

Сравнение прокинетиков итоприд и домперидон в лечении пациентов с функциональной диспепсией

В настоящее время в мире, и в частности в России, все большее число людей страдают от нарушений моторики различных отделов пищеварительного тракта. Совершенствование лекарственных средств, призванных оказывать эффективную коррекцию моторики пищевода, желудка и кишечника, и широкое внедрение таких препаратов в клинику является сегодня актуальной задачей практического здравоохранения.

Темой нашего исследования стала оценка применяемых в клинической практике препаратов для усиления моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — прокинетиков. Мы сравнили достоверность лечебных эффектов нового прокинетика с двойным механизмом действия итоприда гидрохлорида (Ганатон) с эффектами достаточно давно используемого прокинетика домперидона в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и функциональной диспепсией (ФД).

В клинической практике сегодня широко применяется периферический блокатор дофаминергических рецепторов домперидон. Домперидон оказывает противорвотное действие, устраняет икоту и в некоторых случаях — тошноту. Его действие обусловлено блокадой центральных дофаминовых рецепторов. Благодаря этому устраняется ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию ЖКТ и повышается эвакуаторная и двигательная активность желудка. Основной фермент, участвующий в метаболизме домперидона, — СYP (цитохром P450). Препарат применяется при тошноте, рвоте, икоте различного генеза, при гипотонии и атонии желудка и кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, метеоризме, рефлюкс-эзофагите, холецистите, холангите, различных видах диспепсий.

Домперидон выпускается в виде таблеток по 10 мг. Назначается взрослым и детям старше 5 лет по 1 таблетке 3–4 раза в сутки перед едой. Взаимодействие с другими препаратами присутствует. Уровень центральных побочных эффектов у домперидона низкий. Это — повышенная возбудимость и/или экстрапирамидные расстройства, спазмы гладкой мускулатуры органов ЖКТ, головная боль, сухость во рту, жажда, аллергические реакции (зуд, сыпь, крапивница). Также при применении домперидона отмечается повышение уровня пролактина в плазме — гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия.

Золотым стандартом в лечении ГЭРБ в настоящее время признаны прокинетики, назначение которых целесообразно на самых ранних стадиях клинических проявлений заболевания. К таким препаратам относится совершенно новый прокинетик с двойным механизмом действия итоприд, или Ганатон (от gastric natural tone — восстанавливающий нормальный тонус желудка). Механизм действия Ганатона, во-первых, обеспечивается ингибированием ацетилхолинэстеразы с усилением моторики ЖКТ, во-вторых, антагонизмом к дофаминовым D₂-рецепторам, что также приводит к стимулированию моторики и антиэметическому эффекту препарата. Прокинетический эффект Ганатона связан с увеличением высвобождения ацетилхолина, стимуляцией мускариновых рецепторов, усилением перистальтики пищеварительной трубки, увеличением давления нижнего пищеводного сфинктера при его недостаточности, усилением моторики желудка. Препарат ускоряет опорожнение желудка и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке. Антиэметический эффект препарата связан с блокадой D₂-хеморецепторов триггерзоны центра рвоты. Основной фермент, участвующий в метаболизме Ганатона, — ФМО (флавинодержащая монооксидидаза).

Препарат применяется для устранения желудочно-кишечных симптомов, вызванных нарушениями моторики пищеварительной системы: боли в эпигастрии, снижения аппетита, метеоризма, отрыжки, изжоги, тошноты и рвоты, возникающих при язвенной диспепсии, в том числе на фоне хронического гастрита.

Ганатон (итоприд) выпускается в виде таблеток по 50 мг. Применяется по 1 таблетке внутрь перед едой трижды в день. Взаимодействие с другими препаратами у него не наблюдается в связи с особенностями метаболизма через ФМО, а не через СYP. Побочные эффекты в виде увеличения продукции пролактина крайне редки по сравнению с домперидоном, у которого они отмечаются чаще. Ганатон в отношении ЦНС высокополярзован, он не проходит через гематоэнцефалический барьер. В этом заключается его преимущество перед домперидоном, так как Ганатон не имеет центральных побочных эффектов и у него отсутствуют нейроэндокринные побочные эффекты (экстрапирамидные расстройства).

ФД на основании Римских критериев III, принятых в 2006 г., определяется как комплекс клинических симптомов — боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение, возникшие не менее чем за 6 мес до постановки диагноза и отмечающиеся в течение последних 3 мес. ФД подразделяется на два подвида: постпрандиальный дистресс-синдром и синдром боли в эпигастриальной области. Диагноз ФД ставится после исключения органической патологии ЖКТ: язвенной болезни, НПВС-гастропатии, рака желудка и др.

Большое значение в патогенезе ФД имеют нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки; ослабление моторики антрального отдела с нарушением эвакуаторной функции желудка, расстройства accommodation, нарушения антродуоденальной координации. Это послужило основанием для широкого применения прокинетиков для лечения больных ФД, регулирующих двигательную активность ЖКТ и различающихся по механизму действия.

Диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома являются: возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести) в эпигастрии после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство быстрой насыщаемости, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастриальной болью.

Болевой синдром в эпигастриальной области, характерный для ФД, проявляется периодическими

болями или жжением (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее одного раза в неделю. Боль не генерализованная, имеет четкую эпигастриальную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаки нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдаются. Дополнительными критериями служат: жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром.

Следует также заметить, что сочетание вышеперечисленных признаков с симптомами ГЭРБ и синдромом раздраженной кишки встречается достаточно часто и не исключает ФД, однако служит поводом для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и применения соответствующей диагностической и терапевтической тактики.

Выделяют несколько причин развития ФД. Главную роль в формировании симптомов данного функционального заболевания желудка играют нарушения двигательной функции верхних отделов ЖКТ. У 75% больных ФД выявляются различные нарушения гастродуоденальной моторики:

- замедление эвакуаторной функции желудка;
- снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка;
- нарушение антродуоденальной координации;
- ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела;
- нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка, что приводит к нарушению распределения пищи внутри желудка и вызывает чувство быстрого насыщения;
- нарушение циклической активности желудка в межпищеварительном периоде — тахикастрия, брадикастрия, антральная фибрилляция.

Лечение пациентов с ФД строится по традиционному для больных с патологией ЖКТ плану: диетические рекомендации, рекомендации по режиму и образу жизни, медикаментозная и немедикаментозная терапия. Все лечебные мероприятия проводятся в зависимости от клинического варианта ФД. Наличие абдоминальной боли является показанием к назначению антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы), причем высокоэффективные блокаторы протонной помпы нового поколения (рабепразол) можно применять и в дозе 10 мг в сутки, в том числе в режиме «по требованию». Возможно применение антацидных средств, в том числе в комплексе с ингибиторами протонной помпы.

Стимулирующее влияние на моторику верхних отделов ЖКТ могут оказывать агонисты холинергических рецепторов (карбахолин, физостигмин), агонисты 5-HT₄-рецепторов (цизаприд), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и др. Однако в клинике карбахолин и физостигмин, а также эритромицин (как прокинетик) не применяются из-за выраженных побочных эффектов. Также признано нецелесообразным использование агониста 5-HT₄-рецепторов цизаприда из-за его кардиотоксического действия (удлинение интервала Q-T и желудочковые аритмии).

В настоящее время в качестве прокинетиков чаще всего применяются антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и новый прокинетический препарат с комбинированным механизмом действия Ганатон.

Фармакологические эффекты метоклопрамида и домперидона связаны с блокадой дофаминовых рецепторов. Эти препараты повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают гастродуоденальную координацию, оказывают противорвотное действие.

Наиболее значимыми побочными эффектами при применении метоклопрамида служат экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные проявления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия). При применении метоклопрамида указанные побочные эффекты встречаются достаточно часто — у 10–20% лечившихся им больных.



Рис. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности итоприда и домперидона при лечении функциональной диспепсии

На кафедре пропедвтики внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета в 2008 г. нами было проведено проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии препаратом Ганатон в группе больных с ФД.

Целью исследования стало изучение действия нового прокинетики с антиэметическим эффектом итоприда гидрохлорида (Ганатон) у больных с ФД в сравнении с прокинетиком домперидон, широко используемыми в клинике.

Материалы и методы

В исследование вошли 40 больных с ФД, у которых нами была предварительно исключена органическая патология ЖКТ. Сбор информации от пациентов проводился с помощью специально составленного опросника. Все больные до лечения предъявляли жалобы на периодически возникающие боли умеренной интенсивности в эпигастрии после приема пищи или натошак. Также больные указывали на чувство тяжести в эпигастральной области после приема обычного объема пищи, сопровождающееся тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота и другими симптомами ФД (всего 10 симптомов). Шкала выраженности симптомов измерялась в баллах от 0 до 3.

- 3 балла — симптом был сильно выражен, его выраженность значительно осложняла обычную жизнедеятельность пациента;
- 2 балла — выраженность симптоматики была умеренной, однако наличие симптомов влияло на повседневную активность пациента;
- 1 балл — выраженность симптомов была слабой, на обычную жизнедеятельность пациента не влияла;
- 0 баллов — симптоматика отсутствовала.

Значения выраженности каждого симптома у каждого пациента в группе, получавшей Ганатон, и в группе, получавшей домперидон, в процессе проводимого лечения нами складывались, а затем делились на число пациентов в группе. Полученное среднее значение выраженности симптома в группе заносилось в таблицу. Далее высчитывалась динамика снижения выраженности всех симптомов ФД в баллах в среднем по каждой группе через две и через четыре недели лечения.

У двух третей пациентов (26 человек) эндоскопически не выявлялись признаки хронического гастрита, серологический тест на *H. pylori* был отрицательным, у 13 человек наблюдались признаки хронического гастрита с позитивным тестом на *H. pylori*. Таким пациентам проводилась стандартная антибактериальная терапия в течение 7 дней. Все больные были разделены на две равные группы по 20 человек. Первая группа получала терапию Ганатоном по 1 таблетке (50 мг) внутрь перед едой трижды в день в течение месяца. Контрольная группа больных получала прокинетики домперидон по 1 таблетке (10 мг) 3-4 раза в день за 30 мин до еды также в течение месяца.

