



І. Г. Палій, І. В. Чернова

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Підхід до лікування синдрому диспепсії, який ґрунтується на патогенезі: місце прокінетиків

Диспепсичні симптоми відчувають близько 25—40 % осіб у популяції. Причини диспепсії можуть бути як функціональними, так і органічними. В патогенезі функціональної диспепсії важливе місце посідають порушення шлункової моторики, тому для лікування таких пацієнтів доцільно використовувати прокінетики. Високоселективним блокатором периферичних дофамінових рецепторів 2-го типу є домперидон. Він володіє здатністю збільшувати спонтанну активність шлунка, тиск нижнього стравохідного сфінктера, активувати перистальтику стравоходу й антрального відділу шлунка. Препарат посилює частоту, амплітуду і тривалість скорочень дванадцятипалої кишки, зменшує час пасажу харчових мас по тонкій кишці. Лікування домперидоном ефективно у багатьох пацієнтів з диспепсією. Можливість виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів, які отримують домперидон, описана раніше, не підтверджена в останніх дослідженнях, навіть при застосуванні препарату у дуже високих дозах.

Ключові слова: органи травлення, функціональна диспепсія, прокінетики, домперидон (Мотиліум®).

Лікарі при обстеженні хворих часто застосовують термін «диспепсія», однак інтерпретують його по-різному. Цим терміном позначають порушення травлення. Проте на практиці, коли йдеться про хворих з диспепсією, найчастіше беруть до уваги такі симптоми, як біль та неприємні відчуття, котрі виникають у животі під час їди або в різний час після неї, метеоризм, порушення випорожнень [8].

Диспепсичні симптоми відчуває близько 20—45 % населення Європи й Америки. Як показали дослідження, в 33—40 % випадків виявляють захворювання, які пояснюють їх органічну природу, а в 60—67 % — встановлюють діагноз «функціональна диспепсія» (ФД) [10].

На диспепсичні вияви страждають від 25 до 40 % осіб у популяції, а кількість звернень зі скаргами на диспепсію становить близько 5—7 % від усіх звернень до лікарів первинної допомоги [1, 11, 25, 29, 33].

Висока поширеність диспепсичних виявів, насамперед серед осіб молодого віку, з урахуванням прямих і непрямих витрат на діагнос-

тичні заходи дає підставу розглядати цю групу захворювань як значущу соціально-економічну проблему [2, 32].

До появи симптомів, які зазвичай належать до синдрому диспепсії, можуть призвести різні чинники. Диспепсія як симптом багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) трапляється відносно часто як при функціональних, так і при органічних захворюваннях [8, 26].

Прикладом стану, який супроводжується синдромом диспепсії, може бути гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), як одне з найпоширеніших у гастроентерологічній практиці захворювань. Вона трапляється у 25—40 % дорослого населення розвинених країн [14, 22]. У 10 % випадків гастроєзофагеальні рефлюкси є вторинними щодо органічних захворювань (холецистит, панкреатит, рак шлунка тощо) [21, 25].

Функціональні захворювання у гастроентерологічній практиці, не погіршуючи прогноз і практично не впливаючи на тривалість життя, значно знижують якість життя пацієнтів [6].

Ризик появи ФД пов'язують не лише з порушенням дієти [43, 44], а і з прийомом хворими нестероїдних протизапальних препаратів, а та-

кож і з такими, здавалося б, «нетрадиційними» чинниками, як низький освітній рівень, оренда житла, відсутність центрального опалення, спільний сон (у сибсів), перебування в шлюбі. У деяких хворих поява симптомів диспепсії може бути пов'язаною з тютюнокурінням і навіть з психологічними порушеннями [8].

Таким чином, синдром диспепсії — поняття попереднє, яке використовують на початкових етапах діагностики або за неможливості проведення поглибленого діагностичного процесу. У разі подальшого обстеження воно може бути уточнене як органічна диспепсія, наприклад, гастрит чи виразкова хвороба тощо, або як диспепсія функціональна, яка належить до порушення церебро-інтестинальної взаємодії згідно із сучасним визначенням (Римські критерії IV).

