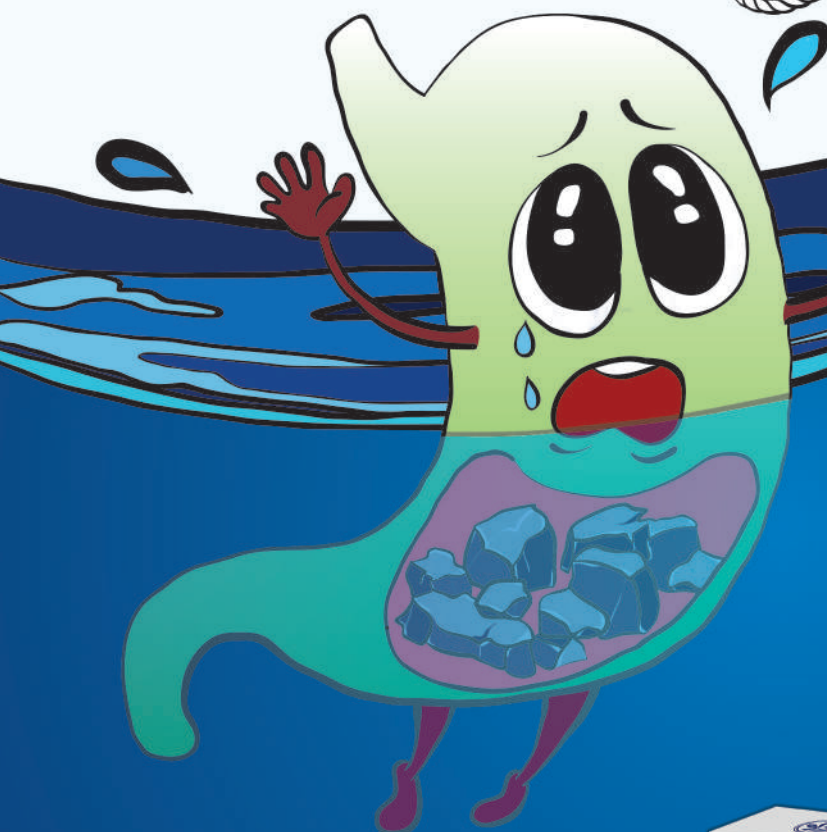
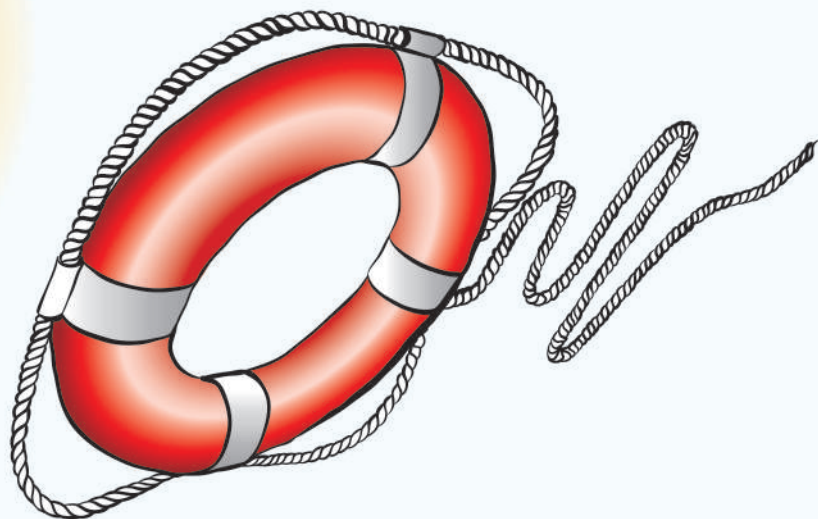


Мотоприд

ІТОПРИД 50 мг



НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!

- Здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія
- нудота • блювання



▲
ДЛЯ КУРСОВОГО
ЗАСТОСУВАННЯ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

УДК 615+616.3

Ткач С.М.¹, Дорофеев А.Е.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Порівняльна ефективність і безпека антагоністів дофамінових рецепторів при гастроінтестинальних розладах

Резюме. Прокінетики — це препарати, що підсилюють і координують скорочення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту, підвищуючи швидкість спорожнення шлунка. Вони застосовуються для лікування широкого спектра розладів моторики, таких як функціональна диспепсія, гастропарез або хронічний ідіопатичний запор. У всьому світі доступні різні класи прокінетичних агентів з різними механізмами дії. Зокрема, у клінічній практиці застосовуються інгібітори холінергастери (піридостигмін, неостигмін), агоністи мускаринових рецепторів (бетанехол), агоністи греліну (реламорелін), агоністи мотиліну (еритроміцин, мітемцинал), агоністи 5HT₄-рецепторів (прукалоприд, тегасерод, мосаприд), антагоністи дофамінового D₂-рецептора. Найчастіше в клінічній практиці застосовують антагоністи дофамінового D₂-рецептора, такі як метоклопрамід, домперидон та ітоприд. Незважаючи на свою ефективність, метоклопрамід може викликати екстрапірамідні побічні ефекти, що обмежує його широке використання і вимагає обережності. Застосування домперидону, особливо в дозах понад 30 мг/добу, може бути обмежене потенційними побічними ефектами з боку серця, включно з подовженням інтервалу QTc, тахікардією за типом torsade de pointes, серйозною шлуночковою аритмією і раптовою серцевою смертю. На відміну від цих прокінетиків ітоприд є ефективним прокінетичним засобом зі сприятливим профілем безпеки. Від інших препаратів, що стимулюють рухову функцію шлунка, ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється поєднанням подвійного механізму прокінетичної дії та відсутністю серйозних побічних ефектів, характерних для інших препаратів, таких як екстрапірамідні ефекти, гіперпролактинемія і несприятливий вплив на серцево-судинну систему.

Ключові слова: прокінетики; антагоністи дофамінових рецепторів; ітоприд

Прокінетики — це клас різноманітних ліків, які підсилюють і координують скорочення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (ШКТ), посилюючи спорожнення шлунка і проходження внутрішньопрохідного вмісту по травному каналу. Ці препарати широко застосовують для лікування широкого спектра розладів моторики ШКТ і пов'язаних з ними симптомів, навіть незважаючи на обмеженість високоякісних доказів. Найчастіше прокінетики застосовують при таких дуже поширених, але нефатальних функціональних розладах, як функціональна диспепсія (ФД), гастропарез або хронічний ідіопатичний запор [1, 2, 9, 10, 15, 20].

У всьому світі доступні різні групи прокінетичних агентів з різними механізмами дії. Зокрема, у клінічній практиці застосовують інгібітори холінергастери (піридостигмін, неостигмін), агоністи мускаринових рецепторів (бетанехол), агоністи греліну (реламорелін), агоністи мотиліну (еритроміцин, мітемцинал), агоністи 5HT₄-рецепторів (прукалоприд, тегасерод, мосаприд), антагоністи дофамінового D₂-рецептора (метоклопрамід, домперидон, ітоприд) [5]. Через велику клінічну потребу багато нових ліків зараз досліджуються або нещодавно виведені на ринок. Незважаючи на те, що вони в цілому вважаються безпечними, досить часто повідомляється про потенційні серйозні побічні ефекти

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ткач Сергій Михайлович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник, відділ профілактики, лікування цукрового діабету і його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: tkachsergio@yahoo.com
For correspondence: Sergii Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

для деяких із цих агентів, що викликає занепокоєння щодо всіх агентів, позначених як прокінетики. Наприклад, на початку 2000-х років поява на фармацевтичному ринку цизаприду і тегасероду була пов'язана з великими очікуваннями, ці препарати почали широко використовуватись, однак пізніше вони були вилучені через занепокоєння щодо можливих серцево-судинних побічних ефектів, включно з аритміями (хоча тегасерод кілька років потому після додаткових досліджень повернули на ринок). Найчастіше в клінічній практиці застосовують антагоністи дофамінового D2-рецептора, такі як метоклопрамід, домперидон та ітоприд.