Результаты

Выявлено, что спустя 2 нед после начала лечения общая эффективность в группах, что означало существенное или умеренное улучшение, составила для Ганатона 67,4 против 59,1% для домперидона ($p<0,05$). По окончании курса лечения через месяц эффективность, включающая исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств, составила для Ганатона 81,3 против 73,9% для домперидона ($p<0,05$) при значительно меньшем числе побочных эффектов в первой группе (рис.).

Выводы

Лучшие результаты наблюдались в группе больных, получавших итоприда гидрохлорид (Ганатон) ($p<0,05$), поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, у него отсутствуют центральные и нейроэндокринные (экстрапирамидные) побочные эффекты. Следовательно, Ганатон может применяться более длительными курсами. Применение Ганатона в дозе 150 мг в сутки в течение 4 нед позволило значительно и достоверно повысить результативность терапии нарушений моторики верхних отделов ЖКТ, улучшая качество жизни больных ФД и переносимость лечения.

Таким образом, преимуществами Ганатона перед домперидоном являются:

- уникальный двойной механизм действия;

- минимальное взаимодействие с другими лекарствами;
- метаболизм без участия цитохрома P450;
- наличие антиэметического эффекта.

Кроме того, применение Ганатона не ограничено короткими курсами и у него отсутствуют серьезные побочные эффекты.

Заключение

Последние достижения в изучении патогенеза ГЭРБ и ФД, совершенствование их диагностики и разработка новых методов терапии с применением новейших прокинетиков с двойным механизмом действия (Ганатон) позволили достичь существенных успехов в лечении данных заболеваний и профилактике их осложнений. Положительные результаты лечения Ганатоном пациентов с ГЭРБ и ФД были более достоверно выражены ($p<0,05$), чем результаты терапии домперидоном. Терапия препаратом Ганатон хорошо переносилась больными. Положительная динамика симптомов ГЭРБ и ФД в процессе лечения этих заболеваний препаратом Ганатон позволяет рассматривать его как препарат выбора и рекомендовать к широкому использованию в клинике у профильных групп пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Русский медицинский журнал, т. 18, № 6 (370), 2010 г.



Ганатон®

ітоприду гідрохлорид

Р160

ГАНАТОН®
Итоприда гидрохлорид
Ітоприду гідрохлорид

50 мг

40 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
40 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

Abbott

НОВИЙ ПРЕПАРАТ ІЗ ЯПОНІЇ

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГАНАТОН® (GANATON®)

Рєєстраційне посвідчення № UA/12614/01/01

Діюча речовина. 1 таблетка містить 50 мг ітоприду гідрохлориду.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Стимулятори перистальтики. Код АТС А03F А.

Показання. Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній обструкції або перфорації.

Спосіб застосування та дози. Для дорослих рекомендована доза становить 150 мг на добу (по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на день перед прийомом їжі). Зазначена доза може бути знижена з урахуванням віку пацієнта та симптомів.

Побічні реакції. Побічні реакції, про які повідомлялось протягом клінічних досліджень. Під час клінічних досліджень (I–III фази) ітоприду гідрохлорид переносився добре, про розвиток серйозних побічних реакцій не повідомлялося. Загалом повідомлялося про 19 випадків виникнення побічних реакцій, які спостерігались у 14 з 572 пацієнтів, що становить 2,4%. Більшість зазначених побічних реакцій, що спостерігались більше ніж у одного пацієнта, становили: діарея (0,7%), головний біль (0,3 %), біль у животі (0,3%). Відхилення лабораторних показників, що спостерігались під час клінічних досліджень: зниження рівня лейкоцитів (лейкопенія) (0,7%), підвищення рівня пролактину (0,3%).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Ітоприду гідрохлорид не слід застосовувати у період вагітності. Ітоприду гідрохлорид проникає у грудне молоко. Має бути прийнято відповідне рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування.

Діти. Безпека застосування ітоприду гідрохлориду дітям віком до 16 років не встановлена.

Особливості застосування. Ітоприду гідрохлорид посилює дію ацетилхоліну та може виявляти холінергічні побічні реакції. Дані про довготривале застосування відсутні. Ітоприду гідрохлорид слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Обережним необхідно бути при застосуванні лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом, лікарських форм із уповільненим вивільненням або з кишковорозчинною оболонкою. Антихолінергічні лікарські засоби можуть знижувати дію ітоприду гідрохлориду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ.

Повідомити в представництво Абботт про небажані явища при застосуванні препарату або про скарги на якість препарату ви можете за телефоном (цілодобово): в Україні (і країнах СНД) **+380 (44) 498-60-80**.

За додатковою інформацією звертайтеся у представництво Абботт в Україні:
01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110,
тел.: +380 (44) 498-60-80, факс: +380 (44) 498-60-81.

Abbott
A Promise for Life