

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, Е.Г. Куринная, К.А. Сытник, Харьковский национальный медицинский университет, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

## Рациональный выбор терапии при функциональной диспепсии

**Функциональная диспепсия (ФД) представляет собой одно из самых распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диагностировать ФД можно лишь при наличии у пациента симптомов диспепсии на фоне отсутствия основного органического заболевания, которое может объяснить предъявляемые жалобы, и это подтверждено результатами эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ.**



О.Я. Бабак

ФД является комплексной патологией, патофизиологические механизмы которой включают нарушение моторики желудка, висцеральную гиперчувствительность, психологические факторы, что способствует задержке опорожнения желудка, нарушению его регуляции и патологической электрической мышечной активности.

Исследования, посвященные вопросам медикаментозной терапии (включая фитопрепараты, антидепрессанты, ингибиторы протонного насоса и схемы эрадикации *Helicobacter pylori*) пациентов с ФД, не обнаружили удовлетворительных результатов по сравнению с плацебо.

Патогенез ФД не полностью изучен, но известно, что важную роль в возникновении ее симптомов играют нарушения моторики ЖКТ: у 60% пациентов с ФД наблюдаются нарушения моторики желудка. В клинической практике для лечения таких больных часто применяются препараты из группы прокинетики, такие как домперидон, цизаприд и мосаприд. Результаты метаанализа, проведенного Niyama и соавт., показали существенное преимущество терапии прокинетики больных с ФД. Учитывая различия в показателях эффективности и безопасности существующих прокинетики и их разнообразие на фармацевтическом рынке, в настоящее время возникла острая необходимость в рациональном выборе препарата – с достаточной эффективностью и благоприятным профилем безопасности.

Было доказано, что прокинетики эффективно уменьшают клинические проявления ФД за счет купирования гастроэзофагеального рефлюкса, способствуя улучшению моторики желудка и, соответственно, его опорожнению. Однако использование метоклопрамида ассоциировано с высокой частотой развития нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). В свою очередь, домперидон повышает концентрацию пролактина и способствует развитию галактореи и гинекомастии. Препарат цизаприд был отозван с рынка вследствие неадекватного профиля безопасности, включая высокий риск пролонгирования интервала QT и развития тяжелых аритмий.