По суті нині під ФД розуміють випадки, коли при ретельному гастроентерологічному обстеженні причину диспепсії не вдається встановити. В основі ФД лежать рухові розлади шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) унаслідок порушення нервової і/або гуморальної регуляції, зокрема зумовлені вісцеральною гіперчутливістю [3, 5, 27].

Практично будь-яке захворювання органів травлення супроводжується порушенням їх моторної функції. В одних випадках вони визначають характер клінічних виявів, в інших — є другорядними, однак наявні практично завжди. І це закономірно, оскільки характер моторики перебуває під контролем і в тісному зв'язку зі станом органів травлення, а також під контролем нервових та гуморальних механізмів вищого рівня [4, 30].

Часті симптоми гастроентерологічних захворювань, такі як відрижка, печія, нудота, блювання, втрата апетиту, відчуття раннього насичення, тяжкість в епігастрії, здуття живота, виникають унаслідок порушень моторики [9, 12, 30, 31]. При ендоскопічному дослідженні моторні порушення виявляють у 18–50% обстежених [14–17].

Порушення рухової функції шлунка і ДПК з розладом їх тонічних та перистальтичних скорочень більшість дослідників розглядають як первинний патогенетичний чинник ФД [7, 28].

В основі моторно-евакуаторної дисфункції лежить дискоординація роботи нейрогуморальних регуляторних ланок на різних рівнях: місцевому (нервова система шлунка і ДПК, рецепторний апарат слизової оболонки, ентероендокринні клітини), периферійному (провідні шляхи) та центральному (головний мозок, зокрема кора великих півкуль). Виявлено зв'язок певних диспепсичних скарг з конкретними порушеннями моторики шлунка і ДПК. У 40–50% хворих на ФД виявля-

ють розлад акомодатії шлунка у відповідь на прийом їжі, що виявляється відсутністю адаптаційного розслаблення проксимальних відділів шлунка. Це спричиняє підвищення внутрішньошлункового тиску, швидке потрапляння їжі в антральний відділ шлунка з його розтягуванням і появу таких симптомів, як відчуття раннього насичення і повноти в епігастрії після їди [7, 35].

Важливу роль у процесі евакуації хімуса зі шлунка відіграє антродуоденальна координація.

Частою формою рухових порушень при ФД є десинхронізація моторної функції шлунка і ДПК. При цьому у більшості пацієнтів переважає гіпомоторика (гіпотонія) антруму, що має наслідком уповільнення евакуації шлункового вмісту і появу почуття переповнення в епігастральній ділянці. У деяких випадках можливий розвиток дуоденогастрального рефлюксу (ДГР), спричиненого дисбалансом продукції гастроінтестинальних гормонів. Гастроінтестинальні пептиди, такі як секретин, шлунковий інгібіторний пептид і холецистокінін, забезпечують стимуляцію симпатичної нервової системи і таким чином гальмують моторику шлунка. З іншого боку, подразнення волокон блукаючого нерва з наступним звільненням ацетилхоліну, а також блокада дофамінових (D_2) рецепторів призводять до активізації рухової функції шлунка [37, 38, 47].

Ще однією формою порушення моторної функції шлунка є дизритмія, яка зазвичай виявляється зменшенням (брадикастрія), рідше — збільшенням (тахігастрія) частоти шлункової перистальтики. Внаслідок брадикастрії розвивається застій (стаз) вмісту в шлунку і з'являються такі симптоми, як нудота (рідко — блювання), відчуття переповнення в епігастральній ділянці, невідповідне обсягу їжі, яка з'їдена [7, 34].

Однак, незважаючи на значну кількість даних про зв'язок порушеної акомодатії з клінічними виявами ФД, її роль і причини виникнення досі залишаються предметом дискусії [23].

Регуляція моторно-евакуаторних порушень здійснюється за допомогою таких механізмів:

1. Міогенна — за рахунок власних властивостей гладеньком'язових клітин стінки шлунка:

- автоматія — забезпечує тонус м'язів і роботу водіїв ритму перистальтики;
- скорочення гладеньких м'язів у відповідь на їх розтягнення — має значення для підтримки тонусу, для просування хімуса (при його накопиченні в будь-якому відділі шлунка м'язи цього відділу скорочуються і хімус просувається далі).

