

И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, Д.Т.ДИЧЕВА, д.м.н., доцент, Д.Н.АНДРЕЕВ, к.м.н.,
кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОМПЕРИДОНА

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

В статье на примере домперидона рассматривается место прокинетики в комплексной терапии ГЭРБ. Оказывая антагонистическое действие по отношению к периферическим дофаминовым D₂-рецепторам, домперидон устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудка, что приводит к повышению эвакуаторной активности, улучшению антродуоденальной моторной синергии, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Вышеперечисленные механизмы обуславливают эффективность домперидона в лечении ГЭРБ.

Ключевые слова: лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дуоденогастральный рефлюкс, прокинетики

Прокинетики занимают важную роль в лечении различных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Не будет преувеличением сказать, что одним из наиболее часто применяемых в клинической практике прокинетиков является домперидон. Оказывая антагонистическое действие по отношению к периферическим дофаминовым D₂-рецепторам, домперидон устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудка, что приводит к повышению эвакуаторной активности (рис. 1). Основными эффектами домперидона являются:

- повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера;
- ускорение эвакуации содержимого желудка;
- улучшение антродуоденальной моторной синергии;
- действие, купирующее рвоту, икоту и тошноту.

Все вышеперечисленные эффекты домперидона позволяют рассматривать данный препарат в качестве лекарственного средства, воздействующего на значимые патогенетические звенья формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Столь пристальное изучение патогенеза и выделение ГЭРБ в отдельную нозологию в конце XX в. обусловлено высокой распространенностью данного заболевания и перманентной тенденцией к росту [1, 2, 3]. Именно поэтому в 1997 г. Европейское сообщество гастроэнтерологов на VI Европейской гастроэнтерологической неделе в Бирмингеме провоз-

гласило ГЭРБ «болезнью XXI в.». В западных популяциях показатели распространенности ГЭРБ варьируют от 10 до 20% [4]. Согласно данным многоцентрового исследования МЭГРЕ, распространенность заболевания в городах России варьирует от 11,6 до 23,6% [3]. Стоит отметить, что истинная распространенность ГЭРБ в несколько раз превышает все статистические данные, что обусловлено высокой вариабельностью симптоматики и низкой обращаемостью пациентов за медицинской помощью [1, 2, 5]. Хотя, по данным некоторых исследований, коэффициент распространенности ГЭРБ в развитых странах тесно связан с возрастом и превалирует у людей от 60 до 70 лет, в условиях ежедневной клинической практики мы видим большое количество молодых людей, страдающих данной патологией [5]. Связь между ГЭРБ, пищеводом Баррета и аде-

нокарциномой была четко установлена в 70-х гг. прошлого столетия. Длительное воздействие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода приводит к развитию кишечной метаплазии, которая несет доказанный риск злокачественной трансформации. Эта закономерная последовательность событий привела к снижению возраста заболеваемости аденокарциномой пищевода. Таким

образом, изжога на фоне ГЭРБ превратилась из «досадного» симптома в грозный фактор, который может запустить ряд патологических изменений, приводящих к инвалидизации и даже возможной смерти пациента.

Согласно современным представлениям ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клиниче-

■ Согласно современным представлениям ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Таблица 1. Лос-Анджелесская классификация РЭ (1994)

Степень РЭ	Эндоскопическая картина
Степень А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень С	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода
Степень D	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода

ских симптомов, ассоциированных с повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2].

На сегодняшний день принято различать две формы ГЭРБ [1, 2]:

1. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) или эндоскопически-негативная рефлюксная болезнь.
2. Рефлюкс-эзофагит (РЭ).

Около 60–65% случаев приходится на неэрозивную рефлюксную болезнь, а оставшиеся 30–35% на рефлюкс-эзофагит [1]. В настоящее время рефлюкс-эзофагит принято классифицировать согласно Лос-Анджелесской классификации, предложенной в 1994 г. на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (табл. 1).

В патогенезе ГЭРБ выделяют следующие звенья [3]:

1. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС).
2. Снижение пищеводного клиренса.
3. Повреждающее действие рефлюктата.
4. Снижение резистентности слизистой оболочки пищевода.
5. Увеличение внутрижелудочной кислотопroduкции.

