

## **ВЫБОР ТЕРАПИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ПРОКИНЕТИКИ ИЛИ ФЕРМЕНТЫ?**

**Татьяна Чистик**

В настоящее время в гастроэнтерологии очень большое внимание уделяется нарушениям двигательной функции пищеварительного тракта. Это связано с тем, что, как показали исследования последних лет, расстройства моторики ЖКТ могут выступать ведущим патогенетическим фактором, способствующим развитию многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний, таких как функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), дуоденогастральный рефлюкс. Все они существенно ухудшают качество жизни пациентов, ограничивая их трудовую и социальную деятельность, и вместе с тем могут стать причиной серьезных осложнений, таких как пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, рак желудка и другие. Поэтому назначение эффективной терапии, оказывающей влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта, является актуальной задачей современной гастроэнтерологии.

### **Функциональная диспепсия**

Функциональная диспепсия в соответствии с Римскими критериями III (2006 год) определяется как комплекс клинических симптомов: боль или ощущение жжения в области эпигастрия, чувство раннего насыщения, переполнения в подложечной области, которые возникли не менее чем за 6 месяцев до установления диагноза и наблюдаются в течение последних 3 месяцев.

Основные механизмы формирования функциональной диспепсии лежат в сфере двигательных расстройств желудка, когда нарушается физиологическая антродуоденальная координация. Нарушение двигательной функции желудка вызывает разнообразные диспептические жалобы. Расстройства аккомодации желудка обуславливают такой симптом, как раннее насыщение. Ослабление моторики антрального отдела (гастропарез) и нарушение антропокардиальной и антродуоденальной координации вызывают ощущение тяжести, переполнения в эпигастрии после еды, изжогу, отрыжку. Ощущение горечи во рту связано с дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксом. Следствием измененной моторики и перистальтики желудка (желудочные дисритмии, тахигастрия, антральная дефибриляция, брадигастрия) являются тошнота и рвота.

Таким образом, нарушение моторики определяет классическую симптоматику функциональной диспепсии: тяжесть, переполнение в эпигастрии после приема обычного объема пищи, тошноту, отрыжку, ощущение дискомфорта, эпигастральное жжение. Также клиническая картина заболевания включает астеноневрологические проявления — бессонницу, мигрень, раздражительность, эмоциональную лабильность.

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь**

Достаточно распространенным функциональным заболеванием ЖКТ является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Согласно классификации ВОЗ, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением

моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

С патофизиологической точки зрения ключевой фигурой ГЭРБ является нижний пищеводный сфинктер. Как известно, в норме внутрижелудочковое давление выше внутрипищеводного. Поэтому для заброса желудочного содержимого в пищевод необходимо преодоление антирефлюксного барьера. На 90 % анти-рефлюксную защиту обеспечивает нижний пищеводный сфинктер. Эта циркулярная мышца практически всегда должна находиться в сомкнутом состоянии, рефлекторно раскрываясь только в двух ситуациях — при прохождении пищевого комка в желудок и при выходе из желудка избытка воздуха. Основным патогенетическим механизмом, приводящим к гастроэзофагеальному рефлюксу, является эпизодическое спонтанное расслабление нижнего пищеводного сфинктера.

Характерные симптомы ГЭРБ — изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи — являются мучительными для пациента. Изжога является наиболее характерным симптомом, встречающимся у 83 % больных, и возникает вследствие длительного контакта кислого содержимого со слизистой пищевода. Характерным для данного симптома является его усиление при погрешности в диете, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Отрыжка, как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается достаточно часто и обнаруживается у 52 % больных. Она усиливается после еды, приема газированных напитков. Дисфагия наблюдается у 19 % пациентов с ГЭРБ. Характерной особенностью данного симптома является его перемежающийся характер. Основа такой дисфагии — гипермоторная дискинезия пищевода, нарушающая его перистальтическую функцию. Одним из наиболее характерных симптомов также является боль в эпигастральной области, возникающая в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонных движениях.

