

Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ

О.Н. МИНУШКИН,
Ю.Н. ЛОЩИНИНА

УНМЦ управления делами
Президента РФ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является заболеванием, обусловленным нарушением перистальтики органов эзофагогастроудоденальной зоны, часто повторяющимися забросами в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, удлинением времени экспозиции рефлюктата в пищеводе, приводящих к повреждению дистальной части пищевода.

Из определения болезни видно, что основным патогенетическим механизмом, формирующим условия для раздражения, воспаления, повреждения слизистой, является расстройство моторики. Тем не менее, основным направлением терапии, используемым в лечении ГЭРБ, является блокада желудочной секреции. Это связано в значительной степени с тем, что эффективных препаратов, восстанавливающих нарушенную перистальтику, до настоящего времени не было, а те, которые присутствовали на фармакологическом рынке, обладали зна-

чительным количеством побочных эффектов.

Следует отметить, что в клинической практике блокада желудочной секреции не всегда эффективно решает задачу контроля над симптомами ГЭРБ. В таких случаях (а это, например, сочетание изжоги с симптомами диспепсии, резистентность к ингибиторам протонной помпы или ночные прорывы кислотности на фоне терапии этими препаратами, щелочной рефлюкс и др.) значение восстановления нормальной двигательной функции пищевода и желудка увеличивается.

В 2007 году в России зарегистрирован новый прокинетики с комбинированным механизмом действия – Ганатон (Ganaton – своеобразная аббревиатура от «**g**astric **n**atural **t**one»), т.е. восстанавливающий нормальный тонус желудка; международное название – итоприда гидрохлорид).

Ганатон (итоприда гидрохлорид) является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокаторов ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение

ацетилхолина и препятствует его деградации.

Ганатон обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P 450.

Взрослым Ганатон назначают внутрь по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.

В Японии, где Ганатон (итоприда гидрохлорид) применяется с 1995 г., было проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование эффективности применения в течение 2 недель у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии. Итоприд гидрохлорида назначался в дозе 50 мг 3 раза в сутки (у 111 пациентов), цизаприд – в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки (у 114 пациентов) (3). Умеренное или значительное клиническое улучшение наблюдалось у 79,3% больных, получавших итоприда гидрохлорид, и у 71,9% пациентов, получавших цизаприд. Авторы сделали вывод о высокой эффективности применения итоприда гидрохлорида в лечении больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии. Был отмечен также хороший эффект итоприда гидрохлорида у больных хроническим гастритом с сопутствующими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной

Ганатон (итоприда гидрохлорид) является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокаторов ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Ганатон обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, включая головной и спинной мозг. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P 450.

болезни (2), а также у пациентов с диабетическим гастропарезом (5).

Во всех клинических исследованиях Ганатон (итоприда гидрохлорид) зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились: диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Проведенные постмаркетинговые исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида (1). Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

На специальном симпозиуме по лечению функциональной диспепсии, который проходил в 2005 г. в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, Ганатон (итоприда гидрохлорид) был охарактеризован как высокоэффективный и безопасный представитель нового класса прокинетиков, который может с успехом применяться при лечении функциональной диспепсии, а в будущем, возможно, займет важное место и в лечении других гастроэнтерологических заболеваний, протекающих с нарушением двигательной функции желудка (идиопатического гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др.) (4).

На кафедре гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ в период с апреля по июнь 2008 г. было проведено изучение клинического применения, предусматривающее курсовое лечение Ганатоном по стандартной схеме в течение 4 недель больных ГЭРБ.

Цель изучения – оценка эффективности 4-недельного курса терапии Ганатоном в стандартном режиме в купировании симптомов ГЭРБ и влияния на качество жизни больных, а также на тонус ВНС (устранение дисфункции по симпатическому и парасимпатическому типу).

Таблица 1. Оценка изжоги изученных больных		
Параметр	Характеристика	Балл
Частота	Отсутствует	0
	Менее 2 раз в неделю	1
	2-6 раз в неделю	2
	Ежедневно	3
Время возникновения	Отсутствует	0
	Только днем	1
	Только ночью	1
	Днем и ночью	2
Интенсивность	Отсутствует	0
	Легкая	1
	Средняя	2
	Тяжелая	3
Продолжительность	Отсутствует	0
	Несколько минут	1
	Длительно	2

Таблица 2. Результаты эндоскопического исследования до начала терапии	
Эндоскопический признак	Количество пациентов, N (%)
Отсутствие изменений слизистой	8 (40%)
Катаральный эзофагит	6 (30%)
Эрозивный эзофагит	6 (30%)
Недостаточность кардии	17 (85%)
ГПОД	1 (2%)

Критериями включения больных явились: наличие у пациентов умеренной или сильной изжоги (≥ 2 баллов по шкале Лайкерта), по крайней мере 1-2 раза в неделю, наличие дисфункции ВНС по симпатическому или парасимпатическому типу.

