

Лимзер: эффективная комбинация домперидона и омепразола

Современные стандарты лечения многих кислотозависимых заболеваний и функциональной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) предусматривают одновременное назначение антисекреторных и прокинетических препаратов, так как ведущими патогенетическими факторами развития и прогрессирования этих расстройств являются кислотно-пептическая агрессия и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. Среди множества кислотосупрессивных медикаментов наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности имеют ингибиторы протонной помпы (ИПП), а лидирующее место среди прокинетиков занимает домперидон.

Ингибиторы протонной помпы

Эффективность

Результаты многочисленных сравнительных исследований и метаанализов убедительно показали, что ИПП обеспечивают эффективное угнетение секреции соляной кислоты, заживление эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Именно ИПП являются наиболее предпочтительными лекарственными средствами для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пептической язвы, функциональной диспепсии (ФД); незаменимыми компонентами схем эрадикации *Helicobacter pylori*, профилактики язвообразования при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов / проведении двойной антиромбоцитарной терапии (N. Hrelja et al., 2011).

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что ИПП не только эффективно и стойко поддерживают pH в пищеводе и желудке на уровне, необходимом для активной регенерации слизистой оболочки, но и улучшают качество жизни пациентов. Так, в систематическом обзоре, выполненном английскими учеными, показано, что психическое состояние и качество жизни больных ГЭРБ значительно улучшались при приеме ИПП. В то же время клинические проявления заболевания дольше сохранялись у пациентов, не ответивших на терапию ИПП, а физическое и психическое состояние здоровья этих больных было на 8-16% и 2-12% соответственно ниже, чем у участников, принимавших ИПП (A. Becher et al., 2011).

Особого внимания заслуживают результаты метаанализа, проведенного американскими учеными (W.W. Chan et al., 2011) и посвященного изучению эффективности ИПП в лечении бронхиальной астмы (БА). Проанализировав данные рандомизированных контролируемых исследований, ученые получили такие результаты. Оказалось, что значения пиковой объемной скорости выдоха (ПОС_{выд}) в утренние часы у пациентов, принимавших ИПП, были выше, чем у больных, получавших плацебо (средние различия 8,68 л/мин; 95% ДИ 2,35-15,02). Подгрупповой анализ показал, что наиболее значимое улучшение утренних значений ПОС_{выд} регистрировалось у больных БА с сопутствующей ГЭРБ. Исходя из полученных данных, авторы метаанализа рекомендуют включать ИПП в схемы рутинной терапии БА уже на эмпирическом этапе лечения.

Безопасность

Известно, что ИПП обладают высоким профилем безопасности, редко вступают во взаимодействия с другими медикаментами (R.D. Madanick et al., 2011), тем не менее любой препарат может оказывать определенные побочные эффекты. Показано, что длительный прием ИПП сопровождается увеличением риска развития переломов шейки бедренной кости (относительный риск, ОР 1,24; 95% ДИ 1,15-1,34; $p < 0,00001$) (X. Ye et al., 2011) или возникновения пневмонии (ОР 1,27; 95% ДИ 1,11-1,46; I^2 90,5%) (C.S. Eom et al., 2011). В то же время риск развития воспаления легких при применении H₂-блокаторов практически не отличается от такового при использовании ИПП (ОР 1,22; 95% ДИ 1,09-1,36; I^2 0,0%) (C.S. Eom et al., 2011). Установлено, что длительный прием ИПП ассоциирован с небольшим риском прогрессирования уже существующей атрофии слизистой оболочки желудка, интестинальной метаплазии, при этом не провоцирует развитие анемии, гиперплазии энтерохромаффинных клеток или карциноидных опухолей, не увеличивает вероятность появления диареи, вызванной *Clostridium difficile* (A.B. Thomson et al., 2010).

ИПП: омепразол

В настоящее время золотым стандартом лечения кислотозависимых заболеваний признан омепразол. Эффективность этого ИПП подтверждена результатами многочисленных рандомизированных исследований, проведенных с участием более 50 тыс. пациентов. Современные стандарты лечения многих кислотозависимых заболеваний рассматривают омепразол в качестве образца эффективности и безопасности ИПП. Именно омепразол является ИПП, с которым сравнивались и, вероятно, будут сравниваться новые, активно синтезируемые ИПП.

К преимуществам омепразола относят высокую эффективность, развитие достаточного антисекреторного эффекта при двукратном приеме препарата, быстрое купирование патологической симптоматики, хорошую переносимость, высокую безопасность, возможность восстановления секреторной функции желудка после прекращения приема омепразола в течение 4-5 дней.

Необходимо отметить, что из всех ИПП наибольшее распространение на отечественном фармацевтическом рынке получил как раз омепразол, что в значительной степени обусловлено высокой эффективностью препарата, хорошим профилем безопасности и небольшой стоимостью.