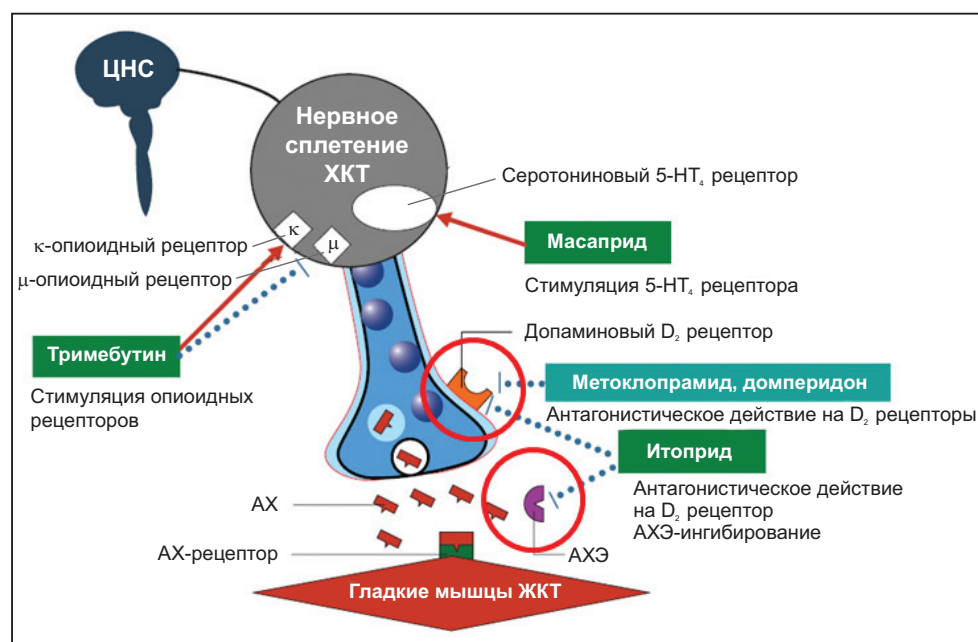


Рис. Прокинетики – механизмы действия

В сложившейся ситуации итоприда гидрохлорид является наиболее перспективным прокинетикическим препаратом, фармакологические эффекты которого обусловлены его антагонистическим взаимодействием с дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> и ингибированием ацетилхолинэстеразы. Данный препарат не вызывает нежелательных явлений со стороны ЦНС, поскольку его высокая полярность не позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер, слабо повышает концентрацию пролактина и не удлиняет интервал QT.

Итоприда гидрохлорид является прокинетикическим, который имеет совершенно иной механизм действия, нежели существующие (рис). Фармакологические эффекты данного вещества обусловлены антагонистическим влиянием его на оба типа дофаминовых рецепторов и ингибированием активности ацетилхолинэстеразы. Препарат не только стимулирует высвобождение ацетилхолина, но и ингибирует его деградацию, что способствует улучшению моторики ЖКТ. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований с адекватно разработанным дизайном, целью которых была оценка эффективности итоприда гидрохлорид в лечении ФД.

Первые публикации, посвященные оценке эффективности и безопасности применения итоприда гидрохлорид, появились еще в начале 2000 года. Под руководством L.Y. Zhou было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое многоцентровое клиническое исследование, целью которого послужила оценка клинической эффективности и безопасности итоприда гидрохлорид для лечения ФД. В общей сложности в данный проект было включено 208 пациентов с ФД. В течение двух недель пациенты основной группы получали итоприда гидрохлорид, контрольной – домперидон. Результаты данного исследования показали значительное уменьшение симптоматики в основной группе, при этом уровень эффективности составил 79%. После проведенного лечения, время опорожнения желудка и транзита тонкого кишечника у больных, получавших итоприда гидрохлорид, значительно сократилось по

сравнению с группой контроля. Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах. Полученные результаты продемонстрировали, что итоприда гидрохлорид является безопасным и эффективным в лечении ФД.

Позже с целью исследования различных аспектов итоприда гидрохлорид было показано, что он не способствовал уменьшению дискомфорта в эпигастрии по сравнению с другими препаратами, что может быть результатом влияния итоприда гидрохлорид на увеличение постпрандиальной рецептивной релаксации желудка и моторики ЖКТ.

В 2006 году под руководством P. Moayyedi была проведена оценка эффективности трех схем назначения итоприда гидрохлорид (50, 100 и 200 мг три раза в сутки) по сравнению с плацебо. В исследовании приняли участие 554 пациента, из которых 523 завершили его и были включены в анализ. Через восемь недель терапии в группе больных, получавших плацебо, жалобы отсутствовали лишь у 41% пациентов по сравнению с 57, 59 и 64% в группе, получавшей итоприда гидрохлорид трижды в день в дозе 50, 100 или 200 мг соответственно. Анализ динамики изменений клинических проявлений показал, что лечение итопридом гидрохлоридом существенно превосходило плацебо. Таким образом, итоприда гидрохлорид способствовал значительному уменьшению клинических проявлений у пациентов с ФД.

По данным исследования, проведенного Mushiroma и соавт., при лечении итоприда гидрохлоридом наблюдалось меньшее количество лекарственных взаимодействий по сравнению с другими прокинетикическими. Вероятно, это обусловлено тем, что итоприда гидрохлорид метаболизируется монооксигеназой, а мосаприд и другие прокинетики – цитохромом P450.

В 2011 году был проведен метаанализ данных девяти рандомизированных клинических исследований, который включил в общей сложности 2620 больных с ФД; 1372 пациентам было назначено лечение, включающее итоприда гидрохлорид, а 1248 испытуемых получали плацебо или другие лекарственные препараты (контрольная группа). Анализ результатов анкетирования по 6-балльной шкале Лидского опросника по диспепсии свидетельствовал о достоверном положительном влиянии терапии итоприда гидрохлоридом на клиническое течение ФД. Частота побочных эффектов была равнозначной как в группе больных, получавших итоприда гидрохлорид, так и в контрольной группе.