Всего к изучению было принято 20 пациентов мужского пола с ГЭРБ 0 – I стадии, в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст $22,8 \pm 0,33$ года), соответствующих критериям включения.

Перед включением проводились клинический анализ крови и мочи, ЭГДС. До и после лечения оценивали интенсивность и частоту симптомов, эндоскопическую картину у пациентов с эрозивной формой ГЭРБ и уровень качества жизни по данным опросника SF-36 и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Больные принимали Ганатон в дозе 1 таблетка 3 раза в день, за 15 минут до приема пищи в течение 25 дней.

Тип течения ГЭРБ имел рецидиви-



График 1. Динамика самочувствия пациентов (оценка по ВАШ) до и после лечения

рующий характер в 100% случаев. Средняя продолжительность ЭНРБ составляла $3,4 \pm 0,65$ лет.

Все пациенты на момент включения в группу лечения испытывали изжогу и другие симптомы ГЭРБ,

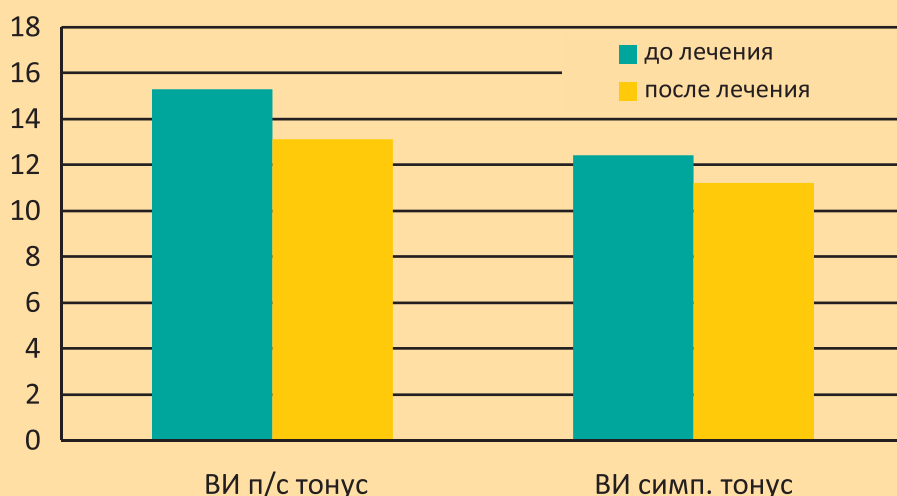


График 2. Динамика вегетативного индекса Кердо до и после лечения Ганатоном

значительно ухудшающие качество жизни.

Изжога оценивалась с помощью расчетного показателя в баллах (таблица 1).

Среднее значение изжоги составило $7,0 \pm 0,2$ балла.

Эндоскопическая характеристика больных до начала лечения представлена в таблице 2.

Исследование вегетативного статуса проводилось по данным специального вопросника (Вейн М.В., 1993 г.), объективного осмотра и по вычислению индекса Кердо:

$$ВИ = (1 - Д/Р) \times 100,$$

где ВИ – вегетативный индекс;
Д – диастолическое давление;
Р – частота сердечных сокращений в 1 минуту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

На фоне проводимой монотерапии препаратом Ганатон изжога уменьшилась на 1 и более баллов к $7 \pm 0,62$ дню лечения у всех больных и была полностью купирована на $8,5 \pm 1,1$ день терапии в 90% случаев. У 2 пациентов купирования симптомов ГЭРБ (изжога, отрыжка воздухом) по окончании терапии не наступило. Это может быть связано с тем, что механизм формирования клинических проявлений у них был иным – не связанным с расстройством моторики.

У пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (6 пациентов) после окончания терапии проводилась контрольная ЭГДС, при которой была выявлена полная эпители-

зация эрозий пищевода в 100% случаев.

При оценке самочувствия визуально-аналоговой шкалы исходные данные ВАШ составили $6,8 \pm 0,38$ см, после курсовой терапии – $8,7 \pm 0,19$ см ($p < 0,05$), где 0 – максимальное нарушение самочувствия, 10 – самочувствие нормальное (график 1).