Прокинетики: домперидон

Среди большинства лекарственных средств, предназначенных для нормализации моторной функции ЖКТ, одним из наиболее эффективных препаратов с оптимальным профилем безопасности признан домперидон.

Эффективность

Целесообразность назначения домперидона при лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением моторной функции верхних отделов ЖКТ, была показана во многих метаанализах и рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в метаанализе, выполненном немецкими учеными под руководством S.J. Veldhuyzen van Zanten (2001), была продемонстрирована эффективность домперидона в лечении ФД, в частности в купировании диспепсических симптомов (отношение шансов — ОШ — 7,0; 95% ДИ 3,6-16).

В другом метаанализе сравнивалась эффективность различных прокинетических средств в лечении больных, страдающих первичным или вторичным гастропарезом (A. Sturm et al., 1999). Оказалось, что способность домперидона восстанавливать моторную функцию была сопоставима с таковой эритромицина и превосходила таковые цизаприда и метоклопрамида.

Сравнив эффективность прокинетиков и H₂-блокаторов в лечении ФД, немецкие ученые установили, что вероятность успешного лечения при назначении H₂-блокатора составляла 0,2026, а при применении прокинетиков — 0,4029 по сравнению с плацебо (H.D. Allescher et al., 2001). Результаты именно этого метаанализа впервые показали, что прокинетика превосходят H₂-блокаторы в лечении ФД.

Эффективность домперидона в лечении диабетического гастропареза была продемонстрирована в систематическом обзоре, выполненном американскими учеными (A. Sugumar et al., 2008). Исследователи проанализировали результаты 28 публикаций, в которых изучалась целесообразность назначения домперидона больным диабетическим гастропарезом. В 64% исследований была зафиксирована способность домперидона уменьшать выраженность клинических проявлений; в 60% испытаний установлено эффективность препарата в нормализации скорости опорожнения желудка; в 67% исследований зафиксировано уменьшение частоты госпитализаций при применении этого прокинетика.

В настоящее время активно изучаются различные методы лечения ФД, при этом среди многих лекарственных препаратов отдается предпочтение назначению прокинетиков. Итальянские исследователи сравнили эффективность эталонного прокинетика домперидона с результативностью применения специально разработанного медицинского устройства Digerfast в лечении ФД (A. Gallo et al., 2011). В исследовании приняли участие 36 больных ФД, которым на протяжении 21 дня рекомендовали принимать домперидон или пользоваться специальным устройством Digerfast. Оценку эффективности проводимого лечения проводили при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника SF-36. Результаты исследования показали, что домперидон и Digerfast эффективно устраняли клинические проявления ФД, однако достоверных различий в показателях по ВАШ и SF-36 у пациентов, принимавших домперидон и пользовавшихся устройством Digerfast, исследователи не зафиксировали. Таким образом, несмотря на все попытки разработать и внедрить новые и современные методики лечения нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, домперидон остается одним из наиболее эффективных лекарственных средств.

Безопасность

Большинство прокинетических препаратов может оказывать негативное влияние на калиевые каналы сердечной мышцы, изменяя тем самым ритм работы сердца. Однако способность прокинетика вызывать отклонения в работе проводящей системы строго индивидуальна: так, наибольшим проаритмогенным потенциалом обладает цизаприд, вероятность же развития желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) на фоне применения домперидона и тегасерода признана крайне низкой, а при приеме метоклопрамида и мотсаприда — минимальной (G.A. Keller et al., 2010).

Результаты исследования кардиологического профиля безопасности домперидона были недавно опубликованы американскими учеными (C.B. Johannes et al., 2010). В этом ретроспективном исследовании анализировался комбинированный риск возникновения ЖЭ и внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц, получающих домперидон/ИПП. В течение 1990-2005 гг. домперидон/ИПП принимали 83 212 больных, при этом тяжелая ЖЭ возникла у 49 пациентов, ВСС была зарегистрирована у 1559 участников (средний возраст — 79,4 года, женщины — 52,9%, больные сахарным диабетом — 22,3%). В состав контрольной группы вошли 6428 пациентов, которые на протяжении

1990-2005 гг. не принимали ни домперидон, ни ИПП. Оказалось, что вероятность развития тяжелой ЖЭ/ВСС у лиц, получавших домперидон, была сопоставима с таковой у пациентов контрольной группы (ОР 1,59; 95% ДИ 1,28-1,98) и сравнима с риском развития указанных побочных действий у больных, принимавших ИПП (ОР 1,44; 95% ДИ 1,12-1,86). Исследователи отметили, что ОР возникновения фатальных аритмий был несколько выше у пациентов мужского пола, пожилых больных.

