

УДК 615.24
ББК 54.13.-5

Л.В. ТАРАСОВА, Д.И. ТРУХАН

ВЫБОР ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРОКИНЕТИКА: В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИД

Ключевые слова: прокинетики, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, итоприда гидрохлорид.

Нарушения моторики различных отделов пищеварительного тракта занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. С позиций эффективности и лекарственной безопасности рассмотрен прокинетик итоприда гидрохлорид. На сегодняшний день итоприда гидрохлорид продемонстрировал высокую эффективность при лечении функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ряд исследований свидетельствует об эффективности препарата и при лечении других заболеваний пищеварительной системы. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

L. TARASOVA, D. TRUKHAN CHOICE OF AN EFFICIENT AND SAFE PROKINETIC: FOCUS ON ITOPRID HYDROCHLORIDE

Key words: prokinetics, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, itoprid hydrochloride.

Dysmotility of various parts of a digestive tract is of major importance in pathogenesis of many digestive apparatus diseases. To consider the prokinetic itoprid hydrochloride from the point of view of efficiency and medicament safety. Currently itoprid hydrochloride has demonstrated high potency in curing functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. Numerous studies prove the efficiency of the medication in curing other digestive apparatus diseases. Itoprid hydrochloride stands out from other prokinetics due to three major characteristics: it has a double mechanism of action, it has no drug interaction and no serious side effects.

Нарушения моторики различных отделов пищеварительного тракта занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. На сегодняшний день итоприда гидрохлорид продемонстрировал высокую эффективность при лечении функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ряд исследований свидетельствует об эффективности препарата и при лечении других заболеваний пищеварительной системы. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Цель исследования – рассмотреть с позиций эффективности и лекарственной безопасности прокинетик итоприда гидрохлорид.

Нарушения моторики различных отделов пищеварительного тракта занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения.

Лекарственные препараты, воздействующие на моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетиков.

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков [1] по G.Holtmann (2006) представлена в табл. 1. С учетом последующих исследований оригинальная таблица имеет ряд примечаний.

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D_2) рецепторов, а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов (в высоких дозах). Он стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера в покое) и нормализует его моторную функ-

цию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток – способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии и гормональных нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал QT, но при его применении возможны как непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия), так и нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриоventрикулярная блокада).

Таблица 1

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G.Holtmann [1]

Характеристики	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид
Механизм действия	D2-антагонист + ингибитор АЦХ	D2-антагонист	5-HT ₄ -агонист	5-HT ₄ -агонист	D2-антагонист + 5-HT ₃ -агонист
Прокинетическое действие	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное
Противорвотное действие	умеренное	умеренное	отсутствует	отсутствует	выраженное
Экстрапирамидные эффекты	редко	редко	редко	редко	часто
Удлинение интервала QT	не вызывает	вызывает*	вызывает	не вызывает**	не вызывает

Примечания. * PRAC recommends restricting use of domperidone [2]; ** В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT [3].

Цизаприд относится к агонистам серотониновых 5-HT₄-рецепторов. Повышает тонус и двигательную активность ЖКТ, тонус сфинктера нижнего отдела пищевода, предупреждая заброс содержимого желудка в пищевод. Ускоряет желудочное и дуоденальное опорожнение, предупреждая стаз и гастроуденальный рефлюкс, а также продвижение пищи по тонкой и толстой кишке. Цизаприд снижает порог антральной стимуляции. Механизм действия препарата связывают с повышением выделения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных сплетений в кишечнике. Однако из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, опасные желудочковые аритмии) был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в том числе в 2000 г. и в Российской Федерации.

Мозаприд также является агонистом серотониновых 5-HT₄-рецепторов. Мозаприд разрешен к применению в Белоруссии, Казахстане, Украине. В США, Западной Европе и России мозаприд в настоящее время не зарегистрирован. Мозаприд следует с осторожностью применять одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, холинергическими и антихолинергическими средствами. В инструкциях по медицинскому применению препарата со стороны сердечно-сосудистой системы указана возможность тахикардии. Ряд авторов отмечает, что при использовании мозаприда возможно удлинение интервала QT [3].

Еще один агонист 5-HT₄-рецепторов тегасерод продемонстрировал в плацебо-контролируемых исследованиях повышенный риск развития инфарк-

та и инсульта у пациентов. В связи с этим по решению FDA в 2007 г. тегасерод был изъят из обращения в США.

