



І. Г. Палій, С. В. Заїка, С. П. Колісник, І. В. Ткачук  
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## Проблемні питання сучасної фармакотерапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: роль і місце прокінетиків

Висвітлено сучасні патофізіологічні механізми розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Розглянуто питання виникнення резистентності до інгібіторів протонної помпи під час лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Надано клінічне та патофізіологічне обґрунтування використання прокінетиків у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за умов недостатньої ефективності інгібіторів протонної помпи. Описано переваги домперидону як щодо антирефлюксного ефекту, так і щодо безпечності застосування.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, інгібітори протонної помпи, прокінетики, домперидон, «Мотиліум».

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — одна з актуальних проблем сучасної гастроентерології. Це поширене кислото залежне захворювання, для якого характерний високий рівень рецидивування, наявність нетипових клінічних виявів, які ускладнюють діагностику захворювання, персистування протягом років і навіть десятиліть та високий ризик ускладнень, таких як аденокарцинома стравоходу та стравохід Барретта. ГЕРХ є облігатним передраком стравоходу, підвищення частоти якого в розвинених країнах світу корелює зі зростанням поширення ГЕРХ [9].

Актуальність проблеми ГЕРХ зумовлена високою поширеністю цієї патології з тенденцією до збільшення її частоти. Так, у країнах Західної Європи та США епідеміологічні дослідження свідчать про те, що до 40 % осіб постійно (з різною частотою) відчувають печію — основний симптом ГЕРХ [26, 64, 79]. Симптоми ГЕРХ виявляють майже у половини дорослого населення, ендоскопічні ознаки — більш ніж у 10 % осіб у популяції. Її частка серед захворювань стравоходу становить близько 75 % [9].

У США та Бельгії лише ендоскопічно позитивну ГЕРХ виявляють у 21,0–27,0 % населення, в Японії — у 16,5 %, у низці країн Азії — у 3,0–6,0 % [11, 56, 66].

У деяких регіонах Росії печію, за даними вибіркового дослідження, періодично відчувають до 48,5 % чоловіків і 51,4 % жінок [26, 49]. За результатами дослідження МЕГРЕ (багатоцентрове дослідження «Епідеміологія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Росії», 2006), печію 1 раз на тиждень і частіше протягом останніх 12 міс відчували 13,0 % населення, поширеність захворювання у великих містах становила від 11,6 до 23,6 % [20]. Печія рідше 1 разу на тиждень була у 33,3–39,7 % населення [21].

В Україні на цю патологію страждають 15,0–20,8 % населення, а захворюваність на ГЕРХ становить 4,5–5,4 випадку на 1000 населення на рік [46]. Фактичний рівень захворюваності, ймовірно, є вищим, оскільки значна частина хворих тривало спостерігається іншими спеціалістами з приводу позастравохідних виявів ГЕРХ та її ускладнень [57], а також високою варіабельністю симптоматики і низьким рівнем звертання пацієнтів по медичну допомогу [66].

В останнє десятиліття спостерігається тенденція до збільшення виявлення аденокарциноми

стравоходу і стравоходу Барретта, що пов'язують із широким застосуванням сучасної ендоскопічної техніки в медицині та зростанням захворюваності на ГЕРХ у світі [24].

Таким чином, нині ГЕРХ є одним із захворювань, які найчастіше трапляються в амбулаторній гастроентерологічній практиці [9, 32].

Постійне зростання захворюваності потребує ретельного вивчення механізмів розвитку ГЕРХ, поліпшення методів ранньої діагностики і розробки ефективних заходів патогенетичного лікування [44, 45].

Відомо, що в основі патогенезу ГЕРХ лежить патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), спричинений нездатністю затульного механізму кардії [62].