2. Нервова — здійснюється рефлекторно при подразненні рецепторів порожнини рота, стравоходу, шлунка, тонкої кишки:

- парасимпатичні впливи — підсилюють моторику (блукаючий нерв, медіатор — ацетилхолін, М-холінорецептори);
- симпатичні впливи — гальмують моторику (черевні нерви, медіатор — норадреналін, α_1 -адренорецептори).

3. Гуморальна — моторна функція ШКТ у людини контролюється переважно гормонами, такими як гастрин, мотилін, панкреатичний поліпептид, секретин, холецистокінін і соматостатин. Після вживання їжі відзначається короткочасне підвищення рівня мотиліну та соматостатину в сироватці крові, збільшення концентрації панкреатичного поліпептиду при помірному збільшенні концентрації гастрину. Підсилює моторну функцію гастрин, гальмують — секретин, холецистокінін.

Безсумнівно, в підтримці моторної діяльності ШКТ, окрім гормональної регуляції, важливе місце посідає нервова. Секреція мотиліну регулюється нервовою системою, тому взаємодія гуморальної та нервової регуляції — основна умова нормального функціонування ШКТ [16, 40—42].

Корекція порушень моторики органів травлення зводиться до вирішення трьох завдань:

- лікування першопричини;
- корекції власне моторних порушень;
- корекції вторинних змін, які виникли на тлі дискінезії ШКТ.

Таким чином, до засобів патогенетичної терапії ФД обґрунтовано належать прокінетики, які регулюють моторну функцію насамперед верхніх відділів ШКТ.

Перелік показань, з приводу яких отримано докази ефективності застосування прокінетиків: захворювання ШКТ, у розвитку яких провідну роль відіграють порушення моторної активності ШКТ (ГЕРХ, постпрандіальний дистрес-синдром як варіант ФД, виразкова хвороба з порушенням антродуоденальної координації, ідіопатичний гастропарез, функціональна нудота, функціональний запор, а також синдром подразненого кишечника — варіант із закрепом);

застосування прокінетиків як протиблювотних засобів (наприклад, при нудоті і блюванні, асоційованих з прийомом цитостатиків);

діабетичний гастропарез, при якому уповільнене спорожнення шлунка впливає на варіабельність всмоктування глюкози, що зумовлює труднощі контролю глікемії і може призвести до хронізації симптомів гастропарезу та низького глікемічного контролю. Сюди також слід зарахувати призначення прокінетиків при гастропарезі іншої етіології [18].

До групи прокінетиків належать цизаприд, метоклопрамід, домперидон, тегасерод, ітоприд.

Фармакологічна дія цих препаратів полягає в посиленні антропілоричної моторики, що призводить до прискореної евакуації шлункового вмісту, підвищення тону нижнього стравохідного сфінктера (НСС), а також до зменшення кількості гастроєзофагеальних рефлюксів і часу контакту шлункового вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу [25, 45].

Метоклопрамід є антагоністом дофамінових D_2 -рецепторів, серотонінових 5-HT_4 -рецепторів, у високих дозах має здатність блокувати 5-HT_3 -рецептори, чим зумовлений його протиблювотний ефект. Препарат є прямим міостимулятором для гладеньком'язової мускулатури. Фармакодинамічні ефекти метоклопраміду — підвищення тону НСС, посилення моторики (тону й амплітуди скорочень) шлунка і тонкої кишки, прискорення спорожнення шлунка, поліпшення антродуоденальної координації. Препарат нормалізує виділення жовчі (підвищує тиск у жовчному міхурі і жовчних протоках, зменшує спазм сфінктера Одді, усуває дискінезію жовчного міхура).

Однак за рахунок високої проникності крізь гістогематичні бар'єри метоклопрамід часто спричиняє екстрапірамідні розлади, виявляє седативний ефект, збільшує секрецію пролактину, призводить до тимчасового підвищення рівня альдостерону [30].

