



Терапия нарушений моторики: все ли возможности мы используем?

В рамках проходившей в Москве 8–10 октября 2012 г. Восемнадцатой российской гастроэнтерологической недели состоялся сателлитный симпозиум компании Janssen, во время которого ведущие специалисты в области гастроэнтерологии поделились с аудиторией актуальными данными о распространенности, патогенезе, диагностике и подходах к лечению заболеваний, ассоциированных с нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ: функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропареза.

Патофизиологические основы нарушений двигательной функции пищеварительной системы

Как отметил в начале своего доклада д.м.н., профессор А.С. ТРУХМАНОВ (кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), симптоматика многих наблюдаемых им пациентов связана с нарушениями двигательной функции пищеварительного тракта.

Такие симптомы, как тяжесть в эпигастрии, чувство раннего насыщения, потеря аппетита, тошнота, вздутие живота и запоры, – это проявления гипомоторной дискинезии стенки пищеварительной трубки. К развитию этой симптоматики приводит торможение двигательной активности. Важным вопросом является возможность коррекции этих нарушений.

Большое количество диспептических симптомов связано с нарушением функций сфинктерного аппарата. При недостаточности его функции развиваются рефлюксы, которые приводят

к появлению изжоги, отрыжки, срыгиванию. Дуоденогастральный рефлюкс также лежит в основе появления симптомов диспепсии, а несвоевременное раскрытие сфинктеров, например нижнего пищеводного сфинктера, приводит к появлению дисфагии, нарушение антродуоденальной координации – к появлению чувства переполнения в эпигастрии (рис. 1).

Представления о пищеводе как о механическом проводнике пищи, не имеющем каких-то особенностей регуляции, неправильны. Перистальтика пищевода строго регулируется: расслабление нижнего пищеводного сфинктера начинается в тот момент, когда пищевой комок проходит через верхний пищеводный сфинктер. При этом желудок расслабляется и «ожидает» поступления пищевого комка в тот же момент, когда пища проходит через верхний пищеводный сфинктер. Объем, который дополнительно появляется



Профессор А.С. Трухманов

в желудке, соответствует объему проглоченной пищи.

Нарушения этой регуляции приводят к появлению тягостных для пациента симптомов: дисфагии, боли, срыгиванию, чувству переполнения и т.д. Поэтому следует еще раз подчеркнуть, что для адекватной коррекции этих симптомов необходимо представлять себе звенья патогенеза.

Каким образом может формироваться нарушение моторики? Конечно, в результате воздействий на кору головного мозга, которые происходят постоянно в виде стрессов, нарушения биологии

Сателлитный симпозиум компании Janssen

ческих ритмов, кроме того, у пациентов могут реализовываться местные механизмы воздействия на моторику. В итоге желудок, благодаря своему функционированию, нарушает принципы приоритетного расслабления в тот момент, когда пища в него еще не попала. Если нарушается фундальная релаксация, то пищевой комок поступает в не расслабившийся желудок. Естественно, что у пациента появляются неприятные ощущения: не имея возможности проглотить ни ложки, он предъявляет жалобы на раннее насыщение. Нарушения антродуоденальной координации, которая строго синхронизирует сокращения антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, которое в дальнейшем преобразуется в перистальтику двенадцатиперстной кишки, приводит к стазу содержимого желудка, к появлению диспептических симптомов.

Такие виды нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка, как снижение тонуса дна желудка, нарушение расслабления, слабость водителей ритма, когда появляются дисритмии желудка (тахигастрия, брадигастрия), нарушение антродуоденальной координации, дилатация антрального отдела и гастропарез, приводят к целому комплексу симптомов, которые подчас становятся чрезвычайно тягостными для пациента.

Основным механизмом появления таких распространенных симптомов, как тошнота и рвота,

