

І.Г. Палій, д.м.н., професор, С.В. Заїка, к.м.н., кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

# Використання фіксованої комбінації інгібітора протонної помпи та прокінетика – новий підхід до лікування функціональної шлункової диспепсії

Одним із найбільш розповсюджених станів у структурі гастроентерологічної патології на сучасному етапі є шлункова диспепсія, про що переконаливо свідчать результати численних популяційних досліджень, проведених у США та країнах Європи.



І.Г. Палій



С.В. Заїка

Шлункова диспепсія спостерігається у 20-40% дорослого населення розвинутих країн світу. Щодо структури цієї патології, то у 2/3 хворих остання має функціональний характер; виявити органічні чинники, що зумовлюють її виникнення, вдається лише в третини обстежених.

У жінок функціональна шлункова диспепсія (ФШД) зустрічається удвічі частіше, ніж у чоловіків; найбільша кількість звернень із диспептичними скаргами припадає на пацієнтів віком 35-45 років.

ФШД – це стан, який характеризується симптомами в гастродуоденальній ділянці за відсутності будь-яких органічних, системних або метаболічних порушень, які могли б пояснити ці скарги. Для синдрому шлункової диспепсії характерна наявність таких симптомів, як:

- біль або дискомфорт в епігастральній ділянці;
- швидке насичення їжею – відчуття, що шлунок переповнюється відразу ж після вживання їжі незалежно від об'єму спожитих продуктів;
- переповнення – неприємне відчуття затримки їжі в шлунку, що може бути пов'язаним або ж не пов'язаним із їдою;
- здуття в епігастральній ділянці – суб'єктивне відчуття розпирання в епігастральній ділянці, яке необхідно відрізнити від справжнього (помітно під час огляду) здуття;
- нудота.

Слід зазначити, що тільки за симптомами доволі складно відрізнити, яка саме форма шлункової диспепсії – органічна чи функціональна – має місце в конкретного пацієнта.

**Враховуючи серйозність прогнозу для хворих саме в разі органічних захворювань стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (ПВДПК), гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), пухлин, жовчнокам'яної хвороби, хронічного панкреатиту), перед установленням діагнозу ФШД необхідно виключити органічну патологію.**

Верхню ендоскопію необхідно проводити хворим із наявними симптомами небезпеки («симптомами червоних прапорців»): анемією; блюванням; дисфагією; немотивованим схудненням; лихоманкою; високим показником ШОЕ; віком понад 40 років; на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Згідно з Римськими критеріями III для ФШД характерна наявність як мінімум одного симптому (відчуття важкості після їди, відчуття швидкого насичення їжею, епігастральний біль, відчуття печіння в епігастрії) тривалістю не менш ніж 3 міс упродовж останніх 6 міс за відсутності органічних причин, які могли б пояснити виникнення захворювання. Слід звернути увагу на те, що у випадку ФШД симптоми хвороби не зникають після дефекації

і не пов'язані зі змінами частоти та характеру стула.

На міжнародній конференції гастроентерологів і гепатологів, що проходила 2010 р. в Таїланді, було відзначено, що у хворих на ФШД, крім симптомів, характерних для цього захворювання, в 7-20% випадках спостерігаються симптоми ГЕРХ; симптоми подразненої товстої кишки відзначаються у 8-50% пацієнтів із ФШД. Наявність зазначеної патології не виключає ФШД, а є підставою для верифікації декількох самостійних діагнозів.

Залежно від переважання тих чи інших клінічних проявів захворювання виділяють постпрандіальний дистрес-синдром (дискінетичну форму за Римськими критеріями II) та епігастральний больовий синдром (виразкоподібну форму за Римськими критеріями II).

Для поспрандіального дистрес-синдрому характерні відчуття швидкого насичення (виникає після разового прийому їжі декілька разів на тиждень), відчуття важкості після їди (перешкоджає завершенню прийому їжі, виникає декілька разів на тиждень).

Для епігастрального больового синдрому характерні інтермітуючий біль або печіння, легкі або помірні за вираженістю, що локалізуються в епігастрії і виникають не менш ніж 1 раз на тиждень.