Домперидон, який за хімічною структурою також належить до похідних бензimidазолу, — високоселективний блокатор периферичних дофамінових D_2 -рецепторів, тому він на відміну від метоклопраміду позбавлений багатьох побічних ефектів завдяки відсутності проникненню препарату крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Пригнічуючи вплив дофаміну, домперидон збільшує спонтанну активність шлунка, тиск НСС і активує перистальтику стравоходу й антрального відділу шлунка. Препарат також посилює частоту, амплітуду і тривалість скорочень ДПК і зменшує час пасажу харчових мас по тонкій кишці [18, 19].

Домперидон спричиняє протиблювотний ефект, який зумовлений пригніченням активності хеморецепторних тригерних зон, розташованих на дні четвертого шлуночка поза межами гематоенцефалічного бар'єра.

Лікування хворих домперидоном дає змогу усунути почуття передчасного насичення у 84 % випадків, розпирання в надчеревній ділянці — в 78 %, дискомфорту після прийому їжі — в 82 %, нудоти — в 85 % [8].

Здатність впливати на аденогіпофіз, що також позбавлений гематоенцефалічного бар'єра, може

сприяти у частини пацієнтів при тривалому застосуванні домперидону підвищенню рівня пролактину в сироватці крові, що призводить до розвитку гінекомастії, галактореї й аменореї. Однак ці небажані явища стають клінічно значущими лише при тривалому застосуванні препарату. І хоча терміни лікування хворих (це стосується всіх прокінетиків) досить часто перевищують 2–5 тиж, у деяких публікаціях повідомляють, що при застосуванні домперидону протягом 12 років у добовій дозі 80 мг (у пацієнтів з хворобою Паркінсона) частота небажаних явищ не відрізнялася від плацебо, при цьому препарат переносився краще, ніж метоклопрамід у дозі 40 мг/добу [18].

До менш значущих небажаних реакцій, які виникають при використанні домперидону, слід зарахувати сухість у роті (1,9%), головний біль (1,2%), діарею (0,2%) і шкірні висипи (0,1%) [1, 30].

Проте, незважаючи на те, що основні фармакодинамічні ефекти та побічні дії домперидону вивчено та описано, тривають дискусії щодо безпечності цього препарату. Головний об'єкт дискусії — вплив домперидону на інтервал QT. Ця проблема детально проаналізована С. Ю. Серебровою та співавт. (2014) [30]. Автори відзначають, що подовження інтервалу QT — установлений і досить поширений предиктор фатальних порушень ритму, які призводять до раптової смерті. Синдром подовженого інтервалу QT є поєднанням подовження цього інтервалу і поліморфної шлуночкової тахікардії, що загрожує життю (*torsade de pointes* — «пірует»), на стандартній електрокардіограмі (ЕКГ). Пароксизми шлуночкової тахікардії типу «пірует» клінічно виявляються епізодами втрати свідомості та нерідко закінчуються фібриляцією шлуночків, що є безпосередньою причиною раптової смерті.

Причини виникнення синдрому подовженого інтервалу QT поділяють на дві групи — вроджені та набуті.

До вроджених причин належать 13 варіантів молекулярно-генетичних змін.

Набуті причини: похилий вік, захворювання серця (гострий інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз, атріовентрикулярна блокада, міокардит, кардіоміопатії, застійна серцева недостатність, ревмокардити, перикардити, вади серця тощо), синусова брадикардія, захворювання головного мозку (гострі порушення мозкового кровообігу, субарахноїдальні геморагії, хронічна цереброваскулярна недостатність, пухлини), ятрогенний вплив тощо [30].

Ризик виникнення фатальних аритмій спричиняють погрішності в дієті, компенсовані за-

хворювання внутрішніх органів, застосування препаратів, як вважають, з високим профілем безпечності (діуретиків, макролідів, фторхінолонів тощо).

Таким чином, прокінетики майже губляться серед різноманіття причин розвитку синдрому подовженого QT. Тому, призначаючи препарати, які подовжують QT, зокрема прокінетики, слід урахувувати наявність зазначених чинників ризику та можливість взаємодії між препаратами при призначенні комплексної терапії.