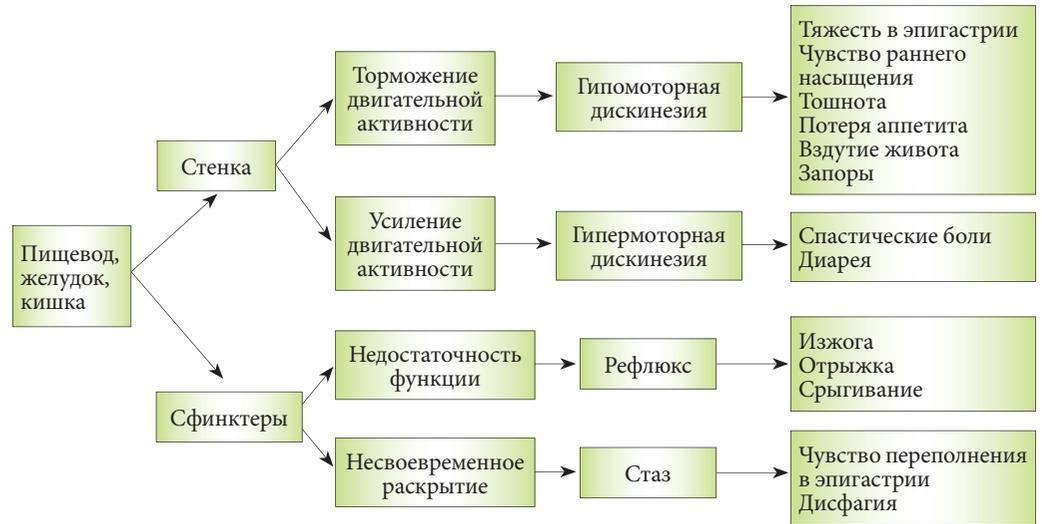


Рис. 1. Связь между клиническими симптомами и нарушением моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта

является раздражение хеморецепторов триггерной зоны. Рвота сопровождается появлением гигантских антиперистальтических волн, которые двигаются по тонкой кишке, деятельность сфинктеров изменяется, и они пропускают это ретроградное движение, желудок также сокращается в противоположном направлении, раскрывается нижний пищеводный сфинктер, пищевод начинает перистальтировать в обратном направлении. Это подчеркивает адаптивность данной системы и возможность воздействия на нее.

Среди медиаторных систем центра рвоты допаминовые рецепторы присутствуют как в хеморецепторно-пусковой зоне, так и в ядрах солитарного тракта.

Базовым методом для диагностирования данных нарушений является рентгенологическое исследование с контрастным веществом, которое позволяет визуализировать нарушение моторики. Это исследование абсолютно необходимо, когда мы имеем дело с таким нарушением моторики, как дисфагия. Необходимо исследовать пищевод для возможности исключения органической патологии. Рентгенологическое исследование позволяет выявить такие нарушения, как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс, гастропарез. Ультразвуковое исследование, позволяющее верифицировать дуоденогастральный рефлюкс, активно применяется сейчас в научных исследованиях, но не на практике, так как данный метод требует стандартизации и высокой квалификации специалиста.

Что касается новых высокотехнологичных методов, то это прежде всего манометрия высокого разрешения, которая позволяет увидеть перистальтику изнутри. В настоящее время мы имеем возможность проводить рН-импедансометрию. Это исследование является необходимым для диагностики слабых кислотных рефлюксов.

В настоящее время в силу своей эффективности и отсутствия серьезного побочного действия домперидон остается основным прокинетикумом. Исследования продемонстрировали эффективность домперидона при лечении диспепсии, гастропареза различной этиологии, тошноты и рвоты.



Мотилиум® (оригинальный домперидон) ускоряет опорожнение желудка, увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, повышает давление в пищеводе, улучшает моторику желудка.

Что можно назначать пациентам с нарушениями моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)? Основным ингибирующим нейротрансмиттером является дофамин. Допаминергические рецепторы (всего 5 типов) делятся на 2 группы: D1-подобные и D2-подобные. D2-дофаминовые рецепторы находятся в желудке

и оказывают тормозящее действие на моторику. Соответственно, логичным представляется выбор препарата, который может воздействовать на эти рецепторы. Таким препаратом является хорошо известный Мотилиум® (оригинальный домперидон). Он ускоряет опорожнение желудка, увеличивает продолжительность сокращений, повышает давление в пищеводе. Мотилиум® – истинный прокинетики.

Завершая доклад, профессор А.С. Трухманов отметил, что отдает предпочтение домперидону (Мотилиум®), так как считает его наиболее изученным препаратом: число опубликованных работ по его применению значительно превышает аналогичное по дру-

гим прокинетикическим препаратам (левосульпиду, итоприду, бромоприду). В настоящее время в силу своей эффективности и отсутствия серьезного побочного действия домперидон остается основным прокинетикиком. Строго организованные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали эффективность домперидона при лечении диспепсии, гастропареза различной этиологии, тошноты и рвоты. «Мотилиум® – надежный эффективный прокинетики, улучшающий моторику желудка и влияющий как на клиническую картину функциональной диспепсии, так и на проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», – подчеркнул профессор А.С. Трухманов.