За N.J.Talley, виділяють такі етіологічні чинники розвитку ФШД:

- спадковість (GNβ3сс-генотип);
- наявність порушень моторної функції шлунка та кишечника;
- інфекцію *Helicobacter pylori* (Hр);
- кислотно-пептичний фактор, шлункову гіперсекрецію на тлі гіперчутливості хеморецепторів дванадцятипалої кишки;
- шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння) та прийом медикаментів (НПЗП, антибіотиків, теофіліну, препаратів наперстянки, гормонів щитовидної залози).

Як зазначається у міжнародних домовленостях щодо діагностики та лікування Hр-інфекції (Маастрихт III, 2005), успішна ерадикація Hр покращує перебіг ФШД тільки в частини хворих (близько 25%), однак усім пацієнтам із ФШД рекомендується обов'язкове обстеження на наявність Hр-інфекції, а в разі її виявлення провести курс антихелікобактерної терапії з метою зменшення ризику виникнення в майбутньому органічної патології шлунка та дванадцятипалої кишки.

Серед етіологічних чинників провідну роль у виникненні симптомів ФШД відіграють порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також вісцеральна гіперчутливість хеморецепторів дванадцятипалої кишки. У 75% хворих на ФШД спостерігаються різноманітні порушення гастродуоденальної моторики:

- сповільнення евакуаторної функції шлунка;
- зниження частоти і амплітуди перистальтики шлунка;
- порушення антродуоденальної координації;

• сповільнення постпрандіальної моторики антрального відділу шлунка;

• порушення рецептивної та адаптивної релаксації шлунка, що призводить до порушення розподілення їжі всередині цього органа і викликає відчуття швидкого насичення.

Крім того, пацієнти з ФШД доволі часто мають особливий психосоціальний статус, що проявляється підвищеним рівнем тривоги, хронічним стресом, депресивними проявами, зниженою психологічною адаптацією, невротичними та іпохондричними реакціями.

Загальні принципи ведення хворих на ФШД, уперше запропоновані N.J. Talley, G. Holmann (2000), залишаються актуальними дотепер.

1. Інвазивні обстеження після встановлення діагнозу мають бути мінімізовані, повторні тести за відсутності обґрунтованих показань не проводяться.

2. Пацієнта обов'язково інформують щодо доброякісного характеру захворювання (бесіди проводяться під час кожного візиту).

3. Необхідно намагатися мотивувати пацієнта до модифікації дієти та способу життя.

4. Терапія за можливості має бути спрямована на усунення патофізіологічних механізмів захворювання.

5. Слід уникати поліпрагмазії.

6. У кожному конкретному випадку слід розглядати необхідність проведення психотерапії.

7. Кожен хворий потенційно може потребувати тривалої терапії.

Основні дієтичні рекомендації хворим на ФШД спрямовані на подолання симптомів диспепсії:

- вживати таку кількість їжі, яка не спричиняє дискомфорту;
- вживати їжу малими порціями за 5-6 прийомів упродовж дня;
- розмежовувати прийом твердих і рідких страв;
- не лягати протягом 2-3 год після їди;
- уникати фізичного навантаження після їди;
- повністю відмовитись від продуктів, що призводять до появи симптомів;
- зменшити в раціоні рівень жирів і збільшити рівень білків;
- обмежити вживання кави, алкоголю, шоколаду, цитрусових, томатів, винограду, слив, яблук (уповільнюють евакуацію вмісту шлунка).

**Поряд із дієтичними рекомендаціями та модифікацією способу життя в лікуванні ФШД, виходячи з ланок патогенезу захворювання, значну роль відіграють кислотосупресивна фармакотерапія та заходи, спрямовані на відновлення моторно-евакуаторної функції стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.**

Кислотосупресивна фармакотерапія в рамках лікування ФШД дозволяє

зменшити закислення дванадцятипалої кишки, що в подальшому приводить до зниження вісцеральної гіперчутливості останньої. Крім того, збільшення інтрадуоденального рН зменшує вивільнення холецистокініну, що бере безпосередню участь у розвитку порушень моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Як правило, позитивна відповідь на призначення монотерапії інгібітором протонної помпи спостерігається у хворих на ФШД із клінічними проявами епігастрального больового синдрому.