### **Дуоденогастральный рефлюкс**

Дуоденогастральный рефлюкс чаще обусловлен несостоятельностью сфинктерного аппарата, вследствие чего дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктер, либо наличием антродуоденальной дисмоторики — нарушения координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой, а также развивается при ликвидации естественного антирефлюксного барьера (после частичной гастрэктомии, ваготомии, холецистэктомии).

В состав рефлюксата при дуоденогастральном рефлюксе входят желчные кислоты, лизолецитин и трипсин. Эти компоненты, попадая при рефлюксе на слизистые оболочки желудка и пищевода, вызывают дистрофические и некробиотические изменения поверхностного эпителия. Постепенно в нем развиваются и усугубляются атрофические изменения, прогрессируют пролиферативные процессы и дисплазия различной степени выраженности, которая в десятки раз увеличивает риск развития рака желудка.

Клиническая картина при дуоденогастральном рефлюксе характеризуется схваткообразными болями в животе, усиливающимися при стрессе, физической нагрузке, приеме пищи. Пациентов беспокоит изжога, отрыжка, тошнота, рвота желчью.

### **Вопросы лечения: акцент на прокинетики**

Поскольку в патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта важная роль принадлежит нарушениям двигательной функции, патогенетически обоснованным является применение прокинетиков. Именно данная группа препаратов обладает антирефлюксным действием, нормализует двигательную функцию ЖКТ, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает перистальтику желудка, ускоряет эвакуацию пищи из желудка, положительно влияет на пищеводный клиренс, а также успешно справляется с такими симптомами, как тошнота, рвота, изжога, отрыжка, дискомфорт в эпигастральной области, запоры. Однако в повседневной практике при функциональной патологии ЖКТ иногда врачами и нередко пациентами самостоятельно назначаются ферментные препараты, что является ошибочным, так как они не влияют на причину диспепсии — нарушенную моторику желудка. Их применение целесообразно при явлениях хронического панкреатита с болевым синдромом, больших кистах и опухолях поджелудочной железы, муковисцидозе, то есть в тех клинических ситуациях, когда имеет место внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, сопровождающаяся, как правило, диареей и стеатореей. Они обеспечивают заместительную терапию при недостатке собственных ферментов в организме и способны расщеплять пищу только в кишечнике, поскольку покрыты кислотоустойчивой оболочкой.

По данным маркетингового исследования, проведенного в странах Европы (MS Health MIDAS), при функциональной диспепсии, сопровождающейся тяжестью в желудке, врачи чаще всего назначают прокинетические препараты. Так, в Германии доля прокинетиков в структуре врачебных назначений составила 94 %, в Италии — 93, Испании — 72 %; в то же время не выявлено ни одного примера использования ферментных препаратов в лечении функциональной диспепсии.

В настоящее время основным прокинетическим препаратом, применяющимся при лечении диспептического синдрома, является домперидон. По своей химической структуре он относится к производным бензимидазола, является высокоселективным блокатором периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа и в отличие от метоклопрамида лишен многих побочных эффектов ввиду того, что домперидон практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Подавляя влияние дофамина, домперидон увеличивает спонтанную активность желудка, давление нижнего пищеводного сфинктера и активизирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка. Благодаря комплексной нормализации моторики желудка он надежно купирует такие симптомы, как чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение, вздутие живота, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в подложечной области, связанные и не связанные с приемом пищи.

Домперидон оказывает выраженный противорвотный эффект, который обусловлен подавлением активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера.

Эффективность и безопасность домперидона при функциональных заболеваниях ЖКТ подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Так, в немецком исследовании, проведенном Miederer et al., приняли участие 7834 пациента с неязвенной диспепсией, получающие домперидон в суточной дозе 30 мг под наблюдением 1557 врачей. Результаты работы продемонстрировали эффективность препарата, более 80 % врачей и пациентов оценили ее как очень высокую.