Функциональная диспепсия или хронический гастрит? Давайте мыслить по-новому

Доклад д.м.н., профессор А.А. ШЕПТУЛИН (кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва) начал с описания клинического случая. Больная, девушка 19 лет, студентка, поступила в клинику с жалобами на боли, тяжесть и чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, отрыжку, тошноту, головные боли, снижение настроения, плохой сон, повышенную возбудимость и тревожность. Пациентка считала себя больной в течение года, ей был поставлен диагноз «хронический гастрит». Больная принимала антациды, спазмолитики, ингибиторы протонной помпы (ИПП) с незначительным улучшением.

При объективном обследовании выявлено пониженное питание со стороны внутренних органов, но без существенных отклонений от нормы. При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) – поверхностный антральный гастрит, об-

наружена *H. pylori*. Выявлена дискинезия желчного пузыря.

Формулировки диагноза, который был бы поставлен данной пациентке российскими или зарубежными гастроэнтерологами, существенно различаются. Варианты диагноза в первом случае: «поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; бульбит; гипомоторная дискинезия желчного пузыря». Врачи из зарубежных стран сформулировали бы диагноз иначе: «функциональная диспепсия, смешанный вариант: синдром боли в эпигастрии (язвенноподобный вариант) + постпрандиальный дистресс-синдром (дискинетический вариант)».

В чем разница между этими диагнозами и кто в данной ситуации прав? Чтобы правильно ответить на этот вопрос, следует выяснить, что дает клиницисту диагноз «хронический гастрит». Он дает только одно – своевременное выявление предраковых изменений стенки желудка.



Профессор А.А. Шептулин

Для клинициста диагноз «хронический гастрит» важен только как онкологический фактор риска. Действительно, хронический воспалительный процесс на поверхности слизистой в ряде случаев приводит к атрофии фундального отдела, дисплазии, метаплазии и развитию рака желудка кишечного типа. Диагноз «хронический гастрит» ставится тем пациентам, которые нуждаются в регулярном мониторинге морфологических изменений с целью своевременного выявления атипичных клеток. Однако этот диагноз не объясняет происхождения имеющихся симпто-



Сателлитный симпозиум компании Janssen

Фармакотерапия функциональной диспепсии предполагает назначение ингибиторов протонной помпы, антибактериальных препаратов для эрадикации *H. pylori*, психотропных препаратов, а также лекарственных средств из группы прокинетики, в частности домперидона (препарат Мотилиум®).

мов диспепсии и не дает никаких указаний на то, какими препаратами следует лечить больного. Современные зарубежные классификации хронического гастрита (ХГ) (Сиднейская классификация, 1990; Хьюстонская классификация, 1994; OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment – Оперативная оценка гастрита), 2008) не включают оценку клинических симптомов^{1,2}. Это обусловлено тем, что данный диагноз является морфологическим, а не клиническим.

Чтобы убедить практических врачей в том, что симптомы диспепсии вызваны не ХГ, в клиническую практику был введен диагноз «функциональная диспепсия». В России он пока не получил широкого распространения, хотя за рубежом данная нозологическая единица стала использоваться еще 20–30 лет назад. Тем не менее, как уточнил профессор А.А. Шептулин, критерии диагностики синдрома функциональной диспепсии (Римские критерии III, 2006) могут и должны использоваться российскими врачами. Данные критерии включают такие симптомы, как чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, боли или жжение в подложечной области, при этом у пациента не должно быть орга-

нических заболеваний, которые могли бы объяснить возникновение симптомов. Важна и продолжительность симптомов: диагноз «функциональная диспепсия» ставится, если указанные симптомы наблюдаются в течение 3 последних месяцев, а общая длительность заболевания составляет не менее полугода³.

Проблема функциональной диспепсии (ФД) в нашей стране стоит очень остро: распространенность данной нозологии в популяции составляет 25–30%, с этим синдромом связано 5% всех обращений к врачам общей практики и 25% – к гастроэнтерологам. В зависимости от того, выявляются ли у пациента органические заболевания, диспепсия разделяется на 2 подтипа: органическую (33–40% случаев) и функциональную (60–66%). Выделяют язвенноподобный (синдром острой боли), дискинетический (постпрандиальный дистресс-синдром) и смешанный варианты ФД. При первом варианте ФД ведущими симптомами являются боль в эпигастрии и чувство жжения, при втором – раннее насыщение и чувство переполнения.

Этиологическими факторами ФД считаются алиментарные погрешности, курение, перенесенная пищевая токсикоинфекция, а также

нервно-психические заболевания и наследственная предрасположенность. ХГ не рассматривается как причина диспептических симптомов.