Зниження функції антирефлюксного бар'єра — основний патогенетичний механізм розвитку ГЕРХ, зумовлений первинним зниженням тиску в нижньому стравохідному сфінктері (НСС), збільшенням кількості епізодів спонтанного розслаблення НСС, повною чи частковою деструктуризацією НСС, що має місце при грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Крім того, в патогенезі ГЕРХ важливе значення мають:

- зниження кліренсу стравоходу (як хімічного — внаслідок зменшення нейтралізувальної дії слини і бікарбонатів стравохідного слизу, так і об'ємного — через пригнічення вторинної перистальтики та зниження тонуусу стінки грудного відділу стравоходу);
- пошкоджувальні властивості рефлюктату (хлористоводнева кислота, пепсин, жовчні кислоти, лізолецитин тощо);
- зниження резистентності слизової оболонки стравоходу (нездатність протистояти пошкоджувальній дії);
- порушення евакуації вмісту шлунка;
- підвищення внутрішньочеревного (наприклад, при ожирінні, вагітності, запорі) та внутрішньошлункового тиску (шлунковий стаз, дуоденостаз функціональної чи органічної природи) [41].

У частини пацієнтів унаслідок порушень моторної функції шлунка їжа погано перемішується з його вмістом і формується так звана кислотна кишеня поблизу кардії [2].

При ерозивній формі ГЕРХ спостерігається висока кислотна експозиція стравоходу і порушення протирефлюксних механізмів. У хворих з ендоскопічно негативним варіантом ГЕРХ захворювання може виникнути навіть при низькій шлунковій секреції. Нерідко у пацієнтів відзначається жовчний компонент рефлюктату (жовчні кислоти, лізолецитин тощо) в рамках дуоде-

ногастроєзофагеального рефлюксу (ДГЕР). Такі патогенетичні особливості слід урахувати при виборі тактики ведення пацієнта з ГЕРХ.

Важливу роль відіграють вікові патогенетичні особливості захворювання. Так, у міру старіння людини зменшується кількість слинних залоз і тим самим знижується продукція слини; через зменшення кількості нервових вузлів у сплетінні Ауербаха виникає часткова денервація; порушується нормальна мікроциркуляція в слизовій оболонці, продукція бікарбонатів і муцину залозами підслизового шару; відбувається зниження перистальтики і тонуусу нижнього відділу стравоходу, частіше виникає ГСОД і дивертикули через вікові зміни сполучної тканини [17].

Важливу роль у розвитку ГЕРХ відводять ожирінню. В низці популяційних європейських досліджень продемонстровано кореляційний зв'язок між надлишковою масою тіла та появою симптомів ГЕРХ. У метааналізі 9 епідеміологічних досліджень виявлено пряму залежність між вираженістю клінічної симптоматики ГЕРХ, ураженням стравоходу і значенням індексу маси тіла (ІМТ), особливо при  $ІМТ > 30$  кг/м<sup>2</sup> [70].

До етіологічних чинників ризику, які спричиняють появу і прогресування ГЕРХ, окрім ожиріння, куріння та порушення харчування, зараховують прийом низки лікарських засобів, таких як біфосфонати, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ацетилсаліцилова кислота, кортикостероїди тощо [32, 35].

Основні цілі лікування ГЕРХ:

- усунення і контроль симптомів;
- поліпшення самопочуття та якості життя хворих;
- лікування ускладнень і їх запобігання.

Згідно із сучасними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із ГЕРХ, модифікація способу життя є обов'язковою складовою ефективного антирефлюксного лікування. Вона передбачає: зниження маси у пацієнтів із надлишковою масою тіла/ожирінням, припинення прийому їжі за 2–3 год до сну та зменшення споживання продуктів, які провокують розвиток рефлюкс-симптомів (томати, кислі фруктові соки, газовані напої, шоколад, кава, часник, цибуля, перець, алкогольні напої), сон із припіднятим на 15 см головним кінцем ліжка [10].

Відповідно до стандартів і клінічних рекомендацій лікування ГЕРХ основу фармакотерапії цього захворювання становлять антисекреторні препарати [10].

Ефективна медикаментозна терапія передбачає призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП), антацидів, альгінатів, а при виявленні

інфекції *Helicobacter pylori* — проведення ерадикаційної терапії.

Важливе значення надають прийому ІПП, які пригнічують кислотопродукцію шлунка, за рахунок чого знижується активність пепсину, зменшується об'єм і агресивність шлункового вмісту (рефлюктату) [14, 18, 31, 32, 58]. Ця група препаратів найефективніша для усунення та контролю симптомів ГЕРХ, а також для лікування ускладнень. Крім того, ІПП найбільш ефективно підтримують ендоскопічну ремісію [38, 47, 48, 65]. Тому нині антисекреторна терапія із застосуванням ІПП є золотим стандартом лікування ГЕРХ [31, 36].