В норме для предупреждения повреждения слизистой оболочки пищевода включаются следующие защитные механизмы: антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения и НПС, пищеводный клиренс, резистентность слизистой оболочки пищевода, своевременное удаление желудочного содержимого, ощелачивание содержимого желудка. Антирефлюксный механизм обеспечивается следующими анатомическими структурами: протяженностью абдоминальной части пищевода, углом Гиса, ножками диафрагмы, складкой Губарева, диафрагмально-пищеводной связкой. Но основная роль в механизме закрытия кардии отводится НПС.

Недостаточная сократительная активность нижнего пищеводного сфинктера может быть обусловлена генетически-детерминированным дефектом гладких миоцитов, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, беременностью, ожирением, системной склеродермией, курением, приемом лекарственных веществ, снижающих тонус гладких миоцитов (нитраты, блокаторы Ca²⁺-каналов), а также некоторых продуктов питания (жирная пища, шоколад, цитрусовые, томаты, газированные напитки, кофе, алкоголь) [1, 2, 3, 6, 7]. При ГЭРБ давление в НПС редко достигает 10 мм рт.ст.

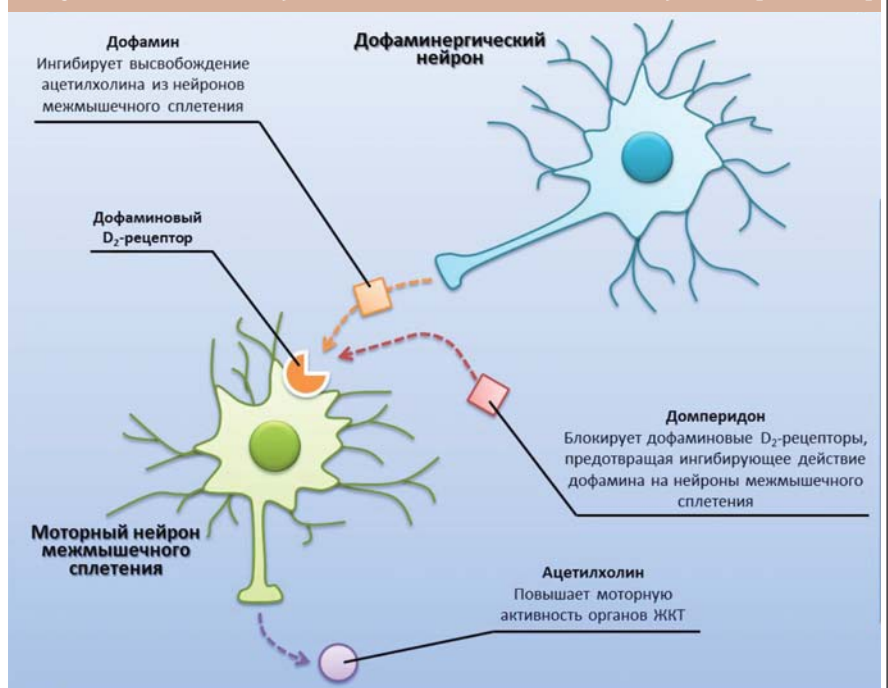
Патофизиологические механизмы формирования спонтанного расслабления НПС продолжают изучаться. К причинам, приводящим к учащению эпизодов спонтанной релаксации НПС, принято относить:

- нарушения перистальтики пищевода (дискинезии пищевода), приводящие к сглаживанию пищеводно-желудочного угла, снижению давления на нижнюю часть пищевода в грудной клетке;
- торопливую, быструю и обильную еду;
- метеоризм;
- язвенную болезнь;
- дуоденостаз любой этиологии;
- избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавких жиров, мучных изделий, острых приправ, жареных блюд (эти виды пищи способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению внутрибрюшного давления).

Указанные факторы обуславливают заброс желудочного или дуоденального рефлюктата, содержащего агрессивные факторы — соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты, вызывающие повреждение слизистой оболочки пищевода.

Вторым фактором патогенеза ГЭРБ является снижение клиренса пищевода. Пищевод непрерывно очищается за счет

Рисунок 1. Механизм прокинетиического действия домперидона [9, 10, 11]



глотания слюны, приема пищи, жидкости, секрета слюнных желез пищевода и силы тяжести. При ГЭРБ наблюдается длительное контактирование агрессивных факторов желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, снижение активности и удлинение времени пищевода клиренса. Это происходит в результате эзофагеальной дисмотрики и дисфункции слюнных желез.