Нидерландские ученые проанализировали вероятность возникновения ЖЭ, ВСС в зависимости от суточной дозы домперидона (С. van Noord et al., 2010). На протяжении всего исследования (1996-2007 гг.) было зарегистрировано 1366 нежелательных событий (62 случая ЖЭ, 1340 случаев ВСС); в группу контроля вошли 14 114 пациентов. Оказалось, что риск развития ВСС при приеме домперидона составил 3,72 (95% ДИ 1,72-8,08). Вероятность ВСС значительно возрастала при использовании высоких суточных доз прокинетики (>30 мг): ОР 11,4 (95% ДИ 1,99-65,2).

Детальное изучение кардиологической безопасности домперидона было проведено в метаанализе, выполненном итальянскими учеными (М. Rossi et al., 2010). Авторы провели поиск в электронной базе данных PubMed; исследователи отбирали публикации, в которых регистрировались случаи удлинения интервала QT или полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes) на фоне приема домперидона. Результаты исследований in vitro продемонстрировали, что в основе электрофизиологического влияния домперидона на сердечную мышцу лежит изменение активности калиевых каналов, которая опосредуется геном специфических калиевых каналов сердца человека (HERG). По данным исследований по типу «случай–контроль», было зафиксировано 14 случаев кардиотоксичности при внутривенном (12 случаев) или пероральном (2 случая) введении домперидона. Относительный риск развития ВСС при приеме домперидона составил 3,8 (95% ДИ 1,5-9,7). Ученые отмечают, что врачи общей практики должны принимать во внимание существующий риск удлинения интервала QT и избегать назначения домперидона пациентам, которые принимают препараты, ингибирующие CYP3A4, или другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT.

Новые формы выпуска

В настоящее время усилия многих ученых направлены на создание новых форм доставки домперидона, улучшение микроадгезивных свойств препарата, что позволило бы принимать его 1 р/сут. Так, например, китайские ученые (С.Н. Zhang et al., 2011) разработали новую форму выпуска прокинетики (микродель, содержащий суспензию домперидона), обладающую высокой биодоступностью и эффективностью по сравнению со стандартной таблетированной формой.

Еще одной инновацией является выпуск микроадгезивных таблеток с контролируемым высвобождением действующего вещества. Такую форму доставки создали индийские ученые под руководством G. Aroga (2011), которые в качестве натурального полимера использовали жевательную резинку, полученную из шалфея обыкновенного.

Комбинация омепразола и домперидона

В последние годы активно изучается эффективность комбинированной терапии омепразолом и домперидоном в лечении различных заболеваний. Необходимо

отметить работу индонезийских ученых, в которой рассматривалась эффективность терапии ГЭРБ при помощи комбинации прокинетики и ИПП (S. Ndraha et al., 2011). В исследовании приняли участие 60 больных ГЭРБ, их рандомизировали для приема 10 мг домперидона 3 р/сут, 20 мг омепразола 2 р/сут (основная группа) или только 40 мг омепразола 1 р/сут (контрольная группа) на протяжении 2 нед. Эффективность проводимой терапии оценивали с помощью шкалы FSSG. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию прокинетики и ИПП, исследователи зафиксировали достоверное улучшение значений FSSG в динамике лечения: снижение с 26,7±8,9 до 19,3±11,3 балла (p<0,001). В группе больных, принимавших только омепразол, значения FSSG уменьшились с 23,9±7,3 до 19,3±7,9 балла (p<0,001). Значения шкалы FSSG у больных ГЭРБ, вошедших в состав основной группы, улучшились в среднем на 7,5±5,9 балла, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 4,6±3,3 балла (p=0,02). Таким образом, комбинированная терапия омепразолом и домперидоном превосходит монотерапию омепразолом в лечении ГЭРБ.

Комбинация омепразола и домперидона эффективна не только в лечении кислотозависимых заболеваний, но и в терапии некоторых сопутствующих патологий. Американские ученые исследовали влияние омепразола и домперидона на выраженность клинических проявлений и функцию легких у больных БА, имевших сопутствующую патологию — ГЭРБ (B. Sharma et al., 2007). В исследовании приняли участие 198 пациентов, у которых ГЭРБ диагностировали на основании данных суточной рН-метрии. Больных рандомизировали для приема 20 мг омепразола 2 р/сут в комбинации с 10 мг домперидона 3 р/сут или плацебо на протяжении 16 нед. Первичными конечными точками исследования были средняя выраженность симптомов БА в ночное и дневное время, вторичными — выраженность симптомов ГЭРБ в течение суток, частота использования альбутерола в качестве препарата «спасения», показатели ПОС_{вд} в дневное и ночное время, значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после применения бронходилататора.