Антибиотик из группы макролидов эритромицин обладает прокинетической активностью как агонист рецепторов мотилина. Интересно, что эритромицин способствует опорожнению желудка и после ваготомии, а также после антрэктомии. Однако в качестве прокинетика эритромицин вряд ли найдет свою терапевтическую нишу, и дело здесь не только в антибактериальном действии препарата. Эритромицин при длительном приеме (месяц и более) в 2 раза повышает риск смертности, ассоциированной с нарушением сердечной проводимости. Подобный эритромицину, хотя и менее выраженный, эффект в отношении рецепторов мотилина был позднее описан и для других макролидов – азитромицина и кларитромицина. Однако, как и эритромицин, эти антибактериальные средства вряд ли когда-либо найдут применение в практике врача в качестве самостоятельных прокинетиков.

Таким образом, выбор прокинетика в практической деятельности врача в настоящее время ограничивается двумя действующими лекарственными веществами: домперидоном и итоприда гидрохлоридом.

Домперидон блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы. Прокинетические свойства связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид был разработан японской компанией Hokuriku Seiyaker Co. Ltd. и применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. [4]. Препарат обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D_2 -дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D_2 -рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина.

Представленные в табл. 1 данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений желудка [1]. От остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала QT).

Аналогичное мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению функциональной диспепсии в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, который проходил в 2005 г. в Монреале [5].

В соответствии с международными рекомендациями эффективность прокинетики в лечении функциональной диспепсии (ФД) значительно превышает эффект плацебо [6–8].

Итоприда гидрохлорид при функциональной диспепсии. Проведенные в конце прошлого века в Японии исследования свидетельствуют об эффективности итоприда гидрохлорида при ФД в пределах 80–90% [9, 10].

В начале нынешнего века в Индии был проведен ряд исследований, показавших, что прием итоприда гидрохлорида приводит или к умеренному облегчению, или к полному исчезновению симптомов у 73–100% пациентов с ФД. Побочные эффекты при лечении препаратом возникали редко и протекали в легкой или умеренной форме. В исследованиях не было отмечено клинически значимых изменений на ЭКГ, прежде всего, увеличения интервала QT [11–19].

Исследование ENGIP-II было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения итоприда при лечении неязвенной диспепсии [20]. На третий день применения этого препарата у пациентов наблюдалось значительное уменьшение болей в верхней части живота, частоты приступов изжоги, желудочно-пищеводной отрыжки, тошноты, метеоризма и чувства быстрого насыщения после еды; на шестой день приема этого препарата наблюдалось существенное облегчение таких симптомов, как отрыжка и анорексия, а на девятый день – уменьшение частоты случаев возникновения рвоты.

В Европе одним из первых исследований итоприда гидрохлорида стало открытое клиническое исследование итоприда гидрохлорида в Словакии [21], в котором принимал участие 91 пациент в течение 84 дней. Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение частоты основных гастроэнтерологических симптомов: чувства переполнения (с 71% до 55%), эпигастриальной боли (соответственно 91% и 49%), тошноты (51% и 6%), рвоты (13% и 2%), снижения аппетита (55% и 18%), отхождения газов (72% и 39%).

В крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения итоприда гидрохлорида при ФД, проведенное в Австралии [22], было включено 554 пациента, характер жалоб которых соответствовали Римским критериям II ФД. Пациенты были распределены на группы, получавшие амбулаторно в течение 8 недель итоприда гидрохлорид в различных дозах (50, 100 и 200 мг) 3 раза в день или плацебо. Через 8 недель терапии клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57%, 59% и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (в дозах 50, 100 и 200 мг, соответственно) и у 41% пациентов, получавших плацебо. Различия с группой больных, принимавших плацебо, оказались для всех 3 групп пациентов, получавших итоприда гидрохлорид, статистически достоверными ($P < 0,05$). В исследовании не было выявлено влияния итоприда гидрохлорида на продолжительность интервала Q-T. При применении препарата в обычной терапевтической дозировке (150 мг в сутки) не было отмечено изменение уровня пролактина в крови. При использовании высоких доз было отмечено незначительное повышение уровня пролактина, которое не сопровождалось развитием клинических симптомов.