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у розробці стратегії і тактики лікування ГЕРХ, ці проблемні питання ще остаточно не вирішено, а результати терапії часто є незадовільними [27].

Близько 20–30 % пацієнтів, насамперед з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ) і/або позастравохідними виявами, погано відповідають на терапію ІПП [61, 76].

Рефрактерними до терапії ІПП вважають осіб з відсутністю повного загоєння слизової оболонки стравоходу і/або незадовільним усуненням симптомів після проведення повного курсу лікування стандартною (1 раз на добу) дозою ІПП [19]. Близько 35 % хворих, котрі приймають ІПП 1 раз на добу, не позбавляються від симптомів повністю, 40–50 % — не відповідають на стандартну дозу препаратів (1 раз на добу протягом 4–8 тиж) [48].

Неефективність терапії ІПП пояснюється впливом великої кількості чинників, зокрема недостатнім пригніченням кислотопродукції, пов'язаним з особливостями фармакокінетики ІПП, низькою прихильністю пацієнта до лікування, а також особливостями патофізіології ГЕРХ [19].

Вважають, що ГЕРХ розвивається як наслідок дисбалансу між агресивним впливом компонентів, які закидаються, і триступеневою системою захисту стравоходу (протирефлюксні бар'єри, механізми очищення від кислоти і тканинна резистентність) [12].

До компонентів, які зумовлюють пошкоджувальні властивості речовин, котрі закидаються, належать хлористоводнева кислота, пепсин, солі жовчних кислот (зв'язані та вільні) і панкреатичні ферменти. Які саме компоненти пошкоджують стравохід залежить від значення рН шлункового вмісту. Якщо значення рН нейтральне або лужне (наприклад, у пацієнтів після резекції шлунка або з атрофічним гастритом), то пошкоджувальними агентами є вільні солі жовчних кислот та ферменти підшлункової залози.

Іони водню є основним пошкоджувальним агентом рефлюктату, причому їх здатність спричиняти шкідливу дію залежить від часу впливу та концентрації (рН) [13].

Функцію антирефлюксних бар'єрів виконують НСС, інтраабдомінальний сегмент стравоходу, діафрагмальні ніжки, діафрагмально-стравохідна зв'язка і гострий кут Гіса [71].

Важливе значення має зниження базального тиску в ділянці НСС [3].

НСС і діафрагма — головні структури, які відповідають за появу високого тиску (від 10 до 30 мм рт.ст.) у шлунково-стравохідному переході. Ця зона запобігає виникненню рефлюксу, оскільки відокремлює дві суміжні зони низького тиску: в порожнині шлунка (на 5 мм рт.ст. вище за атмосферний тиск) і порожнині стравоходу (на 5 мм рт.ст. нижче за атмосферний тиск). Тонічний тиск, який створюється гладким циркулярним м'язом НСС, посилюється при скороченні ніжок діафрагми під час вдиху і видиху та в моменти, коли підвищується внутрішньошлунковий тиск, наприклад, при чханні, кашлі, нахилі тулуба [71].

У стані спокою тонічне скорочення НСС підтримується, крім власного тону м'яза, холінергічними збудливими нейронами. Коротке розслаблення НСС при ковтанні їжі супроводжується перистальтичною хвилею, яка закриває та очищає просвіт стравоходу [71].

Як у здорових осіб, так і у пацієнтів з ГЕРХ, спостерігається таке явище, як мінуче транзиторне розслаблення НСС [43, 63], спричинене найчастіше розтягненням стінок шлунка при прийомі їжі для зменшення внутрішньошлункового тиску шляхом скидання повітря з газового міхура шлунка (відрижка повітрям). Окрім відрижки повітрям (часто при розслабленні НСС), виникнення рефлюксу шлункового вмісту пояснюється тим, що мінучі розслаблення НСС зберігаються в зоні високого тиску так само тривало (близько 20 с), як і розслаблення НСС, ініційовані ковтанням, але при цьому не виникає перистальтичної хвилі, яка очищає просвіт стравоходу [77]. У хворих на ГЕРХ зазначені вияви спостерігаються часто, тривало [82] і є причиною появи симптомів захворювання (печії, відрижки, зригування).

