



препаратов: антациды и алгинаты, прокинетики, блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы.

В коррекции нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта применяются прокинетики, повышающие давление в нижнем пищеводном сфинктере, улучшающие пищеводный клиренс и опорожнение желудка.

Согласно данным международной классификации АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system), которая в настоящее время используется в фармакотерапии, средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах, включают несколько групп. Среди них выделяют группу стимуляторов перистальтики, в которую входят метоклопрамид и домперидон. Фармакологический механизм прокинетиков обусловлен или антидофаминергическим действием, или увеличением физиологического высвобождения ацетилхолина на уровне нервного мезентериального сплетения.

Поиск средств, нормализующих моторно-эвакуаторную деятельность пищеварительного тракта, привлекает внимание врачей-исследователей на протяжении нескольких столетий. Одним из первых представителей этой группы является имбирь, издавна применяемый в традиционной китайской медицине как средство, устраняющее тяжесть в животе и тошноту, обладающий слабой антагонистической активностью в отношении 5-HT₃-рецепторов [4]. К настоящему времени средства, воздействующие на моторную активность пищеварительного тракта и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетиков [4,11].

Таким образом, показания к назначению прокинетиков в педиатрии: заболевания пищеварительного тракта, в развитии которых существенную роль играют нарушения моторной активности пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, постпрандиальный дистресс-синдром как вариант функциональной диспепсии, язвенная болезнь с нарушением антродуоденальной координации, идиопатический гастропарез, функциональная тошнота, функциональный запор, а также синдром раздраженного кишечника — вариант с запором).

А также, применение прокинетиков в качестве противорвотных средств (например, при тошноте и рвоте, ассоциированных с приемом цитостатиков) [1, 8-11,15,21].

Постоянное развитие фармацевтической промышленности привело к позитивной динамике в поиске эффективных на данном этапе прокинетических препаратов. В историческом аспекте следует упомянуть такой препарат как прозерин. Его недостатком является токсичность в сочетании с излишне широким, неизбирательным спектром действия, что создает ряд противопоказаний к его назначению, особенно детям младших возрастных групп. В связи с этим, применение прозерина ограничено в педиатрии.

Далее проводился поиск препаратов с прокинетиической активностью, и так, появился метоклопрамид. Действие метоклопрамида состоит в противотошнотном и противорвотном свойствах, способности усиливать пропульсивную перистальтику желудка и противодействовать ее ретроградной направленности. Еще одним из свойств метоклопрамида является способность повышать тонус нижнепищеводного сфинктера с одновременным расслаблением привратникового жома. Тем самым облегчается опорожнение желудка и предотвращается возможность гастроэзофагального рефлюкса. Это имеет значение в терапии рефлюкс-эзофагита, связанного с недостаточностью нижнепищеводного сфинктера. Еще одним показанием к применению метоклопрамида является тошнота и рвота различного происхождения. Однако центральное воздействие метоклопрамида, как оказалось, сопровождается и отрицательными эффектами. Так, в инструкции есть указания на возможность развития побочных эффектов, которые связаны главным образом с экстрапирамидными симптомами, в основе которых лежит механизм блокирующего действия на дофаминовые рецепторы ЦНС [15]. Существуют возрастные ограничения в применении метоклопрамида — дети до двухлетнего возраста. В работах российского детского гастроэнтеролога А. М. Запруднова указывается на возможность развития преждевременной усталости, онемения мышц, сонливости, галлюцинаций, гиперкинезов и судорог даже в случае применения в возрастной дозировке. Еще одним недостатком этого препарата следует считать неустойчивость достигнутого эффекта — постепенное возобновление клинической симптоматики после окончания курса лечения [4].