Было получено отчетливое влияние на вегетативный статус, что выражается в улучшении клинической симптоматики. Так, вегетативный индекс Кердо у пациентов с дисфункцией нервной системы по парасимпатическому типу до лечения составил $15,3 \pm 1,8$, после лечения – $13,1 \pm 0,9$. У пациентов с дисфункцией ВНС по симпатическому типу индекс Кердо до лечения – $12,4 \pm 1,8$, после лечения – $11,2 \pm 1,2$. Результаты представлены в графике 2.

Динамика уровня качества жизни по данным опросника SF-36 показала, что среди показателей физического компонента здоровья (график 3) достоверно улучшились ролевое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH). Среди показателей психологического компонента здоровья (график 4) наблюдалось достоверное улучшение жизненной активности (VT), социального (SF) и ролевого (RE) функционирования, психического здоровья (MHP).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ГАНАТОН

За время лечения каких-либо побочных эффектов зарегистрировано не было. Препарат хорошо переносился и не вызывал органолептических неудобств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена эффективность лечения 20 больных ГЭРБ (у 70% – НЭРБ, у 30% – эрозивный вариант). Больные характеризовались выраженным клиническим вариантом болезни (интенсивность изжоги составила 7 баллов), снижен уровень качества жизни; изменен вегетативный статус (поровну с преобладанием симпатического и парасимпатического

На специальном симпозиуме по лечению функциональной диспепсии, который проходил в 2005 г. в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, Ганатон (итоприда гидрохлорид) был охарактеризован как высокоэффективный и безопасный представитель нового класса прокинетики, который может с успехом применяться при лечении функциональной диспепсии, а в будущем, возможно, займет важное место и в лечении других гастроэнтерологических заболеваний, протекающих с нарушением двигательной функции желудка (идиопатического гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др.).





Команде нужен тренер

Правило первое:
без тонуса нет движения!

Правило второе:
главное – координация!



PR-RUS-ABB-Gan-05/08/07

ГНАТОН. Тонус и координация пищеварительного тракта.



ГНАТОН (итоприд)

Регистрационный номер: ЛС – 002513 от 29 декабря 2006

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Активное вещество — итоприда гидрохлорид 50 мг. Описание: белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и гравировкой «НС 803» на другой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Итоприда гидрохлорид применяют для симптоматического лечения функциональной неязвенной диспепсии (хронического гастрита), в частности купирования вздутия живота, быстрого насыщения, боли или дискомфорта в верхней половине живота, анорексии, изжоги, тошноты и рвоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата;
- пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, механической обструкцией или перфорацией;
- детский возраст (до 16 лет);
- беременность и период лактации.

С осторожностью применяется: вследствие усиления итопридом действия ацетилхолина, следует назначать с осторожностью из-за возможного развития холинэргических побочных реакций у категории пациентов, для которых их появление, может усугубить течение основного заболевания. Применение в период беременности и при кормлении грудью: применять Ганатон во время беременности и лактации рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а ожидаемая польза перевешивает возможный риск.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Обычно взрослым назначают внутрь по 1 таблетке Ганатона 50 мг 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Лейкопения, тромбоцитопения, гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия, повышение уровня пролактина, гинекомастия, головкружение, головная боль, тремор, диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха. Изменения лабораторных показателей: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, так как итоприд метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не CYP450. Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Противозачаточные средства, такие как циметидин, ранитидин, телпренон и цетракат, не влияют на прокинетиическое действие итоприда.

См. Полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников(не для пациентов).

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва,
Дербеневская наб., 11А.
тел.: (495) 258-42-70,
www.abbott.com