Метоклопрамід був розроблений ще в 1964 році, він діє шляхом пригнічення дофамінових D2-рецепторів і серотонінових рецепторів 5-HT₃ у мозку, а також блокування D2-рецепторів і мускаринових рецепторів у кишечнику. Він також діє як агоніст периферичних рецепторів серотоніну 5-HT₄ [5, 8]. Метоклопрамід є ефективним протиблювотним засобом центральної та периферичної дії та слабким прокінетиком у кишечнику, який найчастіше застосовують при гастропарезі будь-якого генезу [14, 17, 19]. Загалом він виявляється кращим, ніж плацебо, у зменшенні нудоти й деяких гастропаретичних симптомів, але його ефекти не завжди відповідають поданим у клінічних випробуваннях. Його ефективність, здається, порівнянна з домперидоном і цизапридом; однак, на відміну від домперидону, він може викликати екстрапірамідні побічні ефекти, що обмежує його широке використання й вимагає обережності [8, 14, 17, 19].

Домперидон був уперше синтезований у 1974 році, він є бензимидазоловою сполукою та антагоністом периферичних D2-рецепторів, що взаємодіють з холінергічною системою та опосередковують переважний інгібуючий ефект дофаміну на гладку мускулатуру [18]. На відміну від метоклопраміду він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а отже, активність і побічні ефекти мають місце переважно поза центральною нервовою системою (ЦНС) [26]. Домперидон широко використовується в усьому світі протягом останніх 25 років для лікування гастропарезу і ФД, які є найвідомішими показаннями до його застосування. На жаль, домперидон був пов'язаний з потенційними побічними ефектами з боку серця, включно з подовженням інтервалу QTc, тахікардією за типом *torsade de pointes*, серйозною шлуночковою аритмією та раптовою серцевою смертю [18–20, 26]. Через ці ризики його використання було суворо обмежено в багатьох країнах і він ніколи не був зареєстрований у США, хоча у великій кількості нелегально надходить у цю країну з Мексики й Канади. Більш високі рівні домперидону в крові пов'язані з підвищеним ризиком цих серцевих подій. Однак останні зміни, внесені Європейською медичною агенцією (ЄМА), дозволили домперидону повернутися на ринок із чіткими попередженнями. Метааналіз виявив, що домперидон у стандартних добових дозах (≤ 30 мг/день) не підвищує ризик серцево-судинних подій порівняно з вищими дозами і пов'язаний з меншим серцево-судинним ризиком порівняно з метоклопрамідом [8]. Отже, домперидон розглядається як ефек-

тивний прокінетичний препарат при функціональній диспепсії та діабетичному гастропарезі. Незважаючи на те, що він має подібний до метоклопраміду терапевтичний профіль, на відміну від метоклопраміду домперидон не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому не має негативного впливу на ЦНС, включно з екстрапірамідними побічними ефектами. Його серцево-судинні ускладнення, можливо, були переоцінені в попередніх дослідженнях, і нижчі дози (30 мг/день або менше), імовірно, мають ще менший потенціал щодо серцево-судинних побічних ефектів. Однак слід бути обережними при розгляді призначення домперидону пацієнтам, старшим за 60 років, особливо тим, хто має фактори ризику серцево-судинних захворювань, і тим, хто приймає інші ліки, які потенційно можуть призвести до подовження інтервалу QT [4, 8].

Ітоприд (в Україні більш відомий як Мотоприд) — це пероральний активний прокінетичний засіб, інгібітор ацетилхолінестерази й антагоніст дофамінового D2-рецептора, розроблений японською компанією Hokuriku Seiyaker Co. Ltd наприкінці 1980-х років з метою використання для лікування диспептичних симптомів. Ітоприду гідрохлорид широко застосовується в гастроентерології починаючи з 1995 року [4]. На відміну від інших прокінетичних засобів ітоприд має подвійний механізм прокінетичної дії: посилює моторику ШКТ за рахунок антагонізму з дофаміновими D2-рецепторами та інгібує ацетилхолінестеразу [5]. Ітоприд активує вивільнення ацетилхоліну й пригнічує його руйнацію, має протиблювотний ефект за рахунок взаємодії з D2-рецепторами, що знаходяться в тригерній зоні, викликає дозозалежне пригнічення блювання, спричиненого апоморфіном. Також ітоприд активує пропульсивну моторику шлунка за рахунок антагонізму з D2-рецепторами і дозозалежного інгібування активності ацетилхолінестерази, чинить специфічну дію на верхні відділи ШКТ, прискорюючи транзит по шлунку, покращує його випорожнення, не впливаючи на сироваткові концентрації гастрину [4, 5]. Слід сказати, що ітоприд найбільш широко використовується в країнах Південно-Східної Азії, Китаї та Японії, де він розглядається як основний прокінетик для лікування ФД і гастропарезу, хоча його також застосовують для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), зокрема ларингофарингеальної рефлюксу [6, 7, 23].