Слід зазначити, що вимоги до кислотосупресивної фармакотерапії для лікування пацієнтів із ФШД мають бути менш жорсткими, ніж у разі терапії осіб із ПВДПК та ГЕРХ.

**Серед кислотосупресивних препаратів у лікуванні хворих на ФШД незаперечно перевагу мають інгібітори протонної помпи.**

Цьому сприяють такі властивості зазначеної групи препаратів, як оптимальний кислотосупресивний ефект, зручність прийому (один раз на добу), швидка динаміка клінічної симптоматики, відсутність синдрому відміни, ефект післядії, мінімальна кількість побічних ефектів і безпечність у разі потреби тривалого використання.

Незважаючи на наявність великої кількості аналогів, один із найбільш вивчених інгібіторів протонної помпи омепразол протягом тривалого часу зберігає провідні позиції в лікуванні кислотозалежних захворювань.

На кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова проводилося вивчення ефективності кислотоблокувальної дії омепразолу в дозі 0,02 і 0,04 г у лікуванні хворих на ПВДПК. Добовий рН-моніторинг шлунка здійснювали у 1-шу добу від початку лікування, на 4-6-ту добу прийому омепразолу та через 2-3 дні після відміни препарату.

Аналіз результатів лікування омепразолом у дозовій дозі 0,02 г на 6-7-му добу від початку проведення фармакотерапії (рис. 1) показав, що в 37% обстежених (група I) внутрішньошлунковий рН >3,5 спостерігався протягом 24 год; ще у 48,2% пацієнтів (група II) внутрішньошлунковий рН >3,5 утримувався протягом 17-20 год; і тільки у 14,8% учасників (група III) внутрішньошлунковий рН >3,5 мав місце менше ніж 16 год на добу.

Крім того, через 2-3 дні після відміни омепразолу, що застосовувався в дозі 0,02 г 1 р/добу, більш ніж у 80% пролікованих пацієнтів з ПВДПК зберігалася післядія препарату.

Серед фармакопрепаратів, що впливають на моторно-евакуаторну функцію шлунка та дванадцятипалої кишки, увагу клініцистів привертають прокінетики. Їх фармакологічні ефекти реалізуються



Рис. 1. Ступінь кислотоблокувальної дії омепразолу у хворих на ПВДПК (6-7-й день лікування)

за рахунок відновлення тону та моторики антрального відділу, антродуоденальної координації, моторно-евакуаторної функції та постпрандіальної моторики шлунка.

Прокінетичний ефект характерний для цілої низки препаратів із різноманітних фармакологічних груп, до яких належать агоністи холінергічних рецепторів; блокатори рецепторів дофаміну (неселективні – метоклопрамід; селективні – домперидон; селективні з антихолінергічною дією – цизаприд); макроліди; препарати, що взаємодіють з 5HT<sub>3</sub>-рецепторами (ондансетрон); гормональні пептиди (октреотид); агоністи опіатних каппа-рецепторів (федотозин); антагоністи рецепторів холецистокініну; антагоністи опіатних рецепторів.

Найбільш вивченими серед прокінетиків є неселективні та селективні блокатори дофамінових рецепторів. Домперидон на відміну від метоклопраміду не має здатності до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, тому для препарату практично не характерні побічні ефекти, притаманні метоклопраміду (лакторея, порушення менструального циклу та гінекомастія, екстрапірамідні розлади), що підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Домперидон активує перистальтику антрального відділу шлунка та сприяє покращенню його евакуаторної функції. Крім того, препарат ефективний у лікуванні гастропарезу, особливо діабетичної етіології, та в разі гіпокінезів жовчного міхура. Однак за вираженістю антирефлюксної дії домперидон поступається інгібіторам протонної помпи та блокаторам H<sub>2</sub>-рецепторів. Так, у порівняльному дослідженні ефективності антирефлюксної терапії інгібіторами протонної помпи, блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів та домперидоном під час контрольної верхньої ендоскопії через 4 та 8 тиж від початку лікування найменшу ефективність в епітелізації ерозій стравоходу було виявлено у разі застосування домперидону.