Європейське медичне агентство поінформувало про початок ревізії даних щодо препаратів, які містять домперидон. Чи свідчать наведені дані про вищий ризик щодо впливу на інтервал QT у разі застосування домперидону порівняно з іншими препаратами з подібним ефектом? Це означає, що для домперидону накопичено достатньо даних для аналізу його кардіотоксичності, а також свідчить про велику зацікавленість фахівців різного рівня в комплексній оцінці безпечності препарату, який широко використовується, та зниженні ризику.

Опубліковане в квітні 2015 р. дослідження свідчить про те, що навіть при застосуванні дуже високих доз домперидон має низький ризик несприятливих серцево-судинних подій, демонструючи хорошу клінічну ефективність. В дослідженні взяли участь 64 пацієнти, які приймали домперидон з приводу діабетичного гастропарезу, ідіопатичного гастропарезу (36%), демпінг-синдрому, циклічного блювання тощо. Середня тривалість терапії становила 8 міс (від 3 міс до 4 років). Доза — від 40 до 120 мг/добу, причому 90% пацієнтів отримували від 80 до 120 мг (стандартна доза — 40 мг).

У 73% обстежених відзначено поліпшення щодо нудоти і блювання.

Тридцять семи пацієнтам були виконані електрокардіограми в динаміці, які показали, що середня тривалість інтервалу QT до лікування становила ($424,0 \pm 28,4$) мс, при подальшому спостереженні — ($435 \pm 27,2$) мс (відмінності статистично не значущі). Десять з обстежених пацієнтів мали подовжений інтервал QT (від 453 до 509 мс) без будь-яких скарг з боку серцево-судинної системи. Не встановлено зв'язку між тривалістю QT і добовою дозою домперидону, індексом маси тіла та віком [46].

Інше дослідження опубліковано в журналі *Gastroenterology* в квітні 2016 р. [48]. Його автори вивчили результати лікування хворих з резистентними симптомами гастропарезу за допомогою домперидону. Із 115 пацієнтів, залучених у дослідження, 88 мали ідіопатичний, 16 діабетичний

тичний і 9 — післяопераційний парез шлунка. Їм було призначено домперидон у дозі 10 мг три або чотири рази на добу впродовж 2–3 міс, після чого оцінювали клінічну динаміку захворювання та наявність побічних ефектів. З цією метою пацієнти заповнювали опитувальник Clinical Patient Grading Assessment Scale (CPGAS), який давав змогу відображати динаміку їх стану у діапазоні від «значне поліпшення» до «немає змін».

Побічні ефекти зареєстровано у 44 пацієнтів (найчастіші — головний біль, тахікардія, діарея), 14 пацієнтів припинили лікування, решта продовжили приймати домперидон (середня тривалість лікування — $(2,4 \pm 2,7)$ міс, середня доза — (36 ± 13) мг/добу).

Це велике одноцентрове дослідження продемонструвало, що у пацієнтів, які тривало приймали домперидон, побічні ефекти, котрі потребували припинення лікування, виникли в 12 % випадків. У більшості пацієнтів, які не припинили лікування, відзначено поліпшення симптомів гастропарезу, особливо таких, як переповнення шлунка після прийому їжі, нудота, блювання.

Отже, лікування домперидоном ефективно у багатьох пацієнтів із симптомами гастропарезу, а наведене дослідження надає додаткову інформацію про співвідношення користь/ризик при лікуванні хворих домперидоном [48].

Найбільш ґрунтовний аналіз літератури щодо ефективності та безпечності домперидону, особливо в аспекті серцево-судинних подій, опубліковано в журналі *Practical Gastroenterology* [36]. Проаналізувавши значний обсяг літератури, автори дійшли висновку, що хоча домперидон і має певний потенціал серцевих побічних ефектів (тенденція до подовження інтервалу QT і підвищення ризику розвитку шлуночкової аритмії), але *дослідження не підтверджують можливість побічних ефектів у пацієнтів, які отримують домперидон перорально, навіть у дуже великих дозах.*

Особливо переконливо у цьому сенсі виглядає аналіз 2 млн приписів домперидону в Канаді в 2013 р. та в період із квітня 2003 р. до березня 2010 р. Установлено, що 122 333 літніх пацієнти отримували домперидон згідно з рецептами в провінції Онтаріо. Незважаючи на велику кількість приписів і доступність попереджень про побічні ефекти домперидону з боку серцево-

судинної системи, Міністерство охорони здоров'я Канади отримало лише 18 (0,9 на 10 тис.) повідомлень про серйозні несприятливі серцеві події, але без летального наслідку. У багатьох з цих пацієнтів були наявні інші чинники ризику розвитку аритмій [36, 39, 49].