Найбільший досвід застосування цього прокінетика мають японські науковці, які довели ефективність курсового застосування ітоприду для лікування симптомів диспепсії в середньому у 80 % випадків [10]. На початку нинішнього століття в Індії було проведено низку досліджень, які показали, що прийом ітоприду гідрохлориду призводить до полегшення або повного зникнення симптомів у 73–100 % пацієнтів з ФД. Побічні ефекти при лікуванні препаратом виникали рідко і перебігали в легкій чи помірній формі. У дослідженнях не було відзначено клінічно значущих змін на електрокардіограмі, насамперед збільшення інтервалу QT [5]. Велике контрольоване дослідження ENGIP II було проведено з метою оцінки ефективності й безпеки застосування ітоприду при лікуванні ФД [24]. На третій день застосу-

вання цього препарату в пацієнтів спостерігалось значне зменшення болю у верхній частині живота, частоти нападів печії, шлунково-стравохідної відрижки, нудоти, метеоризму й відчуття швидкого насичення після їди; на шостий день прийому цього препарату спостерігалось суттєве полегшення таких симптомів, як відрижка та анорексія, а на дев'ятий день — зменшення частоти випадків виникнення блювання.

У Європі одним з перших досліджень ітоприду гідрохлориду стало відкрите клінічне дослідження в Словаччині, у якому брав участь 91 пацієнт протягом 84 днів [15]. Результати дослідження продемонстрували значне зниження частоти основних гастроентерологічних симптомів: почуття переповнення (з 71 до 55 %), епігастрального болю (з 91 до 49 %), нудоти (з 51 до 6 %), блювання (з 13 до 2 %), зниження апетиту (з 55 до 18 %), відходження газів (з 72 до 39 %). У велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази ІІb з вивчення ефективності застосування ітоприду гідрохлориду при ФД, проведене в Австралії, було включено 554 пацієнтів, характер скарг яких відповідав ФД за Римськими критеріями І. Пацієнти були розподілені на групи, які отримували амбулаторно протягом 8 тижнів ітоприду гідрохлорид у різних дозах (50, 100 і 200 мг) 3 рази на день або плацебо [11]. Через 8 тижнів терапії клінічні симптоми диспепсії повністю зникли або значно зменшилися в 57, 59 і 64 % хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид (у дозах 50, 100 і 200 мг відповідно), і в 41 % пацієнтів, які отримували плацебо. Дози 100 і 200 мг найбільше покращили симптоми ($P < 0,05$). Ще в одному дослідженні ітоприд також привів до більш високого рівня відповіді на біль у животі та симптоми повноти в пацієнтів з ФД порівняно з плацебо (73 проти 63 %, $P = 0,04$). Жоден пацієнт, який отримував ітоприд, не повідомляв про побічні ефекти [23]. У дослідженні також не було виявлено впливу ітоприду гідрохлориду на тривалість інтервалу QT. При застосування препарату у звичайній терапевтичній дозі (150 мг на добу) не було відзначено змін рівня пролактину в крові. При використанні високих доз було відзначено незначне підвищення рівня пролактину, що не супроводжувалося розвитком клінічних симптомів.

Протягом останніх двадцяти років було проведено декілька досліджень ітоприду гідрохлориду в Китаї, що підтвердили його ефективність. Так, результати великого проспективного мультицентрового дослідження, проведеного у 2010 р., у якому брало участь 585 пацієнтів, свідчать про високу клінічну ефективність даного препарату у хворих на ФД (на рівні 75 %), а також про його добру переносимість [12]. Ітоприду гідрохлорид ефективно стимулював скорочувальну здатність шлунка, прискорював його випорожнення, усуваючи антродуоденальну дискоординацію, тобто нормалізував тонус і координацію моторики ШКТ. У проспективне багатоцентрове постмаркетингове обсерваційне випробування, проведене в поліклініках по всьому Китаї, було включено 587 пацієнтів із симптомами функціональної диспепсії віком ≥ 18 років [22]. Пацієнтам призначали ітоприду гідрохлорид 50 мг 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів. Середнє стандартне відхилення різниці в