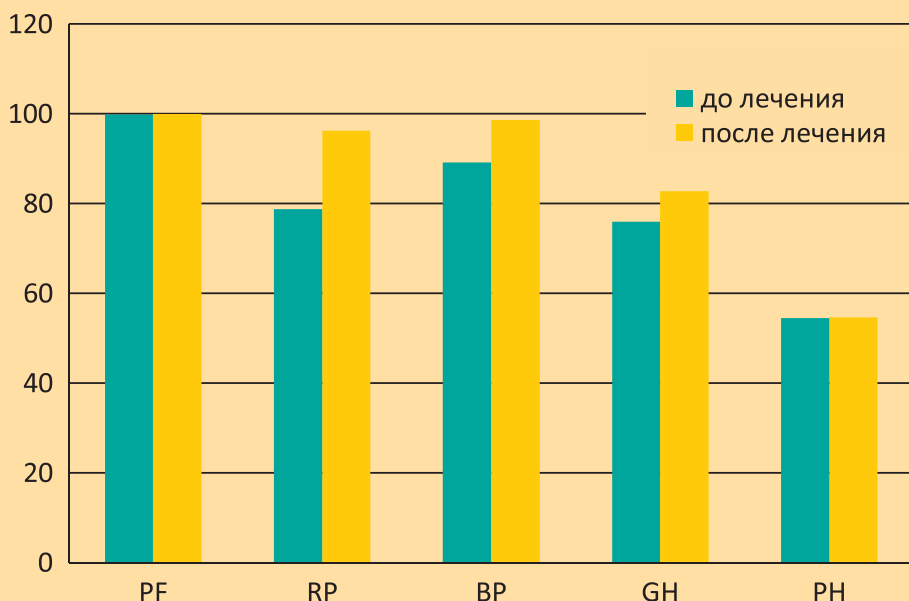


График 3. Динамика уровня качества жизни (физическое здоровье) по данным опросника SF-36

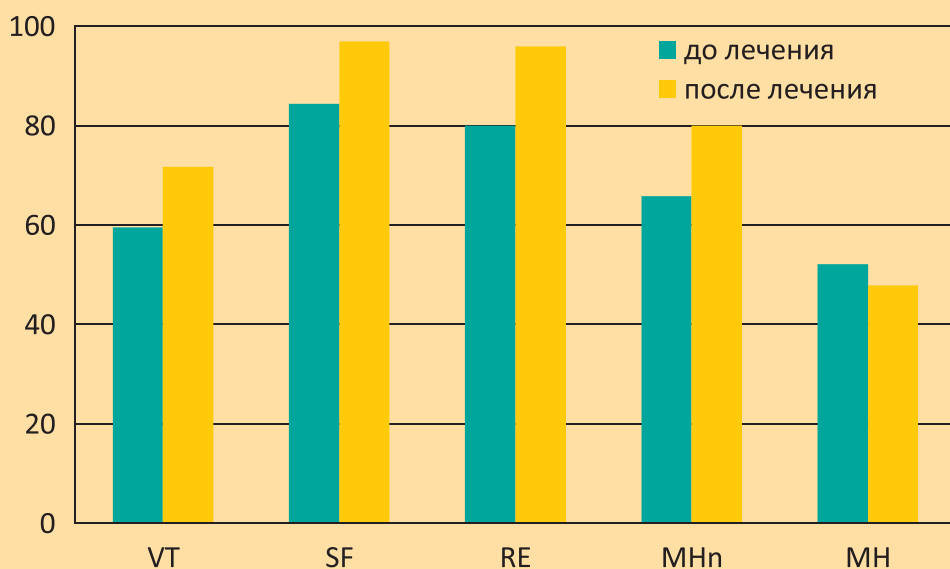


График 4. Динамика уровня качества жизни (психическое здоровье) по данным опросника SF-36

отделов ВНС), причем у больных с преобладанием парасимпатического отдела – фиксировались более выраженные изменения слизистой пищевода – эрозивные и катаральные.

Больные получали только Ганатон и непродолжительным курсом (25 дней), при этом в обычные сроки были купированы клинические проявления и наступала эпителизация эрозий. Ни один больной ни потребовал усиления терапии антацидами или блокаторами секреции.

Эти результаты вселяют надежду, что новый (для нашей страны) прокинетики Ганатон может занять достойное место в лечении ГЭРБ.

Можно предположить, что для части больных Ганатон окажется препаратом выбора (не только в лечении, но и в поддержании ремиссии), для части – его использование поможет уменьшить дозу блокаторов секреции; сократить сроки лечения.

Препарат нуждается в дальнейшем изучении с целью определения его места в лечении наиболее распространенного гастроэнтерологического заболевания – ГЭРБ, которая и в условиях России становится болезнью № 1.

ВЫВОДЫ

- Ганатон является эффективным средством лечения ГЭРБ (как при эндоскопически негативном, так и при эрозивном варианте болезни) у молодых больных.
- Средний срок купирования симптомов на фоне монотерапии Ганатоном составил 7-9 дней, эрозивные изменения были эпителизованы за 25 дней лечения в 100% случаев.
- Препарат хорошо переносился и не вызывал побочных эффектов.
- Ганатон может быть рекомендован для лечения больных, страдающих ГЭРБ.

Литература

1. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // *Clinical Medicine*. 1999; Vol. 15: 1803-1808.
2. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276: 983-8.
3. Smout A.J.P.M., Akkermans L.M.A. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. – Wrightson Biomedical Publishing Ltd. – Petersfield, 1992.
4. Talley N.J. Dyspepsia and functional dyspepsia. *Motility*. 1992; 20: 4-8.
5. Physiological long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *New perspectives with cisapride (Proceedings of symposium)*. *J Drug Dev*. 1993; 5: 1-28.