Для інших препаратів-прокінетиків, наприклад, ітоприду, повідомлень про дослідження зазначеного типу недостатньо. Відсутність вичерпних даних щодо безпечності ітоприду в європейській популяції пов'язане з тим, що препарат не зареєстрований у США і більшості країн ЄС. Опубліковано інформацію про те, що при лікуванні функціональної диспепсії є «істотна користь» (результат метааналізу) від призначення домперидону і «немає користі» (результати окремих клінічних досліджень) від застосування ітоприду [30, 35].

Домперидон широко застосовують у клінічній практиці як ефективний і безпечний прокінетик. Навіть у країнах з жорсткими вимогами до продажу безрецептурних засобів цей препарат зазвичай продається без рецепта, наприклад, у Німеччині він доступний за умови, що загальна доза домперидону в упаковці не перевищує 200 мг [18]. В Україні домперидон представлений як засіб для стимуляції перистальтики (прокінетик) в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги. Диспепсія» від 2012 р.

Аналіз алгоритмів діагностики та лікування хворих із синдромом диспепсії засвідчив, що питання ефективної корекції моторних розладів за цієї патології верхніх відділів ШКТ є актуальним. У зв'язку з цим прокінетики обґрунтовано є препаратами вибору на різних етапах лікування хворих при будь-яких клінічних формах диспепсії [22].

На сьогодні найбільш вивченим, ефективним та доступним для широкого застосування лікарським засобом з групи прокінетиків є домперидон (оригінальний препарат Мотиліум[®], заявник: ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»), котрий є антагоністом допамінових рецепторів з периферичною дією, в мінімальній концентрації проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Клінічні дослідження Мотиліуму[®] виявили, що він підвищує тиск у нижніх відділах стравоходу, поліпшує антродуоденальну моторику та прискорює спорожнення шлунка від їжі.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження та редагування тексту — І. П.; збір, опрацювання матеріалу та написання тексту — І. П., І. Ч.