На эффективность использования итоприда гидрохлорида у больных ФД указывает и ряд российских исследований [23, 24].

В текущем десятилетии опубликованы несколько результатов исследований итоприда гидрохлорида в Китае [25–27]. Результаты крупного проспективного

мультицентрового исследования, проведенного в Китае в 2010 г. [25], в котором участвовало 585 пациентов, свидетельствуют о высокой клинической эффективности данного препарата у больных ФД (на уровне 75%), а также о его хорошей переносимости. Итоприда гидрохлорид эффективно стимулировал сократительную способность желудка, ускорял его опорожнение, устраняя антродуоденальную дискоординацию, т.е. нормализуя тонус и координацию моторики ЖКТ.

В проспективное многоцентровое постмаркетинговое обсервационное исследование в частных поликлиниках по всему Китаю [26] были включены 587 пациентов с симптомами функциональной диспепсии в возрасте ≥ 18 лет. Пациентам назначали итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день до еды в течение 4 недель. Среднее стандартное отклонение разницы в общей шкале симптомов до и после 4-недельного периода лечения составило $-5,62 \pm 3,27$, что соответствует $69,23 \pm 26,53\%$ -ному снижению по сравнению с исходным ($p < 0,001$). В исследовании отмечено, что эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с ФД увеличивается пропорционально длительности терапии и процент ответивших на терапию (более 50% по шкалам симптомов) составил в исследовании 35,5 – 56,5 – 68,6 и 75,2, соответственно, через 1, 2, 3, 4 недели.

Лишь у девяти пациентов (1,54%) отмечены неблагоприятные события: из них 4 – вероятно, связаны с исследуемым препаратом, 3 – возможно, были связаны между собой и 2 – не связаны с приемом препарата. Побочных реакций, которые бы явились основанием для прекращения терапии, не было выявлено.

О высокой эффективности итоприда в купировании симптомов ФД свидетельствует и мета-анализ 9 клинических исследований [27] с общим числом пациентов 2620, из которых 1372 получали итоприд. Частота побочных эффектов в исследовании была одинаковой с группой, получавшей плацебо.

В Римских критериях III отмечено, что единственным патогенетическим фактором ФД, который в настоящее время можно считать доказанным, является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным нарушениям относятся: нарушение аккомодации (релаксации) желудка, гастропарез, нарушение ритма перистальтики и снижение тонуса сфинктеров [28, 29].

Гастропарез – ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого отмечается у 50% больных ФД. Идиопатический гастропарез рассматривается как функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции и которое проявляется эпизодами тошноты, возникающими несколько раз в неделю, кратковременными эпизодами рвоты (не реже 1 раза в неделю) или стереотипными приступами рвоты (продолжительностью до 1 недели), возникающими не менее 3 раз в год [30].

Указанная симптоматика может наблюдаться и у пациентов с органической патологией ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), при системных заболеваниях соединительной ткани и метаболических заболеваниях. Одной из наиболее актуальных проблем для медицинской практики является диабетический гастропарез, развивающийся на фоне генерализованной диабетической полинейропатии, когда в процесс вовлекается и нервный аппарат стенки желудка [31–33].

В ряде исследований было отмечено, что у пациентов с диабетическим гастропарезом итоприда гидрохлорид эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет дискоординацию антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки [22, 34–37].

В открытом многоцентровом исследовании с участием 743 пациентов с диабетическим гастропарезом продемонстрировано значительное улучшение симптоматики на фоне комбинированной терапии итопридом гидрохлоридом и пантопразолом в течение 3 недель [38].

Систематический анализ эффективности домперидона при диабетическом гастропарезе по результатам 28 исследований с 1981 г. по 2007 г. [39] продемонстрировал, что эффективность домперидона при этой патологии соответствует рекомендациям уровня С. Эксперты отмечают, что домперидон при диабетическом гастропарезе следует использовать с осторожностью, и настаивают на необходимости проведения хорошо спланированных широкомасштабных исследований, посвященных изучению целесообразности использования домперидона при сахарном диабете с замедленным опорожнением желудка.

В проспективном исследовании итоприда гидрохлорида для коррекции постоперационного гастропареза после лапароскопической холецистэктомии было отмечено восстановление моторики желудка. Авторы рекомендуют назначение итоприда гидрохлорида в предоперационный период перед проведением лапароскопической холецистэктомии с целью профилактики у пациентов вторичного гастропареза [40].