К новому поколению пропульсантов относится домперидон, являющийся антагонистом периферических дофаминовых рецепторов. Он не обладает присущими метоклопрамиду побочными эффектами, вызванными центральным действием. Домперидон повышает тонус нижнего пищеварительного сфинктера, усиливает пищеводную и гастродуоденальную пропульсивную моторику, оказывает положительное влияние на пищеводный клиренс, ускоряет эвакуацию из желудка. У детей домперидон применяется при следующей патологии: ощущение тяжести в эпигастриальной области, переполнение желудка, вздутие живота, боль в верхней части живота; отрыжка, метеоризм; изжога со срыгиванием содержимого желудка в рот или без срыгивания; тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного или алиментарного происхождения, диспепсические симптомы, ассоциирующиеся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом. Применение домперидона у детей в возрасте до одного года еще несколько лет назад было ограничено, в связи с отсутствием доступной формы выпуска и отсутствием доказательной базы.

Домперидон по механизму действия близок к метоклопрамиду, но более эффективен.

Метоклопрамид блокирует центральные дофаминовые D₂-рецепторы хеморецепторной триггерной зоны и уменьшает чувствительность афферентных нервов, передающих импульсы от желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру, а также блокирует периферические дофаминовые D₂-рецепторы и, таким образом, устраняет торможение дофамином моторной активности и повышает тонус верхних отделов ЖКТ. Поэтому, как противорвотный препарат, метоклопрамид эффективен при тошноте и рвоте различного происхождения, в том числе, обусловленных химиотерапией рака, связанных с наркозом, побочным действием лекарств, при заболеваниях печени и почек, при уремии,

черепно-мозговой травме. Метоклопрамид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьеры, в том числе, через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плацентарный барьер, проникает в грудное молоко (таб. 2, 3). Следствием его проникновения через ГЭБ становятся возможными экстрапирамидальные расстройства (спазм лицевой мускулатуры, тризм, ритмическая протрузия языка, бульбарный тип речи, спазм экстраокулярных мышц, спастическая кривошея, опистотонус, мышечный гипертонус и т.п.), а также седативные эффекты, слабость, нарушение умственной активности и этим проигрывает прокинетики следующих поколений (домперидону, итоприду). В то время как домперидон оказывает противорвотный эффект, который обусловлен подавлением активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера. Согласно данным литературы домперидон может воздействовать на аденогипофиз, поэтому при длительном его применении у части пациентов возможно повышение уровня пролактина в сыворотке крови, что приводит к развитию гинекомастии, галактореи и аменореи [15-18]. Следует подчеркнуть, что это нежелательное явление становится клинически значимым лишь при длительном применении препарата (например, если домперидон назначается у больных болезнью Паркинсона). Так, при применении домперидона в суточной дозе 80 мг (в течение 12 лет) частота нежелательных явлений не отличается от плацебо, при этом препарат переносится лучше, чем метоклопрамид в дозе 40 мг/сут [20].

Домперидон широко применяется в клинической практике как эффективный и безопасный прокинетик. Даже в странах с жесткими требованиями к отпуску безрецептурных средств этот препарат обычно продается без рецепта, например, в Германии он доступен при условии, что общая доза домперидона в упаковке не превышает 200 мг. Быстро и достаточно полно всасывается в ЖКТ с достижением C_{max} в течение 1 ч. T_{1/2} составляет 7-8 ч.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины появился домперидон в форме суспензии производства компании «Кусум Фарм», г. Сумы, — ДОМРИД, который согласно инструкции может применяться при рвоте у детей с первых дней жизни. Назначают суспензию ДОМРИД внутрь детям до 1 года по 0,25 мг на кг массы тела в 3-4 приема до еды, пациентам старше года — по 0,5 мг на кг массы тела 3-4 раза в день.

Домперидон не проникает через гематоэнцефалический барьер, что отличает препарат от метоклопрамида. Однако следует учитывать, что у грудных детей, особенно первых месяцев жизни, гематоэнцефалический барьер в связи с его незрелостью может быть проницаем для лекарственных средств, включая домперидон [15,17]. Препарат применяется при функциональных расстройствах ЖКТ, заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, билиарного тракта, тошноте, икоте, рвоте, метеоризме и др.

Следует учитывать разнонаправленность действия домперидона в зависимости от типа двигательных нарушений. При ослаблении перистальтики после назначения препарата происходит повышение тонуса желудка и нормализация его перистальтики. Напротив, при усиленной сократительной активности отмечается снижение тонуса желудочной стенки [15].