Список літератури

- Архипов В. В., Сереброва С. Ю. Безопасность применения прокинетики в практике терапевта на примере домперидона (Мотилака) // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 12—18.
- Бабак О. Я., Чекман І. С., Степанов Ю. М. та ін. Функціональна диспепсія: сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику та лікування // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 4. — С. 102—105.
- Бельмер С. В. Современное понимание функциональной диспепсии // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 30—35.
- Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции // Лечащий врач. — 2010. — № 7. — С. 12—15.
- Бельмер С. В., Хавкина А. И. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей // Практическое руководство по детским болезням / Под общ. ред. В. Ф. Кокколиной, А. Г. Румянцевой. Т. 2. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С. В. Бельмера, А. И. Хавкиной, П. Л. Щербакова. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медпрактика-М, 2010. — С. 30—51.
- Бордин Д. С., Колбасников С. В., Кононова А. Г. Возможна ли эффективная монотерапия функциональных заболеваний органов пищеварения? // Рус. мед. журн. — 2015. — № 13. — С. 738.
- Буторова Л. И., Свистунов А. А., Осадчук М. А. Основные принципы диагностики и лечения функциональной диспепсии в поликлинических условиях // Рус. мед. журн. — 2013. — № 31. — С. 1646.
- Васильев Ю. В. Функциональная диспепсия // Лечащий врач. — 2007. — № 1. — С. 50—54.
- Вишневская В. В., Лоранская И. Д., Малахова Е. В. Коррекция моторно-двигательных нарушений гастродуоденальной зоны // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 130—134.
- Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Баранская Е. К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения // Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2007. — 1045 с.
- Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5. — С. 4—10.
- Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Лапина Т. Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГК. — 2012. — Т. 22, № 3. — С. 80—92.
- Калинин А. В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фарматека. — 2002. — Т. 60, № 9. — С. 64—73.
- Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Артериальная гипертензия и моторно-эвакуаторные нарушения желудка // Вят. мед. вестн. — 2012. — № 3. — С. 50—55.
- Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Современная диагностика заболеваний желудка (научный обзор) // Справочник врача общей практики. — 2014. — № 10. — С. 62—68.
- Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) // Лечащий врач. — 2015. — № 8. — С. 31—35.
- Леушина Е. А., Чичерина Е. Н. Сравнительная оценка результатов фиброгастродуоденоскопии и ультразвукового исследования моторно-эвакуаторной функции и слизистой оболочки желудка у пациентов с коморбидной патологией // Врач-аспирант. — 2014. — Т. 6, № 67. — С. 108—112.
- Ливзан М. А. Прокинетики: настоящее и будущее // Лечащий врач. — 2009. — № 6. — С. 18—20.
- Ливзан М. А., Костенко М. Б. Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест // Лечащий врач. — 2012. — № 1. — С. 80—82.
- Лоранская И. Д., Вишневская В. В. Изучение моторной функции желчевыведительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 1—7.
- Львова М. С. Ферментные препараты в лечении функциональной диспепсии // Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 75—78.
- Маев И. В., Буевров А. О., Самсонов А. А., Кочетов С. А. Место прокинетики в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии // Рус. мед. журн. — 2010. — № 9. — С. 549.
- Махов В. М., Кашеварова С. С., Володина Т. В., Панферов А. С. Функциональная диспепсия — подход к терапии, основанной на этиологии и патогенезе // Рус. мед. журн. — 2014. — № 15. — С. 1098.
- Минушкин О. Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта // Concilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 376—381.
- Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему // Лечащий врач. — 2013. — № 7. — С. 32—41.
- Осьодло Г. В., Куц Т. В., Прокопчук С. М. Сучасні аспекти діагностики і лікування функціональної диспепсії // Здоров'я України XXI сторіччя (тематичний номер по гастроентерології). — 2010. — С. 44—45.
- Передерій В. Г., Чернявський В. В. Диагностический поиск и ведение пациентов при неисследованной диспепсии // Сучасна гастроентерол. — 2007. — № 2 (34). — С. 4—7.
- Передерій В. Г., Ткач С. М., Марусанич Б. Н. Сучасні підходи до лікування хворих функціональною диспепсією з точки зору доказової медицини // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 1. — С. 4—7.
- Плотникова Е. Ю., Селедцов А. М., Шамрай М. А., Талицкая Е. А. Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии // Лечащий врач. — 2012. — № 10. — С. 96—102.
- Сереброва С. Ю., Журавлева М. В., Липатова И. С., Тёмная И. С. Прокинетики сегодня: между Сциллой и Харибдой // Лечащий врач. — 2014. — № 4. — С. 62—66.
- Ткач С. М. Ведение больных с диспепсией: какая стратегия предпочтительна для Украины? // Здоров'я України. — 2007. — № 4. — С. 50—51.
- Топорков А. С., Топчий Н. В. Многоцелевая терапия функциональных расстройств ЖКТ — инновационный подход // Рус. мед. журн. — 2015. — № 2. — С. 75.
- Хлынова О. В., Туев А. В., Береснева Л. Н., Агафонов А. В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями // Казан. мед. журн. — 2013. — № 1. — С. 80—85.
- Шептулин А. А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 1. — С. 19—25.
- Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia // Ther. Adv. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 3, N 3. — P. 145—164.
- Bustamante-Bernal M., Wani P., McCallum R. W. Domperidone: Everything a gastroenterologist needs to know // Pract. Gastroenterol. — 2015. — P. 16—39.
- Caldarella M. P., Azpiroz F., Malagelada J. — R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia // Gastroenterol. — 2003. — Vol. 124. — P. 1202—1229.
- Corsetti M., Tack J. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment / Eds. M. Camilleri, M. C. Spiller, W. B. Saunders. — London, 2002. — P. 117—126.
- Health Canada. Summary Safety Review — Domperidone. Serious abnormal heart rhythms and sudden death (cardiac arrest). For health professionals; Available from: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43423a-eng.php>.
- Kazutoshi H., Takayuki M., Hiroto M. Analysis of the gastrointestinal symptoms of uninvestigated dyspepsia and irritable bowel syndrome gut and liver // J. Dig. Dis. — 2009. — N 3 (3). — P. 192—196.
- Loyd R. A., McClellan D. A. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia // Am. Family Physician. — 2011. — N 83 (5). — P. 547—552.
- Mahadeva S., Goh K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // World J. Gastroenterol. — 2006. — N 12 (17). — P. 2661—2666.
- Moayyedi P., Feltbower R., Brown J. et al. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1665—1669.