При ГЕРХ описано три основні ситуації, коли виникає патологічний рефлюкс: при мінучому розслабленні НСС, недостатній функції НСС і внаслідок підвищеного внутрішньочеревного тиску.

Причина частого мінучого розслаблення НСС при ГЕРХ залишається нез'ясованою. Однак дедалі більша кількість дослідників схиляються до думки про взаємозв'язок патології за-

тульного механізму НСС при GERX з порушеною моторною активністю шлунка, його уповільненим випорожненням, що призводить до розтягування стінок органа, або з підвищеною чутливістю до нормального розтягування шлунка, зокрема на тлі запального процесу в стінці шлунка [5, 33, 41, 72]. Так, на думку А. С. Трухманова, з патофізіологічної точки зору GERX є кислотозалежним захворюванням, яке розвивається на тлі первинного порушення рухової функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [41]. За даними інших, зокрема українських дослідників, при GERX переважає сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка. Цей факт автори вважають вірогідним предиктором раннього рецидиву симптомів [36, 51, 55, 59]. Деякі автори стверджують, що порушення моторної функції шлунка може бути важливим, якщо не головним, чинником виникнення і розвитку GERX [5, 32, 37, 52]. Особливу увагу приділяють таким порушенням моторики шлунка і дванадцятипалої кишки, як шлункові дисритмії, які супроводжуються сповільненою евакуацією з проксимальних відділів шлунка, порушенням антродуоденальної координації і дуоденогастрального рефлюксу (ДГР) [6, 30, 40, 42]. Зазначається, що для антродуоденальної дискоординації характерними симптомами є печія, відрижка кислим, гірким, відригування їжі, тобто характерні симптоми GERX.

Ще однією причиною неефективності терапії ІПП можна вважати і те, що GERX як монозахворювання трапляється не часто. Це захворювання найчастіше може поєднуватися як із патологією гепатопанкреатодуоденальної зони, так і з захворюваннями інших органів та систем (ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією (АГ), хронічними обструктивними захворюваннями легень, цукровим діабетом (ЦД), особливо в осіб віком понад 60 років, формуючи відповідне поліморбідне тло, етіопатогенетичні механізми якого часто взаємопов'язані [34]. Наприклад, порушення обміну холестерину може призвести до розвитку жовчнокам'яної хвороби, холестерозу жовчного міхура, неалкогольної жирової хвороби печінки і є основним чинником ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин серця та головного мозку, АГ. Гіперглікемія і периферична полінейропатія при ЦД є причинами функціональної шлункової диспепсії, GERX, гастроптозу і навіть кандидозу стравоходу.

За даними досліджень, часто трапляється поєднаний перебіг GERX і патології гепатобіліарнопанкреатичної зони, зокрема хронічного панкреатиту, насамперед за рахунок гіперацидності, що під-

тверджується виявленням езофагіту того чи того ступеня вираженості практично в усіх пацієнтів, які страждають на хронічний панкреатит [4, 7].

До 20% пацієнтів з GERX мають клінічні ознаки іншого захворювання — синдрому функціональної диспепсії (ФД) [28, 29]. У Римських критеріях III наголошено, що наявність GERX не заперечує діагноз ФД, особливо якщо симптоми, притаманні синдрому болю в епігастрії та постпрандіальному дистрес-синдрому, зберігаються після курсу антисекреторної терапії [54]. «Перехрест» GERX з ФД трапляється в 7–20% випадків [75].

Характерна для ФД скарга — тяжкість в епігастрії після їди — трапляється у хворих із GERX навіть частіше, ніж її класичний симптом — печія. Окрім того, у хворих на GERX спостерігається висока частота вияву інших симптомів ФД: відчуття тяжкості в надчеревній ділянці та розпирання в епігастрії [54]. Таке поєднання ускладнює верифікацію діагнозу та вибір стратегії терапії, проте поінформованість про це явище важлива для запобігання діагностичним помилкам. Наявність ФД не заперечує діагноз GERX, а є приводом для встановлення кількох самостійних діагнозів і застосування диференційованої діагностичної та терапевтичної тактики [29].