Что касается безопасности, то в том же метаанализе было показано, что частота нежелательных явлений, возникающих при применении итоприда гидрохлорид, не превышала таковую при использовании домперидона, мосаприда или плацебо. Нежелательные явления, ассоциированные с лечением итоприда гидрохлоридом, в основном включали абдоминально-болевой синдром и диарею легкой и умеренной тяжести. Клинически значимых изменений на электрокардиограмме, в частности удлинение интервалов QT, выявить не удалось. Данная особенность отличает итоприда гидрохлорид от других прокинетикических, что, возможно, определено его полярностью, которая в значительной степени предотвращает проникновение через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, влияние на ЦНС. Кроме того, по сравнению с другими антагонистами рецепторов дофамина использование итоприда гидрохлорид обуславливает существенно более низкую частоту побочных явлений со стороны ЦНС и гиперпролактинемии, сохраняя при этом активность по отношению к дофамину.

Также в 2011 г. под руководством J. Sun было проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности итоприда гидрохлорид в терапии ФД, включившее в общей сложности 587 пациентов с ФД. Результаты данной работы выявили статистически достоверное снижение выраженности симптомов после 4-недельного периода лечения. Неблагоприятные явления наблюдались лишь у 9 пациентов (1,54%), четыре из которых, вероятно, были обусловлены приемом исследуемого препарата, однако ни одна из возникших реакций не привела к его отмене. Таким образом, был сделан вывод о том, что итоприда гидрохлорид является эффективным и хорошо переносимым препаратом для ведения больных ФД.

На фармацевтический рынок Украины выходит препарат Ганатон производства компании Abbott Laboratories, одна таблетка которого содержит 50 мг итоприда гидрохлорид. В исследовании, проведенном в 2009 году В.Т. Ивашкиным и соавт., была показана высокая эффективность Ганатона при лечении больных ФД. Полное купирование жалоб на фоне лечения отмечалось приблизительно у 47% больных, а значительное их уменьшение – у 48% пациентов. На фоне терапии положительная динамика наблюдалась и относительно непосредственно диспептических симптомов (ощущения тяжести в подложечной области, раннего насыщения, болей и чувства жжения в эпигастрии), а также симптомов других заболеваний, часто сопутствующих ФД (ГЭРБ, СРК, хронической идиопатической тошноты). По результатам данной работы был сделан вывод, что применение Ганатона при ФД характеризуется высокой приверженностью больных к лечению и отсутствием серьезных побочных эффектов.

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и лечению ФД представлена таблица сравнительной характеристики фармакологических свойств различных прокинетикических, созданная одним из ведущих специалистов в области лечения ФД G. Holtmann. По его мнению, одним из наиболее оптимальных на сегодняшний день с позиции соотношения эффективности и риска возникновения побочных эффектов следует считать итоприда гидрохлорид. Эта же позиция относительно выбора прокинетикического для лечения ФД была озвучена и на специальном симпозиуме по лечению ФД, который проходил в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов.

Таким образом, можно заключить, что ФД является комплексной медико-социальной проблемой. Патофизиологические механизмы ФД полностью не раскрыты и требуют дополнительных исследований. Согласно современным рекомендациям одной из наиболее эффективных для лечения ФД групп лекарственных средств являются прокинетики. Лечение широко используемыми в клинической практике препаратами, такими как метоклопрамид и домперидон, ассоциировано с частым развитием неблагоприятных реакций, что ограничивает их применение. Итоприда гидрохлорид является современным препаратом с новым механизмом действия, использование которого сопряжено с меньшей частотой развития серьезных нежелательных явлений. Ганатон обладает достаточной эффективностью для лечения ФД и благоприятным профилем безопасности, что позволяет его рекомендовать в терапии пациентов с ФД.

Список литературы находится в редакции.