Исследователи установили, что средние значения исследуемых показателей были выше в группе пациентов, получавших антирефлюксную терапию (уменьшение выраженности симптомов БА в дневное (17,4 vs 8,9%) и ночное (19,6 vs 5,4%) время, снижение интенсивности клинических проявлений ГЭРБ (8,7 vs 1,6%), частоты использования медикаментов «спасения» (23,2 vs 3,1%); во всех случаях p<0,001), по сравнению с больными, принимавшими плацебо. Подобная положительная динамика имела место в показателях функции легких: улучшение значений ПОС_{вд} в утренние (7,9 vs 0,2%) и вечерние (9,8 vs 0,5%) часы, ОФВ₁ (11,1 vs 3,7%), ФЖЕЛ (9,3 vs 1,52%). Таким образом, назначение комбинации омепразола и домперидона больным БА с сопутствующей ГЭРБ не только уменьшает выраженность клинических проявлений БА, но и улучшает функцию легких, снижает потребность в применении препаратов неотложной помощи.

Эффективность комбинированной терапии омепразолом и домперидоном была также показана в лечении ларингофарингеального рефлюкса. N. Hunchaisri и коллеги (2012) рекомендовали пациентам принимать домперидон 10 мг 3 р/сут вместе с 20 мг омепразола 2 р/сут или только омепразол на протяжении 3 мес. Оказалось, что комбинированная терапия прокинетики и ИПП

способствовала уменьшению выраженности клинических проявлений ларингофарингеального рефлюкса у 72,7% больных, тогда как монотерапия ИПП улучшала состояние только у 67,5% пациентов (p<0,001).

Лимзер – современный комбинированный препарат на отечественном рынке

В настоящее время украинские врачи имеют возможность использовать в практической деятельности современный комбинированный препарат, содержащий сразу два действующих вещества — омепразол и домперидон (Лимзер, «Мега Лайфсайенсиз ПТИ, Лтд», Австралия). В одной капсуле Лимзера содержится 20 мг омепразола и 30 мг микрогранулированного домперидона, что способствует постепенному высвобождению, сохранению стабильного эффекта в течение суток и обеспечивает удобство приема препарата (однократно в течение суток).

Эффективность Лимзера в лечении различных кислотозависимых заболеваний была подтверждена многими украинскими учеными. Н.В. Харченко и соавт. (2011) изучали целесообразность назначения лимзера 40 больным с ФД. Пациентов рандомизировали для приема 1 капсулы Лимзера 1 р/сут (основная группа, n=20) или 20 мг омепразола 1 р/сут (группа сравнения, n=20). Оказалось, что использование комбинированного препарата способствовало более эффективному устранению гастроэнтерологических проявлений ФД, чем монотерапия ИПП. Лимзер эффективно устранял боль, жжение в эпигастрии, отрыжку и тошноту.

Группа ученых под руководством А.С. Свиницкого (2008) исследовала эффективность Лимзера в лечении хронических эрозий антрального отдела

желудка, возникших на фоне патологии желчевыводящих путей (желчнокаменной болезни, постхолецистэктомического синдрома, холестероза желчного пузыря). Исследователи разделили пациентов на 3 группы: больным основной группы (n=25) рекомендовали принимать 1 капсулу Лимзера утром и 20 мг омепразола вечером, участникам группы сравнения (n=15) назначали 20 мг омепразола 2 р/сут и 10 мг домперидона 3-4 р/сут, пациенты контрольной группы (n=15) принимали 20 мг омепразола 2 р/сут. Длительность медикаментозного лечения составила 4 нед.

Проанализировав результаты исследования, ученые пришли к выводу, что Лимзер достоверно чаще способствовал уменьшению диспепсических жалоб, чем монотерапия омепразолом и домперидоном. А.С. Свиницкий и соавт. (2008) считают Лимзер эффективным средством для устранения диспепсических расстройств и лечения эрозивных повреждений слизистой желудка при заболеваниях желчевыводящих путей.

Ученые отмечают, что кислотосупрессивный эффект Лимзера не уступает таковому омепразола, а способность нормализовать моторно-эвакуаторную функцию значительно превосходит таковую при отдельном назначении омепразола и домперидона.

Сочетание доказанной эффективности, современной технологии производства и невысокой стоимости делает Лимзер привлекательным и доступным комбинированным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний, сопровождающихся нарушением моторики верхних отделов ЖКТ.

Подготовила **Лада Матвеева**



ВПЕРВЫЕ В УКРАИНЕ

ЛИМЗЕР

ДОМПЕРИДОН 30 мг + **ОМЕПРАЗОЛ 20 мг**
пролонгированного действия в кишечнорастворимой капсуле

ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЕПСИИ

только 1 капсула
в день

Представительство «Мега Лайфсайенсиз Пти Лтд» (Австралия)
03035, г. Киев, Соломенская пл. 2, оф. 706
crm@megawecare.com