Pritchard D.S. и соавт. проанализировали данные клинических исследований по применению домперидона у детей с гастроэзофагальным рефлюксом. В одном из исследований домперидон оказался эффективным у 93% детей (в группе плацебо положительный эффект наблюдался в 33% случаев; p<0,05). В другом из исследований, включенных Pritchard D.S. в свой анализ, спустя 2 недели исследования рвота прекратилась у 75% больных, получавших домперидон (в группе метоклопрамида и плацебо эффективность лечения по этому параметру составляла 43% и 7% соответственно). Также у больных, получавших домперидон, были выявлены положительные изменения при проведении pH-метрического исследования [18,19].

По сравнению с другими прокинетики домперидон представляет собой наиболее безопасным препаратом. По частоте и выраженности экстрапирамидных эффектов домперидон существенно безопаснее другого прокинетика первого поколения — метоклопрамида, при приеме которого описаны судороги мимической мускулатуры, тризм, непроизвольное выпячивание языка, судороги глазодвигательных мышц, часто проявляющиеся в виде непроизвольного вращения глазами, неестественного положения головы и плеч, опистотонуса. При клинических исследованиях домперидона экстрапирамидные расстройства наблюдались лишь у 0,05% пациентов [12-14,18-19].

Так, при применении домперидона в суточной дозе 80 мг (в течение 12 лет) частота нежелательных явлений не отличается от плацебо, при этом препарат переносится лучше, чем метоклопрамид в дозе 40 мг/сут. Зависимые от пролактина нежелательные явления даже при длительном (12 лет) приеме отмечались лишь у 10–20% больных [18-19]. В среднем же частота развития гиперпролактинемии у больных, получавших домперидон не столь длительное время, оценивается на уровне 1,3% [12].

К числу менее значимых побочных реакций, возникающих при применении домперидона, следует отнести сухость во рту (1,9%), головную боль (1,2%), диарею (0,2%) и кожную сыпь (0,1%). Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение домперидона (в том числе длительное) по существующим и принятым показаниям, сравнительно безопасно для пациентов, а в плане риска нежелательных реакций часто более предпочтительно, чем лечение метоклопрамидом [15].

Собственный опыт применения суспензии ДОМРИД у детей с симптомами рвоты на фоне ацетонемического криза показал повышение эффективности терапии и хорошую переносимость препарата. Под влиянием комплексного лечения происходило быстрое улучшение состояния за счет купирования симптомов тошноты и рвоты, а также регрессии симптомов интоксикации на 2-3-й день лечения.

Отличительной особенностью ДОМРИДА является то, что он является единственным прокинетиком (высокоселективным блокатором дофаминовых рецепторов), выпускаемым в форме суспензии в Украине, что определяет его активное применение, прежде всего у детей раннего возраста.

Появление новой формы выпуска домперидона в виде диспергированных в ротовой полости таблеток, которые во время приема следует положить на язык, не нашли должного места в педиатрии, особенно у детей раннего возраста.





В течение нескольких секунд таблетка растворяется на поверхности языка, ее можно проглотить со слюной, не запивая водой. Однако применение этой формы ограничено возрастом детей до двенадцати лет.

Сравнительная характеристика прокинетики представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика прокинетики

| Препарат | Механизм действия | Влияние на моторику ЖКТ | Период полувыведения T _{1/2} , ч |
|---------------|---|--|---|
| Метоклопрамид | Блокада центральных и периферических дофаминовых и серотониновых рецепторов | Расслабление нижнепищеводного сфинктера и привратника | 4-6 |
| Домперидон | Блокада периферических дофаминовых рецепторов | Повышение тонуса нижнего пищеварительного сфинктера, усиление пищеводной и гастродуоденальной пропульсивной моторики, положительное влияние на пищеводный клиренс, ускорение эвакуации из желудка. | 7-8 |