44. Moayyedi P, Soo S, Deeks J. et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia // *BMJ*.— 2000.— Vol. 321.— P. 659—664.
45. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease — The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion*.— 2009.— Vol. 80.— P. 74—88.
46. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A. et al. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting // *Am. J. Med. — Sci.*— 2015.— Vol. 349 (5).— P. 421—424.
47. Sarnelli G., Caenepeel Ph., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 783—788.
48. Schey R., Saadi M., Midani D. et al. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort // *Gastroenterol.*— 2016.— Vol. 150, N 4.— P. S1271.
49. Sowers J.R., Sharp B., McCallum R.W. Effect of domperidone, an extracerebral inhibitor of dopamine receptors, on thyrotropin, prolactin, renin, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone secretion in man // *J. Clin. Endocrinol Metab.*— 1982.— Vol. 54.— P. 869—871.

И. Г. Палий, И. В. Чернова

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Подход к лечению синдрома диспепсии, основанный на патогенезе: место прокинетики

Диспепсические симптомы испытывают около 25—40% лиц в популяции. Причины диспепсии могут быть как функциональными, так и органическими. В патогенезе функциональной диспепсии важное место занимают нарушения желудочной моторики, поэтому для лечения таких пациентов целесообразно использовать прокинетики. Высокоselectивным блокатором периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа является домперидон. Он обладает способностью увеличивать спонтанную активность желудка, давление нижнего пищеводного сфинктера, активировать перистальтику пищевода и антрального отдела желудка. Препарат усиливает частоту, амплитуду и длительность сокращений двенадцатиперстной кишки и уменьшает время пассажа пищевых масс по тонкой кишке. Лечение домперидоном эффективно у многих пациентов с диспепсией. Возможность появления побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих домперидон, описанная ранее, не подтверждена в последних исследованиях, даже при применении препарата в очень высоких дозах.

Ключевые слова: органы пищеварения, функциональная диспепсия, прокинетики, домперидон (Мотилиум®).

I. G. Paliy, I. V. Chernova

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The pathogenesis-based approach to the treatment of dyspepsia syndrome: the role of prokinetics

The recent data show that approximately 25—40% of the population suffer from dyspeptic symptoms. The dyspepsia causes include both functional and organic ones. The gastric motility disorders play an important role in the pathogenesis of functional dyspepsia, therefore the use of prokinetics proved to be advisable in the treatment of this group of patients. Domperidone is a highly selective blocker of peripheral dopamine receptors type 2. It has the ability to increase the spontaneous activity of the stomach, the lower esophageal sphincter (LES) pressure, and to activate peristalsis of the esophagus and antrum. This medicine increases the frequency, amplitude and duration of duodenal contractions and reduces the passage of food masses in the small intestine. Domperidone treatment demonstrated its efficacy in many patients with dyspepsia. The described earlier probability of adverse effects on the cardiovascular system in patients receiving domperidone was not confirmed in recent studies, even when using very high doses of the drug.

Key words: digestive system, functional dyspepsia, prokinetics, domperidone (Motilium®). □

Контактна інформація

Палий Грина Гордіївна, д. мед. н., проф.
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 8 листопада 2016 р.