Итоприда гидрохлорид при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Применение прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлено главным механизмом развития заболевания: с их помощью удается устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания. Совместное применение прокинетиков и антисекреторных препаратов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (ИПП), обеспечивает проведение полноценной патогенетической терапии ГЭРБ [23, 24, 41, 42].

Итоприда гидрохлорид ингибирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), являющиеся одним из важнейших патофизиологических маркеров патологического механизма регургитации [42].

Исследование ENGIP-I [43] было проведено с целью оценить эффективность и безопасность применения итоприда при лечении пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом. На третий день проведения лечения с применением итоприда у пациентов наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее серьезности, а также частоты возникновения желудочно-пищеводной отрыжки. По результатам исследования ENGIP-I был сделан вывод, что итоприд хорошо переносится человеческим организмом и является наиболее оптимальным препаратом для лечения гастроэзофагеального рефлюкса.

Клиническая эффективность итоприда в отношении симптомов рефлюкс-эзофагита в сочетании с хроническим гастритом отмечена в исследованиях, проведенных в Японии. Итоприда гидрохлорид эффективно снижал частоту и выраженность патологических кислых рефлюксов у больных ГЭРБ и других симптомов ГЭРБ даже при монотерапии [9,10]. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом в сочетании с хроническим гастритом была продемонстрирована возможность длительного применения итоприда (в течение 7 недель) без развития каких-либо значимых побочных эффектов [10].

В рамках еще одного открытого исследования, проведенного японскими учеными [44], итоприда гидрохлорид назначали пациентам с ГЭРБ, симптомами рефлюкс-эзофагита I–III степени по классификации Savary-Miller. Суточная доза составляла 150 или 300 мг на протяжении 30 сут. Прием итоприда по 300 мг дал

возможность достичь уровня $pH < 4$ и нормализовать показатели шкалы DeMeester быстрее, чем в случае использования по 150 мг/сут. препарата.

В проспективном рандомизированном открытом исследовании длительностью 12 недель в Сеуле было показано значимое облегчение симптомов у пациентов с фаринголарингеальным рефлюксом при добавлении к терапии ИПП (лансопразол) итоприда гидрохлорида [45].

В открытом клиническом исследовании итоприда гидрохлорида в Словакии [21] также было отмечено значительное снижение частоты основных симптомов ГЭРБ: изжоги (с 100% до 69%), регургитации (соответственно, 31% и 0%), отрыжки (81% и 19%). Эффективность итоприда гидрохлорида у пациентов с ГЭРБ отмечена и в других международных и российских исследованиях [23, 24, 46].

Итоприда гидрохлорид при других гастроэнтерологических заболеваниях. В ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены, и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника.

На сегодняшний день получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [47]. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [48].

По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетики, стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, в то время как мозаприд ускоряет сегментарную, но уменьшает перистальтическую активность. Мозаприд стимулирует сократительную активность только в антральном отделе желудка и подвздошной области, итоприда гидрохлорид – от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [49].

В ходе ряда исследований отмечено, что препарат ускоряет не только опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке [22, 34, 35]. Отмечено снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида при подготовке пациентов к колоноскопии [50, 51].

Возможное влияние прокинетики на моторику кишечника представлено в табл. 2.

Таблица 2

Действие прокинетики на моторику кишечника [23]

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетики действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей. В клинической практике эффективность антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) недостаточная, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Сравнительные исследования. В ряде исследований итоприда гидрохлорид продемонстрировал большую клиническую эффективность в сравнении с другими прокинетиками. Так, при прямом сравнении с метоклопрамидом итоприда гидрохлорид продемонстрировал купирование симптомов ФД в 100% [15].

Японскими учеными было проведено двойное слепое сравнительное исследование эффективности применения цизаприда и итоприда гидрохлорида у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии [9]. В течение 2 недель 111 больных получали итоприда гидрохлорид в дозе 150 мг в сутки и 114 пациентов – цизаприд в дозе 7,5 мг/сут. Эффективность цизаприда составила 71,9%. Клиническое улучшение без развития побочных эффектов наблюдали у 79,3% больных, получавших итоприда гидрохлорид.