Исходя из вышеизложенного можно утверждать, что ГЭРБ возникает при преобладании факторов агрессии над факторами защиты. Назначение домперидона приводит к повышению тонуса нижнего пищевода сфинктера, ускорению эвакуации содержимого желудка, улучшению антродуоденальной моторной синергии, что, безусловно, дает преимущество факторам защиты и способствует цитопротекции слизистой пищевода.

Принято считать, что интенсивность и активность клинических проявлений ГЭРБ зависит от длительности и частоты воздействия рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, при этом выраженность этих проявлений далеко не всегда коррелирует с тяжестью патологических изменений в слизистой [1, 6].

Клиническая картина заболевания крайне полиморфна, что приводит к многочисленным ошибкам в диагностике. На сегодняшний день принято разделять симптомокомплексы ГЭРБ на пищеводные (эзофагеальные) и внепищеводные (внеэзофагеальные) (табл. 2). К основным пищеводным проявлениям ГЭРБ относятся изжога и регургитация, для которых характерными является факт усиления после приема еды, газированных напитков, кофе, алкоголя и физических нагрузок [1, 2]. В последнее время большое внимание уделяется внепищеводным проявлениям ГЭРБ, которые условно получили название «масок» данного заболевания. Информированность клинициста о подобных проявлениях необходима для более точного проведения дифференциальной диагностики.

В диагностическом плане обязательное значение имеет эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), которая позволяет не только дифференцировать форму гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни (НЭРБ или рефлюкс-эзофагит), а также степень поражения слизистой оболочки (рефлюкс-эзофагита) в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией, но и выявить наличие осложнений данного заболевания (стриктуры пищевода, язвенные поражения слизистой оболочки, формирование пищевода Баррета, кровотечения из эрозий/язв). Рентгенологическое исследование пищевода позволяет выявить наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, язвенные дефекты и стриктуры пищевода. Суточная внутрипищеводная pH-метрия позволяет оценить продолжительность и длительность эпизодов рефлюкса (pH < 4) и проследить их связь с симптоматикой, что может сыграть большую роль в плане идентификации внепищеводных проявлений ГЭРБ [1, 8]. Тест с ингибитором протонной помпы может помочь в идентификации кардиальной «маски» ГЭРБ [2]. Манометрическое исследование пищеводных сфинктеров и сцинтиграфия пищевода с Tc99 в настоящее время не получили широкого клинического распространения и в большинстве случаев применяются лишь с экспериментальной целью в специализированных профильных медицинских центрах.

Цель лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни заключается в купировании симптоматики заболевания, улучшении качества жизни пациента, заживлении эрозивно-измененных участков слизистой оболочки пищевода и предотвращении и устранении осложнений [1, 2]. Большая роль в терапии ГЭРБ отводится немедикаментозному лечению, так называемому антирефлюксному режиму, которое сводится к коррекции образа жизни, привычек и диеты пациента [2]. Основными рекомендациями для пациента служат:

- Отказ от курения.
- Воздержание от употребления алкоголя.
- Контроль массы тела в пределах нормы.
- Спать с приподнятым головным концом кровати (на 15 см).
- Исключение физических нагрузок, повышающее внутрибрюшное давление, в т.ч. ношение корсетов, тугих поясов, бандажей.
- Коррекция режима питания и диетических пристрастий:
 - избегание обильного приема пищи;
 - последний прием пищи — не позже чем за 3 часа до сна;
 - исключение горизонтального положения тела (лежания) сразу после приема пищи;
 - 3—4-разовое питание с высокобелковым рационом;
 - исключение продуктов, снижающих давление НПС и обладающих раздражающим действием на слизистую оболочку пищевода:
 - продукты, богатые жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
 - кофеин-содержащие напитки (кофе, крепкий чай, кола, энергетические напитки);
 - продукты, содержащие перечную мяту и перец;
 - цитрусовые, томаты, лук, чеснок.
- Исключение приема медикаментозных препаратов, индуцирующих возникновение рефлюкса (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркин-

Таблица 2. Клинические проявления ГЭРБ [1, 2, 6]

Пищеводные (эзофагеальные) проявления	Внепищеводные (внеэзофагеальные) проявления
Изжога. Регургитация. Дисфагия. Отрыжка. Одинофагия. Боли за грудиной. Тошнота. Ощущение кома за грудиной	Бронхолегочные Хронический кашель. Приступы удушья
	Оториноларингологические Осиплость голоса. Симптомы фарингита, ринита, отита
	Стоматологические Кариес. Эрозии эмали зуба. Халитоз
	Кардиологические Ангиноподобные боли. Приступы сердцебиения
	Анемические

сонические, нитраты, блокаторы Ca^{2+} -каналов, антагонисты α - или β -адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон) [1, 2, 3, 6, 8].