У больных с синдромом острой боли основную патогенетическую роль играет кислотно-пептический фактор, а при дискинетическом варианте – нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (расстройства аккомодации, нарушения ритма перистальтики, замедление эвакуации из желудка, нарушение антродуоденальной координации). Эти нарушения коррелируют с выраженностью диспептических симптомов. Также одним из звеньев патогенеза ФД является повышение висцеральной чувствительности, считается, что оно характерно для больных с язвенноподобным вариантом и не свойственно дискинетическому варианту.

Важно помнить, что ФД является диагнозом исключения. В МКБ-10 нет классификационной рубрики для ФД, врачи используют другие разделы для кодирования данного диагноза (в частности, К.30 – диспепсия). Профессор А.А. Шептулин отметил, что ему импонирует японский подход. Так, в Японии пациентам с характерными диспептическими жалобами ставится диагноз «хронический гастрит» и указывается наблюдающийся у него вариант ФД, например: «хронический поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*; катаральный дуоденит; язвенноподобный (левой) вариант функциональной диспепсии».

Лечение ФД включает общие мероприятия, фармако- и психотерапию. Фармакотерапия

¹ Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994 // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20. № 10. P. 1161–1181.

² Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., Genta R.M., Graham D.Y., Hattori T., Malfertheiner P., Nakajima S., Sipponen P., Sung J., Weinstein W., Vieth M. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40. № 8. P. 650–658.

³ Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterol. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1466–1479.



предполагает назначение ИПП, антибактериальных препаратов для эрадикации *H. pylori*, психотропных препаратов, а также лекарственных средств из группы прокинетики. Метаанализ 14 исследований, в которых суммарно участвовало более 1000 пациентов, показал, что эффективность прокинетики в лечении ФД достоверно превышает эффективность плацебо. К последним относится, в частности, домперидон (препарат Мотилиум®), обладающий рядом достоинств по сравнению с другим широко применяемым в клинической практике прокинетики – метоклопрамидом. В то время как на фоне применения последнего нежелательные явления могут развиваться в 30% случаев, частота побочных эффектов при приеме домперидона составляет < 2%. По мнению профессора А.А. Шептулина, наблюдаемое в последнее время повышение интереса к препарату Мотилиум® связано с тем,

что несколько лет назад домперидон был зарегистрирован в США, до регистрации домперидона единственным зарегистрированным в США прокинетики был метоклопрамид. Вернувшись к представленному вначале клиническому случаю, А.А. Шептулин заметил, что применение домперидона (препарата Мотилиум®) и рабепразола привело к улучшению соматического состояния пациентки. Лечение ФД должно быть комплексным и в большинстве случаев включать терапию, направленную на разрешение стрессовой ситуации, ставшей причиной развития симптомов диспепсии. Однако на сегодняшний день нет данных, которые позволили бы однозначно определить наиболее эффективные психотропные препараты или психотерапевтические методики. Подводя итог выступления, профессор А.А. Шептулин обратил внимание аудитории на следующие положения:

- ФД – это диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования.
- При назначении лекарственных препаратов следует руководствоваться тем, какой тип ФД наблюдается у пациента.
- При синдроме боли целесообразно назначение комбинации ИПП в стандартных дозах и прокинетики. Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом показан прием прокинетики в виде монотерапии.
- Продолжительность основного курса лечения должна составлять около 4 недель, после чего пациента следует перевести на поддерживающую терапию в режиме «по требованию».
- Эрадикационная терапия не способствует устранению диспептических симптомов, однако ее применение целесообразно для снижения риска язвенной болезни и рака желудка.

Какому пациенту показана комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни?

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, которое обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, с развитием характерных симптомов вне зависимости от морфологических изменений слизистой оболочки пищевода. Как отметил д.м.н. И.Б. Хлынов (кафедра внутренних болезней и эндокринологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская

академия», Екатеринбург), нарушение моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны является ничуть не менее значимым с клинической точки зрения фактором, чем заброс в пищевод желудочного и дуоденального содержимого. Проблема ГЭРБ в России стоит чрезвычайно остро: в зависимости от строгости критериев данный диагноз можно поставить практически 40% населения (рис. 2)⁴. В ряде случаев ГЭРБ приводит к развитию таких осложнений, как стриктура пищевода, кровотечения и пищевод Барретта. Последний, в свою очередь, является предракочным состоянием,



Д.м.н. И.Б. Хлынов

переходящим в аденокарциному пищевода (0,5–6% случаев в год). Основным принципом лечения ГЭРБ должно быть правило контроля рН, основывающееся на том факте, что эрозии пищевода эпителизируются почти в 100% случаев, когда уровень внутрижелудочного

⁴ Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремичева Е.Ю., Зинчук Л.И., Дуканов В.В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. № 1. С. 45–50.