Анализ результатов европейских двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (Parkin et al.) по изучению эффективности применения домперидона в лечении больных с неязвенной диспепсией в дозах 5–20 мг 3–4 раза в день в течение 3–4 недель показал, что частота хороших и отличных результатов (исчезновение или значительное уменьшение выраженности болей и диспептических расстройств) составила, при сопоставлении с эффектом плацебо, от 61 до 85 %. При оценке результатов открытых исследований (Reyntjens et al.) эффективность применения домперидона оказалась еще более высокой: хорошие и отличные результаты были достигнуты у 88 % пациентов с неязвенной диспепсией. Одновременно проведенное исследование двигательной функции желудка показало, что у больных на фоне приема домперидона параллельно с клиническим улучшением происходит и нормализация моторно-эвакуаторной функции желудка.

В системном обзоре P. Moayyedi et al. за период с 1997 по 2008 год указывается на 507 публикаций, посвященных домперидону, в англоязычных медицинских изданиях. Результаты 14 клинических исследований с участием более 1000 пациентов подтвердили достоверное превосходство домперидона над плацебо по эффективности купирования симптомов функциональной диспепсии (отношение шансов 0,52; доверительный интервал 0,37–0,73 по сравнению с плацебо).

С учетом того, что на фоне приема домперидона повышается тонус нижнего пищеводного сфинктера, нормализуется эвакуация пищи из желудка, данный препарат может также применяться и в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В исследовании Masci et al. было установлено, что назначение домперидона по 20 мг 3 раза в сутки в течение 6 недель при лечении таких пациентов столь же эффективно, как и использование ранитидина в дозе 150 мг/сут.

Домперидон хорошо зарекомендовал себя и при лечении больных с хроническим гастритом. Японские авторы (Tatsuta et al.) обнаружили четкую взаимосвязь между тяжестью диспептических расстройств и выраженностью нарушений эвакуации из желудка. Домперидон, нормализуя эвакуаторную функцию желудка, способствует исчезновению таких жалоб, как чувство переполнения в подложечной области, тошнота, снижение аппетита. При этом эффективность применения домперидона у больных с хроническим гастритом была достоверно выше, чем метоклопрамида.

Домперидон широко используется в лечении вторичного гастропареза у больных с сахарным диабетом, системной склеродермией, после операций на желудке с использованием ваготомии. Также получены хорошие результаты применения препарата в качестве симптоматического противорвотного средства у больных, получающих курс химиотерапии.

Таким образом, в основе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта лежит нарушение моторной функции, и препаратами первой линии, позволяющими решить данную проблему, являются прокинетики. Домперидон — прокинетик с доказанной в многочисленных исследованиях эффективностью и хорошо изученным профилем безопасности. Благодаря комплексной нормализации моторики желудка он надежно купирует такие симптомы, как чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение, вздутие живота, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в подложечной области, связанные и не связанные с приемом пищи.

### ***Литература:***

1. Ливзан М.А. Прокинетики: настоящее и будущее // Лечащий врач. — 2009. — № 6.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Современные представления о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и месте прокинетиков в их лечении // [http: www. remedium.ru](http://www.remedium.ru). 2009.
3. Белоусова Л.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Гармонизация моторики пищевода у пациентов с ГЭРБ как основа повышения эффективности терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — № 1. — С. 20-24.
4. Алексеева Е.В., Фоминых В.П., Тропская И.С., Попова Т.С. Применение прокинетики домперидона у больных в раннем послеоперационном периоде // Хирургия. — 2010. — № 3. — С. 62-69.
5. Старостин Б.Д. Современные представления о функциональной диспепсии // РМЖ. — 2007. — № 7. — С. 32-36.
6. Тумаренко А.В., Зайцев В.Г., Скворцова Е.М., Скворцов В.В. К вопросу о диагностике и лечении функциональной неязвенной диспепсии // Поликлиника. — 2013. — № 1. — С. 71-74.
7. Томаш О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: что следует знать врачу общей практики // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2011. — № 358.
8. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Функцио-нальная диспепсия // Ліки України. — 2011. — № 4 (150). — С. 18-23.