування при ФД як ефективного засобу, покращуючого скоротильну здатність кишечника і зменшуючого проявлення диспепсії. Однак побічні ефекти метоклопраміду включають такі тяжелі реакції со сторони нервової системи, як появлення необратимих екстрапірамідних порушень. Доведено, що рідка форма препарату більш ефективна по порівнянню з таблетованою. Відсутність доказаної ефективності і високий ризик розвитку побічних ефектів передполагають обмеження в довгочасному використанні метоклопраміду у дітей з ФД. Агоніст D2-рецепторів дофаміну — домперидон — не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і показаний для покращення клінічної симптоматики при ФД у дорослих, але може бути менш ефективним по порівнянню з цизапридом. Домперидон в наше час може застосовуватися у дітей тільки як інноваційного

препарата, требующего дальнейшего изучения; у пациентов, не поддающихся лечению стандартной медикаментозной терапией с целью облегчения симптомов. Итоприд обладает антидофаминергической активностью и ингибирует ацетилхолинэстеразу, не оправдал надежд в III фазе исследования у взрослых больных, но, по данным метаанализа, включавшего гетерогенную популяцию пациентов с факторами риска развития коморбидной патологии (например, *H. pylori*), вероятно, может быть эффективен в уменьшении симптоматики.

Агонисты рецепторов мотилина снижают аккомодацию и эластичность (растяжимость) желудка, но из-за тахифилаксии могут весьма ограниченно влиять на эффективность при ФД. Эритромицин является активатором антральных и малых кишечных рецепторов мотилина и обладает различными физиологическими эффектами у детей с начальными гастроинтестинальными нарушениями, включая ФД. У взрослых с ФД на фоне приема антибиотика уменьшается вздутие живота и улучшается эвакуация жидкой и твердой пищи из желудка, но препарат не влияет на тяжесть симптомов, связанных с приемом пищи. Агонист мотилина АВТ 229 не влиял на симптомы у взрослых с ФД. На фоне приема другого агониста мотилина — митемцинала — отмечалось улучшение клинической симптоматики, ассоциированной с гастропарезом, у взрослых пациентов с сахарным диабетом. Учитывая эффективность данного препарата в подгруппе пациентов с низкими показателями индекса массы тела и гемоглобина А1С, можно предположить, что его можно использовать и у лиц без диабета с расстройствами верхних отделов ЖКТ.

Новый препарат актиомид имеет минимальное взаимодействие с рецепторами серотонина и дофамина. Влияет на работу ЖКТ у взрослых с ФД, в том числе улучшает аккомодацию и эвакуаторную функцию желудка, ингибирует мускариновые рецепторы. В свою очередь, это приводит к увеличению высвобождения ацетилхолина и угнетению его деградации. В III фазе японского клинического исследования отмечались устранение симптомов, связанных с приемом пищи, улучшение самочувствия и качества жизни. В настоящее время в США и странах Европы проводится подготовка к третьей фазе испытаний.

В пределах такой широкой категории, как электромеханическая дисфункция, аккомодация желудка представляет собой еще одну потенциальную мишень для лечения. Буспирон — агонист 5HT_{1A}-рецепторов — повышает аккомодацию и снижает тяжесть симптомов и постпрандиальные проявления, улучшает эвакуацию жидкого содержимого желудка, но не оказывает специфического действия на чувствительность желудка к растяжению у взрослых с ФД. Тандоспирон — частичный агонист 5HT_{1A}-рецепторов, сходный по действию с буспираном, но не влияющий на желудочную аккомодацию, — не действует через анксиолитические центральные эффекты. Суматриптан — еще один агонист 5HT₁-рецепторов, влияющий на размер желудка при диспепсиях, но конкретные механизмы действия и связь с улучшением симптоматики остаются до конца не изученными. В группе пациентов с ФД также были продемонстрированы улучшения аккомодации и устранение тошноты при приеме ондансетрона — антагониста 5HT₃-рецепторов, но отмечалась диссоциация между моторикой и клиническими эффектами. Тегасерод — частичный агонист 5HT₄-рецепторов — продемонстрировал эффективность в повышении аккомодации желудка. В двух больших рандомизированных исследованиях было показано значительное улучшение симптомов при приеме данного лекарственного средства по сравнению с плацебо. Пароксетин — препарат из группы СИОЗС — продемонстрировал повышение аккомодации желудка у здоровых добровольцев, но не был изучен при ФД.

Ципрогептадин — эффективное средство в уменьшении симптомов у детей с ФД — является антагонистом серотонина, гистамина H1 и мускариновых рецепторов. Вероятно, его действие обусловлено повышением аккомодации желудка или снижением гиперчувствительности к растяжению. Результаты ретроспективного открытого наблюдательного исследования данного препарата при ФД у 80 детей (Родригес и соавт.) продемонстрировали уменьшение симптомов у 33 (41%) детей и полное исчезновение еще у 11 (14%), отмечалась очень хорошая переносимость препарата даже у пациентов, не отвечавших на лечение. Ранее в рандомизированном клиническом исследовании была установлена эффективность ципрогептадина у детей с функциональным абдоминальным болевым синдромом.

Имбирь, масло мяты перечной и Иберогаст также играют важную роль в лечении ФД. **Иберогаст (STW 5) — растительный препарат, уменьшающий выраженность симптомов при ФД. Предполагается, что данное свойство лекарственного средства обусловлено опосредованным или прямым действием на ускорение эвакуации из желудка, но также возможны и альтернативные механизмы.**

Заключение

Несмотря на высокую распространенность ФНПТ, значительное влияние на качество жизни пациентов и высокие медицинские расходы, данные нарушения включая ФД, остаются до конца не изученными. Лучшей стратегией при ФНПТ является биопсихосоциальная модель, при которой определяются основные причинные факторы заболевания

(биологические, психологические и социальные) и цели лечения. Как на лабораторных, так и на клинических моделях в будущем должны быть изучены механизмы заболевания для улучшения целевой терапии. Кроме того, воспаление, висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики ЖКТ являются патофизиологическими состояниями, которые могут непосредственно поддаться лечению. Несмотря на немногочисленные данные по лечению этого заболевания у детей, роль лекарственной терапии в более широком биопсихосоциальном контексте лечения остается существенной.

Статья печатается в сокращении.

<http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v5/i3/122.htm>

3y

Сила рослин, що діє Іберогаст®



Усуває

- ▶ біль у животі/спазми
- ▶ тяжкість
- ▶ здуття
- ▶ нудоту



Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/6302/01/01 від 09.07.2012. Перед застосуванням необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією, що додається. Зберігати в місцях — недоступних для дітей. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник Контракт Фармакал Корпорейшн, США для Байер Консьюмер Кер АГ, Швейцарія.