Неефективність лікування GERX за допомогою ІПП може пояснюватися наявністю печії, не пов'язаної з GERX. Формування цього стану може бути спричинене порушеннями моторики стравоходу та гіперсенситивністю його слизової оболонки. Згідно з Римськими критеріями IV (2016) про гіперчутливість стравоходу можна говорити за наявності наведених нижче симптомів з частотою як мінімум двічі на тиждень принаймні протягом 3 міс за останніх 6 міс до встановлення діагнозу:

- 1) печія або біль за грудниною;
- 2) нормальна ендоскопічна картина і відсутність доказів того, що причиною симптомів є еозинофільний езофагіт;
- 3) відсутність основних рухових розладів стравоходу (ахалазія кардії, дифузний езофагальний спазм, відсутність перистальтики, пневмоперфорація стравоходу);
- 4) наявність симптомів, незважаючи на нормальний час експозиції кислоти в стравоході за даними добової рН-імпедансометрії стравоходу [34, 57].

Таким чином, з урахуванням патогенетичної ролі рухових порушень стравоходу і шлунка важливе місце в терапії GERX посідають прокінетики — препарати, які нормалізують моторику ШКТ. Призначення цих препаратів пояснюється їх здатністю посилювати антродуоденальну моторику,



що сприяє підвищенню тонуусу НСС і швидкій евакуації шлункового та дуоденального вмісту.

Прокінетики хімічно і фармакологічно є гетерогенною групою препаратів. Основним механізмом їх дії вважають стимуляцію вивільнення ацетилхоліну з моторних нейронів міжм'язового сплетення [68, 69]. Для реалізації цієї функції прокінетики можуть впливати на різні рецепторні компоненти нейронального зв'язку, що регулює функцію моторних нейронів міжм'язового сплетення. Так, прокінетики можуть стимулювати холінергічні інтернейрони, володіючи агоністичною дією щодо серотонінових 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів, або блокувати інгібувальний вплив дофамінергічних нейронів, володіючи антагоністичною дією щодо дофамінових D2-рецепторів [74, 80]. Ацетилхолін, будучи основним медіатором тонуусу м'язових компонентів ШКТ, збільшує тонуус НСС [69].

На сьогоднішній день як прокінетики при ГЕРХ використовують домперидон (10 мг тричі на добу) та ітоприд (50 мг тричі на добу). Метоклопрамід застосовують нечасто у зв'язку з великим спектром побічних ефектів [25].

Домперидон, як периферичний блокатор допамінергічних рецепторів, який має протиблювотну дію, усуває гикавку і в деяких випадках нудоту, широко застосовують у клінічній практиці. Його дія зумовлена блокадою центральних дофамінових рецепторів, завдяки чому усувається гальмувальний вплив допаміну на моторну функцію ШКТ і підвищується евакуаторна та рухова активність шлунка. Основний фермент, який бере участь у метаболізмі домперидону, — СУР-450 (цитохром P450). Препарат застосовують при нудоті, блюванні, гикавці різного генезу, гіпотонії та атонії шлунка і кишечника, дискінезії жовчовивідних шляхів, метеоризмі, рефлюксофагіті, холециститі, холангіті, різних видах диспепсій [8, 53, 67, 73, 81].

Ітоприд — це антагоніст D2-рецепторів і блокатор ацетилхолінестерази. Препарат у мінімальній кількості проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, описано модуляторний вплив ітоприду на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему завдяки підвищенню концентрації соматостатину, мотиліну і зниженню рівня холецистокініну та адренкортикотропного гормону [78]. Побічними ефектами ітоприду є лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперпролактинемія, нудота, жовтяниця, тремор тощо.

Домперидон — високоселективний блокатор периферичних D2-рецепторів, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, тому не має побічних ефектів, властивих метоклопраміді. На серотонінові рецептори на відміну від мето-

клопраміді домперидон не впливає. Домперидон підвищує тонуус НСС, моторну активність шлунка і дванадцятипалої кишки, поліпшує антродуоденальну координацію.

Найбільш значними побічними ефектами домперидону вважають гіперпролактинемію і пов'язані з нею гінекомастію, галакторею та аменорею. Частота гіперпролактинемії при стандартному лікуванні становить 1,3%. Можливий розвиток екстрапірамідних розладів, але вони виникають, за даними клінічних досліджень, у 0,05% хворих. До менш значущих небажаних реакцій належать сухість у роті (1,9%), головний біль (1,2%), діарея (0,2%) і шкірні висипи (0,1%) [1].