Результаты четырехфазного рандомизированного, двойного слепого, проспективного исследования сравнения эффективности и безопасности применения итоприда гидрохлорида и цитрата мозаприда при лечении функциональной диспепсии свидетельствуют о большей эффективности и безопасности итоприда гидрохлорида [52]. В исследовании хорошие и отличные результаты дало лечение 93,3% пациентов, принимавших итоприд, и 63,3% пациентов, принимавших мозаприд ($P < 0,05$), в то время как плохие результаты отсутствовали у пациентов, принимавших итоприд, и отмечены у 10% пациентов, принимавших мозаприд. В первой группе никто из пациентов не сообщил о наличии каких-либо побочных эффектов. В то же время в группе, принимавшей мозаприд, 16,7% пациентов сообщили о наличии побочных эффектов. Досрочно прекратили лечение мозапридом из-за возникновения побочных эффектов 6,7% пациентов. По оценкам врачей, отличная переносимость организмом итоприда была зафиксирована у 76,7% пациентов, а мозаприда – у 26,7% пациентов ($p < 0,05$). В то же время плохая переносимость итоприда отсутствовала, а у мозаприда – была отмечена у 20% пациентов.

Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка методом электрогастрографии у 74 пациентов с ФД, получавших 8-недельные курсы различными прокинетиками (итоприд, мозаприд, левосульпирид), продемонстрировало преимущество итоприда в купировании симптомов, что объективно подтверждалось электрогастрографическими характеристиками [53].

Сравнительное слепое рандомизированное исследование эффективности итоприда гидрохлорида и домперидона у больных с функциональной диспепсией [35] показало, что положительный результат был достигнут у 70% больных, получавших домперидон, и у 81%, принимавших итоприда гидрохлорид ($P = 0,52$), что дало основание авторам рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата выбора при функциональной диспепсии. Эффективность итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ГЭРБ отмечена и в отечественных исследованиях [23, 24].

Безопасность. В ряде указанных выше исследований отмечались хорошая переносимость итоприда гидрохлорида и отсутствие значимых побочных эффектов. В одном из первых постмаркетинговых исследований с участием 3741 пациента и 918 врачей (гастроэнтерологи, терапевты, хирурги) 3703 пациента (99%) оценили общую переносимость препарата как «хорошую – отличную – удовлетворительную» [18].

В индийской части исследования [19], в котором приняли участие 829 докторов и 2108 пациентов, страдающих ФД, общую переносимость препарата оценили как «хорошую» или «отличную» 2079 пациентов (98,6%).

Итоприда гидрохлорид не влияет на уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [53]. Он не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT₄-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетики при наличии у пациента кардиологической патологии [44, 55].

Результаты применения итоприда гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала QT [14, 55].

Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида [18] явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%).

С учетом факта триггерного влияния пищеводного рефлюкса на коронарный ангиоспазм и аритмии назначение итоприда при сочетании ГЭРБ с ИБС представляется патогенетически обоснованным.

Итоприд метаболизируется флаavin-зависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом P-450 (CYP450), т.е. итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 свидетельствует и о минимальном гепатотоксическом действии препарата, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в том числе ИПП [56,57].

Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой. Не изменяется при совместном применении фармакокинетика [58] итоприда гидрохлорида и препарата Revaparazan – представителя новой группы антисекреторных препаратов (калий-конкурентных блокаторов кислоты).

Домперидон повышает уровень пролактина в сыворотке крови. Гиперпролактинемия может стимулировать появление таких нейроэндокринных явлений, как галакторея, гинекомастия и аменорея.

Антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность, антихолинэргические средства ослабляют действие домперидона.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: противогрибковые препараты группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир), антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил), амиодарон могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме (совместное применение требует осторожности или противопоказано). С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами MAO. Не исключено влияние домперидона на всасывание одновременно применяемых препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

Бельгийская рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) в 2011 г. отметила, что домперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью, стенокардией и нарушениями сердечного ритма [59].

В 2012 г. Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об об-

новлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, на основании результатов двух исследований, в которых был сделан вывод, что прием домперидона в высоких дозах (более 30 мг/сут) или у пациентов старше 60 лет может быть ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [23].