Фармакотерапия ГЭРБ включает три основные группы препаратов: прокинетики, антисекреторные препараты, антациды. Назначение прокинетиков обосновано за счет усиления антропопилоэрической моторики, что приводит к повышению тонуса НПС и более ускоренной эвакуации желудочного содержимого. Все вышеперечисленные эффекты позволяют назвать прокинетики средствами патогенетической терапии. На сегодняшний день в качестве прокинетиков при ГЭРБ используется домперидон (10 мг 3 раза в сутки), итоприд (50 мг 3 раза в сутки). Метоклопрамид применяется нечасто в связи с большим спектром побочных эффектов.

Препараты антисекреторного действия назначаются с целью подавления кислотопродукции в желудке для снижения повреждающего действия желудочного рефлюктата на слизистую оболочку пищевода. Препаратами выбора в данном случае являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1, 3]. При НЭРБ ИПП назначают в стандартной дозировке 1 раз в сутки, при этом продолжительность лечения составляет 4–6 недели. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия «по требованию». При рефлюкс-эзофагитах продолжительность лечения зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода и определяется эндоскопической динамикой процесса. Так, при единичных эрозиях средняя длительность терапии составляет 4 недели, а при множественных — до 8 недель. При недостаточном контроле симптоматики заболевания, медленном заживлении эрозий, а также при

внепищеводных проявлениях ГЭРБ рекомендуется назначение ИПП в двойной дозе с увеличением продолжительности лечения до 12 недель и более [1, 6, 8].

Однако у 15–20% пациентов адекватный клинический ответ на монотерапию ИПП отсутствует [12]. Это обусловлено наличием дуоденогастрального рефлюкса, при котором в качестве цитотоксических, помимо соляной кислоты и пеп-

сина, выступают компоненты желчи: желчные кислоты и лизолецитин, а также трипсин. Для конъюгированных желчных кислот и лизолецитина показан синергизм с соляной кислотой, а неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более цитотоксичны в нейтральной и слабощелочной среде, т.е. на

фоне медикаментозного снижения внутрижелудочной кислотности. Включение в комплексную терапию домперидона позволяет восстановить пропульсивную моторную активность пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки [9, 10]. Было показано, что концентрация желчных кислот в рефлюктате достоверно выше у больных с эзофагитом и пищеводом Баррета именно в постпрандиальный период. В этой связи особенно важно обратить внимание пациента на прием домперидона за 30 минут до еды, что обеспечит максимальный терапевтический эффект в случае дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Чрезвычайно трудным является лечение эзофагита у пациентов, перенесших резекцию желудка. В случае субтотальной резекции часть кислотопродуцирующей зоны желудка может быть сохранена, что подтверждается при проведении внутрижелудочной рН-метрии у пациента. В этом случае целесообразно сочетание ИПП и прокинетиков на всем протяжении терапии. В силу того, что объем культи желудка как резервуара

■ Дополнительным преимуществом домперидона является то, что препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, в силу чего практически лишен побочных действий (отсутствуют экстрапирамидные эффекты), характерных для метоклопрамида.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



ЗАО «АЛСИ Фарма»
129272, Москва, Трифоновский тупик, д. 3.
Тел.: (495) 787-70-55 • e-mail: info@alsi.ru • www.alsi.ru

- увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки
- ускоряет опорожнение желудка в случае замедления этого процесса
- повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера
- устраняет развитие тошноты и рвоты
- не влияет на желудочную секрецию
- почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает нежелательных побочных эффектов со стороны центральной нервной системы
- хорошо переносится больными



ЛСР-006942/10 от 21.07.2010. Реклама

значительно снижен, активизация пропульсивной моторики прокинетиками позволяет препятствовать дуоденогастральному рефлюксу.