Сателлитный симпозиум компании Janssen

В действующий стандарт лечения гастроэзофагеального рефлюкса включен домперидон, который является хорошо изученным препаратом.

pH > 4 поддерживается не менее 18 часов в сутки. Обеспечить такой уровень контроля кислотности на сегодняшний день способны ИПП, что отражено в приказе МЗ и СР РФ № 247 от 22 ноября 2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гастроэзофагеальным рефлюксом», где в качестве препаратов для базисной терапии ГЭРБ предлагается использовать ИПП. Базисным в лечении ГЭРБ является оригинальный препарат Париет®. Результативность лечения ИПП может различаться, так как на это влияют такие факторы патогенеза ГЭРБ, как рефлюкс дуоденального содержимого, недостаточность запирательного механизма кардии, снижение пищевода клиренса и уменьшение резистентности слизистой оболочки пищевода. У ряда пациентов с ГЭРБ (в том числе у тех, кто не ответил на монотерапию ИПП) могут с успехом применяться препараты из группы прокинетиков. В частности, домперидон включен в вышеупомянутый стандарт терапии ГЭРБ.

Согласно данным российского исследования, сочетание домперидона с рабепразолом позволяет увеличить эффективность лечения на 20% по сравнению с монотерапией омепразолом и на 13% эффективнее сочетания домперидона с омепразолом⁵.

В исследовании S. Shahani и соавт. (2008) было установлено, что домперидон купирует симптомы, в том числе те, на которые практически не влияют ИПП (тошноту, отрыжку)⁶. Немаловажно также то, что в ходе работы не было зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта на фоне комбинированной терапии рабепразолом и домперидоном.

В последние годы в гастроэнтерологическом сообществе наблюдается повышенный интерес к такой непростой (но регулярно встречающейся) клинической ситуации, как «перекрест» ГЭРБ и ФД. 74,3% больных, страдающих неэрозивной рефлюксной болезнью, и 10,5% пациентов с ГЭРБ имеют ФД. Таким пациентам также показаны прокинетика.

Заключение

Ввиду того что важную роль в патогенезе ФД и ГЭРБ играет нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, для лечения данных заболеваний обоснованным считается применение прокинетиков.

Мотилиум® (оригинальный домперидон) – надежный прокинетик, эффективный в лечении ФД, гастропареза различной этиологии, ГЭРБ (в составе комбинированной терапии).

Наряду с метоклопрамидом домперидон разрешен к применению

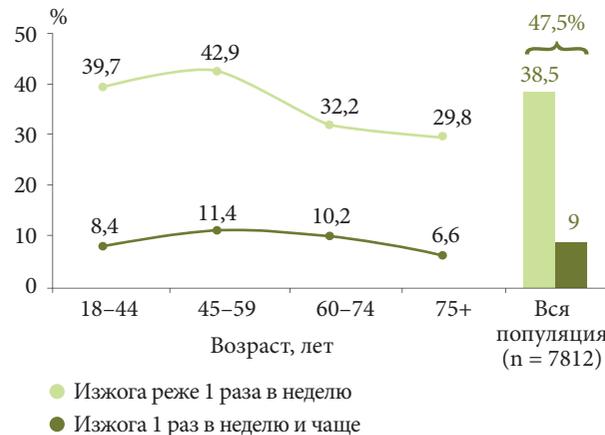


Рис. 2. Распространенность изжоги в России (многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ))*

* Адаптировано по [4].

К сожалению, до сих пор в подавляющем большинстве случаев (70%) пациентам с ГЭРБ в России назначают антацидные препараты, в то время как прокинетика врачи рекомендуют лишь 1,48% больных. Однако на сегодняшний день можно считать доказанным, что лечение ГЭРБ, болезни с многофакторным патогенезом, предполагает использование комбинированной терапии (ИПП + прокинетик). Широко распространенная практика назначения панкреатических ферментов при ГЭРБ является неоправданной и нецелесообразной.

в США, однако на фоне применения метоклопрамида нежелательные явления могут развиваться в 30% случаев, частота побочных эффектов при приеме домперидона составляет < 2%.

Кроме того, домперидон включен в действующий стандарт лечения гастроэзофагеального рефлюкса и является хорошо изученным препаратом. ☺

⁵ Алферов В.В. Нарушение моторной функции пищевода при эрозивной и неэрозивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2008. 23 с.

⁶ Shahani S., Sawant P., Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastro-oesophageal reflux disease // J. Indian Med. Assoc. 2008. Vol. 106. № 4. P. 264, 266, 268.