Проте, незважаючи на те, що основні фармакодинамічні ефекти та побічні дії домперидону вивчено та описано, тривають дискусії щодо безпечності цього препарату. Головний предмет дискусії — вплив домперидону на інтервал QT. Цю проблему дослідили С. Ю. Сереброва і співавт. [39]. Автори зазначили, 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 та поліморфної шлуночкової тахікардії, яка загрожує життю (*torsade de pointes* — «пірует») на стандартній електрокардіограмі (ЕКГ). Пароксизми шлуночкової тахікардії типу «пірует» клінічно виявляються епізодами втрати свідомості і нерідко закінчуються фібриляцією шлуночків, що є безпосередньою причиною раптової смерті.

Причини виникнення синдрому подовженого інтервалу QT умовно поділяють на дві групи — вроджені та набуті. До вроджених належать 13 варіантів молекулярно-генетичних змін, до набутих причин — похилий вік, захворювання серця (гострий інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз, атріовентрикулярна блокада, міокардит, кардіоміопатія, застійна серцева недостатність, ревмокардити, перикардити, вади серця тощо), синусову брадикардію, захворювання головного мозку (гострі порушення мозкового кровообігу, субарахноїдальні геморагії, хронічна цереброваскулярна недостатність, пухлини), ятрогенний вплив тощо [39].

Ризик виникнення фатальних аритмій є при порушеннях дієти, компенсованих захворюваннях внутрішніх органів, застосуванні препаратів з високим (як вважають) профілем безпечності (діуретиків, макролідів, фторхінолонів тощо).

Призначаючи препарати, які подовжують інтервал QT, зокрема прокінетики, слід урахувати наявність зазначених чинників ризику та

можливість взаємодії між препаратами при призначенні комплексної терапії.

Європейське медичне агентство проінформувало про початок ревізії даних щодо препаратів, які містять домперидон. Чи свідчать наведені відомості про вищий ризик застосування домперидону щодо впливу на інтервал QT порівняно з іншими препаратами, які мають такий самий ефект? Це означає лише те, що для домперидону накопичено більше даних щодо цієї проблеми, достатніх для аналізу його кардіотоксичності. Для інших препаратів-прокінетиків, наприклад ітоприду, таких даних недостатньо. Дослідження безпечності ітоприду у пацієнтів європейської популяції з вродженим і набутим синдромом подовженого інтервалу QT не проводили. Відсутні дані про лікарські взаємодії ітоприду з препаратами, які подовжують інтервал QT.

Відсутність достатніх даних щодо безпечності ітоприду в європейській популяції пов'язана з тим, що препарат не зареєстрований в США і багатьох країнах ЄС, тоді як домперидон широко застосовують у клінічній практиці як ефективний і безпечний прокінетик. Навіть у країнах з жорсткими вимогами до продажу безрецептурних засобів цей препарат зазвичай продають без рецепту. Наприклад, у Німеччині він доступний за умови, що загальна доза домперидону в упаковці не перевищує 200 мг [22].

В Україні домперидон згадано як засіб для стимуляції перистальтики (прокінетик) в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. ГЕРХ» (2013), рекомендований для призначення за наявності порушень моторики гастроуденальної зони строком на 1–2 міс.

В Україні проведено низку досліджень ефективності домперидону при порушеннях моторики стравоходу та антроуденальної зони у хворих на ГЕРХ як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з ІПП [15, 16, 50]. Антирефлюксну ефективність домперидону вивчали як під час виконання езофаго-рН-фармакопроб [50], так і при проведенні добового езофаго-рН-моніторингу [15, 16].