В случае тотальной резекции желудка имеет место изолированный, т.е. щелочной без примеси соляной кислоты и пепсина, рефлюкс. ИПП в этом случае не имеют точки приложения. У пациентов в этом случае может развиваться обширное эрозивное поражение пищевода, что препятствует проведению курсов полихимиотерапии, т.к. тотальная гастрэктомия выполняется, как правило, пациентам с опухолевым поражением желудка. В качестве терапевтических инструментов у этой группы больных нами могут использоваться прокинетика, цитопротекторы и антациды. В этом случае показано 4-кратное применение домперидона: 3 раза до еды и еще 1 раз непосредственно перед сном. Большое значение имеет адекватная диетотерапия: необходимо частое (до 8 раз) дробное питание, обеспечивающее в то же время достаточную калорийность. Обязательно соблюдение рекомендаций по модификации образа жизни, приведенных выше.

Антациды в настоящее время используются преимущественно как препараты для быстрого симптоматического лечения при нечастых эпизодах изжоги. Применение антацидов для курсового лечения НЭРБ, предложенное рядом исследователей, целесообразно, на наш взгляд, в сочетании с назначением домперидона. Это позволяет получить терапевтический эффект в более короткие сроки. Антациды инактивируют соляную кислоту и пепсин, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, стимулируют секрецию бикарбонатов, а также улучшают эзофагеальное очищение в

случае, когда применяются в форме суспензии или геля. В то же время домперидон способствует повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, стимулирует эвакуацию желудочного содержимого, улучшает координацию антроподуоденальной моторики. Дополнительные преимущества имеют антацидные препараты, в состав которых входят вещества, устраняющие симптомы метеоризма (диметикон, симетикон). Повышение внутрибрюшного давления при метеоризме стимулирует спонтанную релаксацию нижнего пищеводного сфинктера, приводя к усилению рефлюкса.

Знание патогенетических механизмов формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни позволяет назначить комплексную терапию, влияющую как на желудочную кислотопродукцию, так и на моторную активность пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Домперидон устраняет ретроградные неперистальтические сокращения пищевода, дуоденогастральный рефлюкс и позитивно влияет на моторику двенадцатиперстной кишки.

Это делает обязательным включение домперидона при лечении пациентов, страдающих сочетанной патологией билиарной системы и ГЭРБ, а также пациентов с субтотальной и тотальной резекцией желудка. Эффективность домперидона превышает таковую метоклопрамида. Дополнительным преимуществом домперидона является то, что препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, в силу чего практически лишен побочных действий (отсутствуют экстрапирамидные эффекты), характерных для метоклопрамида.



■ ГЭРБ возникает при преобладании факторов агрессии над факторами защиты. Назначение домперидона приводит к повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, ускорению эвакуации содержимого желудка, улучшению антроподуоденальной моторной синергии, что, безусловно, дает преимущество факторам защиты и способствует цитопротекции слизистой пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. (Пособие для врачей). — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». — 2009.
3. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей // под ред. проф. В.В.Чернина. — Тверь: — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010.
4. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005, 54:710—717.
5. Fedorak R.N., Veldhuyzen van Zanten S., Bridges R. «Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series: Gastroesophageal reflux disease in Canada: Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact». Canadian Journal of Gastroenterology 2010 July; 24 (7): 431—4.
6. Peter J. Kahrilas. "Gastroesophageal Reflux Disease". New England Journal of Medicine. 359 (16) 2008.
7. Ayazi S., Crookes P.F., Peyre C.G. et al. «Objective documentation of the link between gastroesophageal reflux disease and obesity». The American Journal of Gastroenterology 102 (S2): 138—9. 2007.
8. Richter J.E., Friedenberg F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
9. Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. Curr. Opin. Pharmacol., 2002, 2:623—629.
10. Goodman Louis S., Alfred Gilman, Laurence L. Brunton, John S. Lazo, and Keith L. Parker. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition. New York: McGraw-Hill, 2006, Chapter 37.
11. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E. et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment. Pharmacol. Ther., 2004, 19:379—390.
12. Буеверов О.А., Лапина Т.Л. Дуоденогастральный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. Фарматека. — №1. — 2006. — С. 22—27.