Під час аналізу результатів добового рН-моніторингу стравоходу В.Т. Івашкін та Є.Ю. Абидін встановили, що домперидон не мав антирефлюксної дії ані на кислотні, ані на лужні гастроєзофагеальні рефлюкси (хворі отримували домперидон у дозі 0,01 г 4 р/добу). Подібні результати щодо впливу домперидону на кислотні та лужні гастроєзофагеальні рефлюкси були отримані в дослідженні С.П. Колісника та В.М. Чернобрового. Автори дослідження проводили перший рН-моніторинг стравоходу до початку прийому препарату, повторне обстеження виконувалося на 7-й день від початку лікування домперидоном у дозі 0,01 г 4 р/добу. У ході аналізу результатів істотних змін з боку як кислотних, так і лужних гастроєзофагеальних рефлюксів не виявлено.

На нашу думку, недостатній вплив домперидону на гастроєзофагеальні рефлюкси та симптоми ФШД перш за все пов'язаний із особливостями фармакокінетики препарату, а саме з низькою біодоступністю та коротким періодом напіввиведення і,

відповідно, необхідністю більш частого прийому.

Підтвердженням нашого припущення стало дослідження, виконане на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету, в якому під час проведення багатогодинного рН-моніторингу стравоходу вивчалася антирефлюксна дія домперидону в дозі 0,02 та 0,01 г протягом 2 год. (рис. 2). Було встановлено, що домперидон у дозі 0,01 г не впливає ані на кислотні, ані на лужні гастроєзофагеальні рефлюкси. Водночас було показано вірогідне ( $p < 0,01$ ) зменшення кількості кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів на 2 год після прийому препарату у дозі 0,02 г.

Таким чином, виходячи з принципів лікування хворих на ФШД, раціональним методом лікування пацієнтів цієї категорії є використання кислотосупресивного засобу з доведеною ефективністю та безпечного прокінетика (селективного блокатора дофамінових рецепторів домперидону), бажано з повільним вивільненням, для забезпечення адекватної терапевтичної дози прокінетика протягом 12-24 год.

На фармацевтичному ринку України представлений комбінований препарат під торговою назвою Лімзер компанії «Мега». Одна капсула препарату містить 0,02 г омепразолу в кишковорозчинних гранулах та 0,03 г домперидону в особливій формі випуску – гранули з пролонгованим вивільненням (SR-форма). За рахунок використання SR-форми забезпечується достатня терапевтична концентрація домперидону протягом тривалого періоду. Така інноваційна технологія виготовлення дозволяє ефективно використовувати Лімзер 1 раз на добу (за 15-30 хв до їди).

В Україні проведено ряд досліджень з вивчення ефективності використання препарату Лімзер у лікуванні хворих із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Зокрема, в дослідженні професора А.С. Свінцицького та співавт. вивчався вплив Лімзера на симптоми ФШД у пацієнтів з хронічними ерозіями шлунка. Авторами оцінювалася динаміка внутрішньошлункового рН; крім того, за допомогою гастросцинтиграфії вивчався вплив препарату на швидкість евакуації шлункового вмісту, при цьому оцінювали час початку евакуації шлункового вмісту, період напіввиведення <sup>99</sup>Tc-колоїду; відсоток виведення <sup>99</sup>Tc-колоїду за 30 хв. До групи порівняння увійшли пацієнти, які отримували омепразол і домперидон у традиційній формі випуску (0,01 г 3 р/добу).

За результатами дослідження встановлено, що Лімзер сприяв швидкій ліквідації симптомів ФШД, виявляючи однакову з омепразолом ефективність щодо блокування секреції хлористоводневої кислоти в паріетальних клітинах шлунка. Однак Лімзер суттєво ( $p < 0,01$ ) перевищував ефективність комбінації омепразолу та домперидону за показниками оцінки моторно-евакуаторної функції шлунка.