В начале 2013 г. ЕМА (European Medicines Agency) сообщило о том, что планирует провести переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона [59]. В марте 2014 г. после проведения оценки «польза/риск» домперидона ЕМА дало следующие рекомендации по его применению [2]: 1) препарат показан только при таких симптомах, как тошнота и рвота; 2) рекомендуемая доза составляет не более 30 мг в сутки; 3) продолжительность приема не более 1 недели; 4) изъяты показания к применению: изжога, вздутие живота и др.; 5) не следует применять домперидон в сочетании с другими лекарственными средствами, которые вызывают сходные воздействия на сердце, и в сочетании с лекарственными препаратами, уменьшающими распад препарата в организме; 6) домперидон не следует назначать при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени; с уже существующими нарушениями электрической активности сердца или сердечного ритма; с повышенным риском нарушений электрической активности сердца и сердечного ритма. Также домперидон не показан: 1) пациентам старше 60 лет; 2) пациентам с удлинением интервала QT; 3) пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Выводы. Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного прокинетики (итоприда гидрохлорида) позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию многих заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежат нарушения моторики ЖКТ. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других препаратов этой группы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Литература / References

1. Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride. *Medical Tribune*. 2006; 11: 1–15.
2. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2013; (4): 81–7. Review. Russian. PMID: 24294789
3. Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. Itopride: A Novel Prokinetic Agent. *JK Science*. 2004; 6(2): 106–8.
4. Tack J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? In: Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. Abstract book. Montreal, 2005, pp. 22–24.
5. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–79.
6. Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S., Haruma K., Chayama K. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(4): 537–46.
7. Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 18: 150–68.
8. Myoshi A., Masumune O., Sekiguchi T. et al. Clinical evaluation of itopride hydrochloride for gastrointestinal symptoms associated with chronic gastritis: multicenter double blinded clinical trial using cisapride as control drug. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 4: 261–79.
9. 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; 15(11): 105–11.
10. Ravindra M., Kakrani A.L. Clinical evaluation of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia and chronic gastritis. *The Indian Practitioner*. 2002; 55: 1–6.
11. Kumar R.A., Venketakrishnan L., Kuruvilla A. Clinical evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia or chronic gastritis. *Indian J. Clin. Pract.* 2003; 13: 2–5.
12. Mam C., Mittal M. Clinical evaluation of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterol. Today*. 2003; 7: 1–4.

13. Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J. Indian Med. Assoc.* 2003; 101: 387–8.
14. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia S. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia. *JAMA-India.* 2003; 2(8): 95–8.
15. Das K. Role of Itopride in Functional Dyspepsia. *Indian Practitioner.* 2004; 57: 731–4.
16. Sawant P., Das H.S., Desai H., Kalokhe S., Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J. Assoc. Physicians India.* 2004; 52: 626–8.
17. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. Post Marketing Surveillance Study of Ganaton (Itopride Hydrochloride) in the Management of Functional Dyspepsia. *Gastroenterology Today.* 2004; 8: 1–8.
18. Ganaton Postmarketing Surveillance Study Group – Postmarketing surveillance study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) in the management of functional dyspepsia. *JAMA-India.* 2004; 3: 69–74.
19. Walwaikar P.P., Kulkarni S.S., Bargaje R.S. Evaluation of new gastro_intestinal prokinetic (ENGIP_II) study. *J. Indian Med. Assoc.* 2005; 103(12): 708–9.
20. Lukas K. et al. Klinke ucinek itopridu (Ganaton) u pacientu s horn funkcnl dyspepsil. *Ces a slov Gastroent a Hepatol.* 2002; 56(4): 146–52
21. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006 Feb 23; 354(8): 832–40.
22. Trukhan D.I., Tarasova L.V., Grishchekina I.A. Prokinetics: focus on itopride hydrochloride. *Ros. Med. Vesti.* 2013; 3: 29–40. Review (Russian).
23. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Pathogenetic therapy of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: selection of a prokinetic. *Practical medicine.* 2014; 1(77): 147–52. Review (Russian).
24. Qi Z. Recent Data of Itopride in the Treatment of Functional Dyspepsia in Chinese Patients. *Ganaton Regional Advisory Board Meeting Thailand.* 2010; 3: 1–8.
25. Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. *Clin. Drug. Investig.* 2011 Dec 1; 31(12): 865–75.
26. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012 Dec 28; 18(48): 7371–77.
27. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology.* 2006; 130(5): 1377–90.
28. Drossman D.A., ed. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. Degnon Associates, Inc., 2006. 1048 p.
29. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1466–79.
30. Alam U., Asghar O., Malik R.A. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther.* 2010 Aug; 1(1): 32–43.
31. Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K., Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Jun; 14(9): 1171–86.
32. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013 Jan; 108(1): 18–37.
33. Masayuki N. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso to Rinsho.* 1997; 31: 2785–91.
34. Savant P., Das H.S., Desai N., et al. Comparativ evaluation of the effiacacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI* 2004; 52: 626–28.
35. Lelyveld N., Linde J., Schipper M. Effect of itopride on gastric emptying in long-standing diabetes mellitus. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 5 (20): 456–63.
36. Tarasova L.V., Trukhan D.I. Diabetic gastroparesis: focus on the choice of a prokinetic. *Practical medicine.* 2014; 1(77): 41–5. Review (Russian).
37. Venkatesh V., Kulkarni K.P. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J. Indian Med. Assoc.* 2008 Dec; 106(12): 814–5.
38. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A Systematic Review of the Efficacy of Domperidone for the Treatment of Diabetic Gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2: 123–35.
39. Frasko R., Maruna P., Gurlich R. The onset of physiological activity in the stomach in the postoperative period. A comparative study with a prokinetic preparation. *Ganaton. Rozhl. Chir.* 2004; 83(10): 527–30.
40. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 249–56.
41. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincterfunction in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(1): 99–105.