Таблица 2. Побочные действия прокинетики (согласно инструкции)

| Препарат | Побочные действия |
|---------------|--|
| Метоклопрамид | Сухость во рту, сонливость, утомляемость, шум в ушах, головокружение, головная боль, отеки, диарея, кожные высыпания, экстрапирамидные нарушения (судорожные подергивания мышц лица, нарушения движения глазных яблок), гиперемия слизистой оболочки носа, гипотензия, тахикардия, повышение уровня пролактина |
| Домперидон | Сухость во рту, головокружение, головная боль, кожный зуд, спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ, запор, повышение уровня пролактина |

Таблица 3. Противопоказания к применению прокинетики (согласно инструкции)

| Препарат | Противопоказания |
|---------------|---|
| Метоклопрамид | Феохромоцитома. Желудочно-кишечные кровотечения. Кишечная непроходимость. Перфорация кишечника. Стеноз привратника. Эпилепсия |
| Домперидон | Желудочно-кишечные кровотечения. Кишечная непроходимость |

В наибольшей степени побочные действия выражены у метоклопрамида, что связывается с прохождением препарата через гематоэнцефалический барьер. Поэтому бесконтрольное использование прокинетики, относящихся к лекарственным средствам с высокой фармакологической активностью, может обусловить нежелательные эффекты. При приеме метаклопрамида они встречаются у 15-30% больных [16-19]. Значительно реже побочные действия отмечаются при назначении домперидона 0,5-1,8% [15]. Эти сведения основываются не только на данных отечественных, но и зарубежных исследователей [2,4,7].

Таким образом, прокинетики часто назначают при заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся моторно-эвакуаторными нарушениями. Не меньшее значение этим препаратам придается для купирования различных функциональных расстройств пищеварительного тракта. В нормализации деятельности пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки важная роль отводится метоклопрамиду и домперидону. Они применяются у больных с рефлюкс-эзофагитом, ГЭРБ, гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Препараты используются при гипотонии и атонии желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭР, функциональном стенозе привратника, а также икоте, тошноте, рвоте, метеоризме. Эффективность лекарственных средств неодинакова, поскольку домперидон превосходит метоклопрамид. По эффективности воздействия на органы-мишени ЖКТ препараты можно расположить в следующем порядке: домперидон > метоклопрамид [15-18]. Применение метоклопрамида не исключается из практики; препарат, например, используется при проведении рентгенологического исследования пищевода, желудка, кишечника.

Помимо гастроэнтерологических заболеваний, в патогенезе которых нарушениям двигательной активности отводится немаловажная роль, прокинетики широко используются при функциональных расстройствах ЖКТ. В арсенале медикаментозных препаратов прокинетики часто применяются как первое средство устранения функциональных расстройств пищеварительного тракта [2,4,6,7,13].

В целом, прокинетики занимают важное место в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения. Быстро купируя проявления, свидетельствующие о нарушении моторно-эвакуаторной деятельности пищевода, желудка, кишечника, лекарственные средства способствуют улучшению самочувствия больного. В то же время нормализация двигательной активности ЖКТ существенным образом отражается на течении и исходах болезней органов пищеварения. Следует обратить внимание на целесообразность применения второго поколения прокинетики в педиатрической практике. Особое место здесь отводится детской форме домперидона — суспензии ДОМРИД, что определяет ее активное применение, прежде всего у детей раннего возраста.

Список литературы находится в редакции.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКИНЕТИКОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю.В.Марушко, Л.Н.Полковниченко
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Кафедра педиатрии №3

Резюме. Стаття присвячено ролі прокінетиків в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей. Аналіз літератури свідчить про підвищений інтерес педіатрів та гастроентерологів щодо проблеми рефлюкса і функціональної диспепсії в дитячому віці та їх лікування. Дослідження в цьому напрямку можуть стати основою для розробки ефективних підходів до лікування цієї проблеми у дітей. Власний досвід використання прокінетика у вигляді суспензії «Домпрід» показав високу ефективність та безпеку симптоматичної терапії станів, що супроводжуються симптомами блювоти у дітей.

Ключевые слова: прокинетики, домперидон, заболевания желудочно-кишечного тракта, дети.