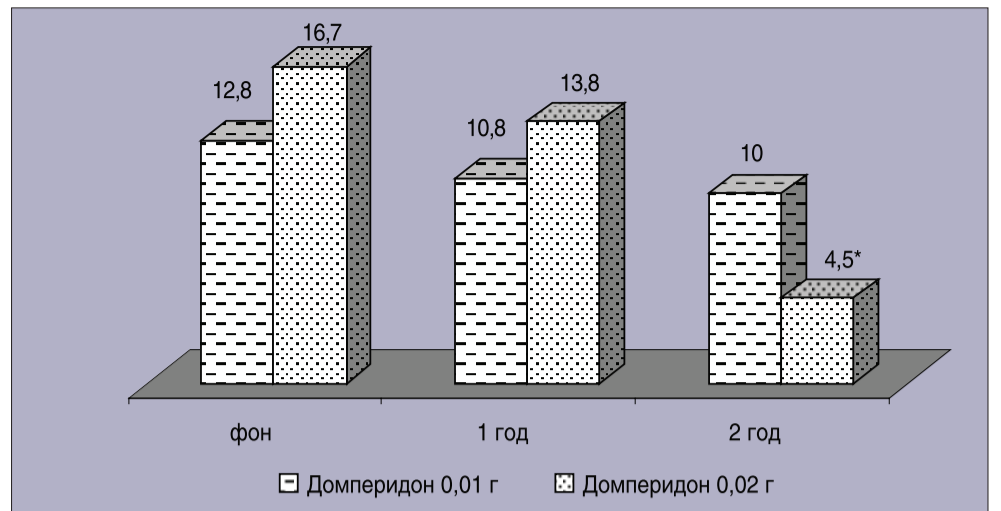


Рис. 2. Порівняльна антирефлюксна ефективність домперидону в дозі 0,01 та 0,02 г за результатами багатогодинної езофаго-рН-фармакопроби

В іншому дослідженні, проведеному в Українській військово-медичній академії МО України на базі Головного військового клінічного госпіталю МО України (м. Київ), вивчалася динаміка клінічних проявів ФШД, оцінювалася якість життя пацієнтів і вивчалися можливості одночасного застосування препарату Лімзер і методів апаратної фізіотерапії у пацієнтів із функціональною диспепсією.

Згідно з аналізом результатів, проведеним через 4 тиж від початку лікування, була відзначена позитивна динаміка клінічних симптомів у більшості обстежених. Особливо це стосувалося таких проявів, як відчуття переповнення шлунка після їди, відчуття важкості, здуття та біль в епігастрії, нудота і печія.

Оцінюючи показники якості життя, дослідники відзначили, що у хворих на ФШД спостерігалася підвищення середніх показників якості життя за шкалою загального здоров'я з 76,3±3,4 до 89,7±6,4 бала ( $p < 0,05$ ), життєздатності – з 60,1±2,9 до 78,5±5,9 бала ( $p < 0,05$ ), шкали рольового емоційного функціонування – з 74,1±4,1 до 97,8±5,4 бала ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, Г.В. Осьодло, С.М. Прокопчук і О.С. Зубрицький дійшли висновку, що під впливом препарату Лімзер зменшуються клінічні прояви ФШД, покращується якість життя хворих, підвищуються показники водного тесту, що свідчить про зниження гіперчутливості шлунка.

Підсумовуючи викладене, слід відзначити, що ФШД є актуальною проблемою сучасної гастроентерології, вирішення якої потребує комплексного підходу. До етіологічних чинників виникнення ФШД належать процеси порушення моторно-евакуаторної функції шлунка та гіперчутливість рецепторного апарату слизової оболонки дванадцятипалої кишки до хлористоводневої кислоти.

**Використання комбінованого препарату Лімзер, до складу якого входить омепразол 0,02 г і домперидон 0,03 г у вигляді гранул з пролонгованим вивільненням (SR-форма), є патогенетично та клінічно обґрунтованим підходом до лікування ФШД.**

Список літератури знаходиться в редакції.



**ВПЕРВІЄ В УКРАЇНІ**

# ЛІМЗЕР

ДОМПЕРИДОН 30 мг + ОМЕПРАЗОЛ 20 мг  
продовженого дії в кишковорозчинній капсулі

**ОПТИМАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ЛЕЧЕННЯ ДИСПЕПСІЇ**

тільки 1 капсула в день

**MEGA We Care**

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