За результатами досліджень встановлено, що на 7-му добу монотерапії домперидоном у стандартному дозуванні у хворих на ГЕРХ статистично значущо ( $p < 0,001$ ) зменшувалося значення середнього арифметичного добового показника рН ( $pH_x$ ) у стравоході з  $6,08 \pm 0,01$  до  $5,87 \pm 0,01$ . До-

бовий показник мінімального рН ( $pH_{\min X}$ ) мав тенденцію до збільшення, а показник максимального рН ( $pH_{\max X}$ ) — до зниження, що дослідники пов'язували із поліпшенням кліренсу стравоходу. Водночас спостерігали зменшення кількості рефлюксів із внутрішньостравохідним рН  $> 7,00$  тривалістю понад 5 хв. На думку авторів, така динаміка показників добового езофаго-рН-моніторингу зумовлена тим, що домперидон поліпшував гастродуоденальну координацію і, як наслідок, зменшував кількість тривалих лужних ДГЕР [16].

Під час вивчення ефективності комбінованого призначення пантопразолу та домперидону при лікуванні пацієнтів із резистентною ГЕРХ з атипovими виявами встановлено, що клінічна ефективність цієї комбінації щодо класичних симптомів ГЕРХ спостерігалась у 12 з 15 (80%) обстежених пацієнтів. За результатами добового езофаго-рН-моніторингу на 7-му добу лікування ГЕРХ виявлено суттєве зростання величини показника  $pH_{\min X}$  з  $1,37 \pm 0,32$  до  $2,49 \pm 0,66$  ( $p < 0,01$ ), тоді як значення добового показника  $pH_{\max}$  мало тенденцію до зменшення, що пояснювали дією комбінації пантопразолу та домперидону як за рахунок блокування секреції хлористоводневої кислоти, так і за рахунок поліпшення гастродуоденальної координації. Відзначено відсутність під час лікування побічних ефектів, які б змусили припинити прийом препаратів [15].

В іншій публікації наведено аналіз результатів провокаційних езофаго-рН-фармакопроб із домперидоном у дозі 0,01 та 0,02 г. Автори встановили, що у хворих на ГЕРХ статистично значущо ( $p < 0,01$ ) зменшувалась кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів після прийому домперидону в дозі 0,02 г. Спостерігалась тенденція до зменшення кількості лужних ГЕР при прийомі домперидону як у дозі 0,01 г, так і 0,02 г.

Автори дослідження дійшли висновку, що у разі потреби швидшого отримання терапевтичного ефекту доцільно розпочинати прийом домперидону в подвійній стандартній дозі [50].

Таким чином, аналіз ефективності домперидону в лікуванні хворих на ГЕРХ засвідчив його високу ефективність при використанні в комбінації із ІПП у лікуванні хворих із резистентною ГЕРХ з атипovими виявами. Для прискорення настання антирефлюксної дії домперидону при лікуванні хворих на ГЕРХ можливе використання подвійної дози препарату під час першого прийому.

*Роботу виконано за підтримки ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. П., С. З.;*

*збір матеріалу — С. З., С. К.; опрацювання матеріалу — І. П., І. Т.;*

*написання тексту — І. П., С. З., С. К., І. Т.; редагування тексту — І. П.*

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу.

И. Г. Палий, С. В. Заика, С. П. Колесник, И. В. Ткачук  
Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

## Проблемные вопросы современной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль и место прокинетиков

Освещены современные патофизиологические механизмы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рассмотрены вопросы возникновения резистентности к ингибиторам протонной помпы во время лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дано клиническое и патофизиологическое обоснование применения прокинетиков для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в случаях недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы. Описаны преимущества домперидона относительно как антирефлюксного эффекта, так и безопасности применения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, прокинетика, домперидон, «Мотилиум».

I. G. Paliy, S. V. Zaika, S. P. Kolisnyk, I. V. Tkachuk  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

## The issues of concern in the modern pharmacotherapy the gastroesophageal reflux disease: the role and place of prokinetics

The article presents review of modern concepts of the pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease (GERD) development. The issues of the increasing resistance to proton pump inhibitors (PPI) in the course of GERD treatment have been considered. The clinical and pathophysiological substantiation has been provided for the prokinetics use in the GERD treatment under conditions of ineffective PPI. The advantages of domperidone are described from the standpoint of both anti-reflux effect and safety profile.

**Key words:** GERD, proton pump inhibitors, prokinetics, domperidone, motilium. □

---

### Контактна інформація

Палій Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф.  
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56  
Тел. (432) 67-16-53. E-mail: prof.iryana@gmail.com

*Стаття надійшла до редакції 22 січня 2018 р.*