В современной педиатрии все больше внимания уделяется моторным нарушениям ЖКТ. Это связано с тем, что по данным различных исследований, расстройства моторики желудка могут выступать важным патогенетическим фактором развития многих гастроэнтерологических заболеваний или же могут возникать вторично на фоне длительного течения ряда других заболеваний, в большинстве случаев — функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта [1-5,21].

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения. Их распространенность сегодня составляет 148% и имеет тенденцию к увеличению. Так, за последние 10 лет распространенность гастроэнтерологической патологии у детей увеличилась более чем на 20% [1,3,5]. Среди заболеваний ЖКТ 90% — это функциональные нарушения.

За последние годы увеличилось число публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний ЖКТ, большинство из них посвящено детскому возрасту. Это связано с тем, что проблема функциональных заболеваний органов пищеварения недостаточно отображена в отечественной литературе. В практической педиатрии диагностика функциональной патологии и сегодня вызывает значительные трудности, что может приводить к необоснованному назначению инвазивных методов исследования, а затем к использованию нерациональной терапии. При этом часто приходится сталкиваться не столько с незнанием проблемы, сколько с ее непониманием, особенно у детей.

Так, в 2006 году Международной группой экспертов («Римские критерии III») была выделена группа функциональных заболеваний у детей раннего возраста:

- G1. Регургитация у младенцев (Infant Regurgitation) — пассивный непроизвольный заброс небольшого количества желудочного сока (еды) в ротовую полость и наружу. Регургитацию следует отличать от тяжелых срыгиваний и рвоты. Интенсивность срыгиваний оценивают в баллах по специальной шкале.
- G2. Синдром руминации у младенцев (Infant Rumination Syndrome) — постоянная регургитация недавно съеденной пищи, которую ребенок снова пережевывает.
- G3. Синдром циклической рвоты (Cyclic Vomiting Syndrome) — однотипные повторные эпизоды рвоты, которые сменяются периодами полного благополучия.
- G4. Колики у младенцев (Infant Colic) — болевой синдром функционального происхождения (боль спастического характера, чувство распирания или стеснения в брюшной полости), что нарушает общее состояние ребенка, сопровождается беспокойством, вздутием и напряжением живота.
- G5. Функциональная диарея (Functional Diarrhea) — это безболезненная дефекация 3 раза в день и более неоформленными испражнениями, что повторяется ежедневно и продолжается не менее 4 недель.
- G6. Дисchezия у младенцев (Infant Dyschezia) — дискоординация мышц тазового дна и сфинктера заднего прохода, что вызывает трудности при дефекации: натуживание перед дефекацией в течение нескольких минут, крик, плач, покраснение лица от натуживания.
- G7. Функциональный запор (Functional Constipation) — нарушения функции кишечника, которые проявляются увеличением интервалов между дефекациями или систематическими недостаточными испражнениями кишечника. У детей первых 2 лет жизни это может проявляться сформированным калом, который может быть кашицеобразным, с болезненной дефекацией.

С точки зрения практикующего педиатра одной из частых жалоб в детском возрасте являются диспепсические расстройства. Среди них изжога и дисфагия, которые связаны с гастроэзофагеальным (ГЭР), реже дуоденогастральным (ДГР) рефлюксами. Тошнота возникает при значительном повышении интрадуоденального давления, особенно в случаях гипертонуса сфинктеров. Если происходит повышение внутрижелудочного давления, то появляется отрыжка, легко возникающая при недостаточности нижнего пищеводного (кардиального) сфинктера. Причины рвоты разнообразны. Она может быть центрального происхождения, обусловлена заболеваниями пищеварительного тракта, но также других органов и систем. Рвота характерна при отравлениях, интоксикации и других состояниях. Заброс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод вследствие рефлюкса при недостаточности нижнего пищеводного сфинктера способствует развитию рефлюкс-эзофагита, а в дальнейшем гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), вплоть до возникновения осложнений: бронхолегочных, оториноларингологических, гастроэнтерологических, стоматологических [1,5,6].

Медикаментозное лечение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта включает известные группы