42. Walwaikar P.P., Kulkarni S.S., Bargaje R.S. Evaluation of new gastro_intestinal prokinetic (ENGIP-I) study. *J. Indian Med. Assoc.* 2005; 103(10): 559–60.
43. Kim Y.S., Kim T. H., Choi C. S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(27): 4210–14
44. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013 Mar; 270(4): 1385–90.
45. Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. *Indian Practitioner.* 2003; 56(12): 827–30.
46. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F., et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 306(2): 787–93.
47. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Clinical, diagnosis and treatment of chronic duodenitis. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2012; (11): 104–14. Review (Russian).
48. Lim H.C., Kim Y.G., Lim J.H., Kim H.S., Park H. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med. J.* 2008 Jun 30; 49(3): 472–8.
49. Kim H.J., Kim T.O., Shin B.C. et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. *Digestion.* 2012; 86(3): 194–200.
50. Mishima Y., Amano Y., Okita K. et al. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion.* 2008; 77(3-4): 166–72.
51. Amarapurkar D.N., Rank P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J. Indian Med. Assoc.* 2004; 102(10): 735–37, 760.
52. Lim H.C., Lee S.I., Chen J.D., Park H. Electrogastrography associated with symptomatic changes after prokinetic drug treatment for functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* 2012 Nov 7; 18(41): 5948–56.
53. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Gurr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8(6): 690–6.
54. Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *JK Practitioner.* 2005; 12(4): 207–10.
55. Mushiroda T., Douya R., Takahara E. et al. The involvement of flavin containing monooxygenase not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug. Metabol. Dispos.* 2000; 28: 1231–37.
56. Sahoo B.K., Das A., Agarwal S. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2009; 59(9): 451–4.
57. Choi H.Y., Noh Y.H., Jin S.J. et al. Bioavailability and tolerability of combination treatment with revaprazan 200 mg + itopride 150 mg: a randomized crossover study in healthy male Korean volunteers. *Clin. Ther.* 2012 Sep; 34(9): 1999–2010.
58. Review of domperidone started. Available at: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
59. PRAC recommends restricting use of domperidone. 07 March 2014 EMA/129231/ 2014. Available at: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

ТАРАСОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии, Чувашский государственный университет; главный гастроэнтеролог Чувашской Республики, заведующая Республиканским гастроэнтерологическим центром, Россия, Чебоксары (tlarisagast18@mail.ru).

TARASOVA LARISA – Doctor of Medical Sciences, Head of Intermediate Level Therapy Department, Chuvash State University; Chief Gastroenterologist of the Chuvash Republic, Head of the Republican Center of Gastroenterology, Cheboksary, Russia.

ТРУХАН ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Омская государственная медицинская академия, Россия, Омск (dmitry_trukhan@mail.ru).

TRUKHAN DMITRY – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Diseases and Polyclinic Therapy Department, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.