загальній шкалі симптомів до і після 4-тижневого періоду лікування становило ($5,62 \pm 3,27$), що відповідає зниженню на ($69,2 \pm 26,5$) % інтенсивності симптоматики порівняно з вихідною ($P < 0,001$). У дослідженні зазначено, що ефективність ітоприду гідрохлориду в пацієнтів з ФД збільшується пропорційно тривалості терапії, а частка відповіді на терапію (понад 50 % за шкалою симптомів) становила в дослідженні 35,5; 56,5; 68,6 і 75,2 % через 1, 2, 3 і 4 тижні лікування відповідно. Лише в 9 пацієнтів (1,5 %) були відзначені несприятливі події: у 4 пацієнтів вони, імовірно, були пов'язані з досліджуваним препаратом, у 3 — можливо, були пов'язані з досліджуваним препаратом і у 2 — не пов'язані з прийомом препарату. Побічних реакцій, які б стали підставою для припинення терапії, виявлено не було.

Про високу ефективність ітоприду в купіруванні симптомів ФД свідчить і метааналіз 9 клінічних досліджень із загальним числом пацієнтів 2620, з яких 1372 отримували ітоприд [26]. Частота побічних ефектів у дослідженні була однаковою з групою, яка отримувала плацебо. За результатами 9 клінічних досліджень, у яких брали участь близько 3000 осіб з ознаками функціональної диспепсії та 1248 хворих, які отримували плацебо чи інші прокінетичні лікарські засоби, доведено вірогідну ефективність ітоприду гідрохлориду для корекції гастроінтестинальних проявів і лікування розладів моторно-евакуаторної функції шлунка. У доступних клінічних випробуваннях було показано, що ітоприд добре переноситься, і не повідомлялося про серйозні побічні реакції. Серед 572 пацієнтів частота побічних реакцій на ліки становила 2,4 % із загальом 19 побічних реакцій у 14 пацієнтів. У порядку частоти побічні реакції включали діарею — в чотирьох випадках (0,7 %), головний біль — у двох випадках (0,3 %) і біль у животі — у двох випадках (0,3 %). Що стосується лабораторних аномалій, які спостерігалися в дослідженнях, то лейкоцитопенія виникла в чотирьох випадках (0,7 %), підвищення рівня пролактину — у двох випадках (0,3 %). Також великомасштабне плацебо-контрольоване дослідження ($n = 554$) з вивчення побічних ефектів, зокрема ризику гіперпролактинемії в разі щоденного використання ітоприду гідрохлориду в дозуванні 50–200 мг тричі на добу впродовж восьми тижнів, провели австралійські вчені. Результати підтвердили відсутність цього небажаного явища [7, 9, 10]. Отже, ітоприд є прокінетичним засобом зі сприятливим профілем безпеки в доступних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів [2]. Від інших препаратів, що стимулюють рухову функцію шлунка, ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється поєднанням подвійного механізму прокінетичної дії та відсутністю серйозних побічних ефектів, характерних для інших препаратів: метоклопраміду (екстрапірамідні ефекти, гіперпролактинемія) і цизаприду (подовження інтервалу QT).

Однією з найбільш актуальних проблем для медичної практики є гастропарез, зокрема діабетичний, що розвивається на тлі генералізованої діабетичної полінейропатії, коли в процес залучається нервовий апарат стінки шлунка. У низці досліджень було зазначено, що в пацієнтів з діабетичним гастропарезом ітоприду гідрохлорид ефективно стимулює скорочувальну здатність

шлунка, прискорює його спорожнення, усуває дискоординацію антрального відділу шлунка й дванадцятипалої кишки [14, 17, 19, 25]. У відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 743 пацієнтів з діабетичним гастропарезом продемонстровано значне поліпшення симптоматики на тлі комбінованої терапії ітоприду гідрохлоридом і пантопразолом протягом 3 тижнів [19]. У проспективному дослідженні ітоприду гідрохлориду для корекції післяопераційного гастропарезу після лапароскопічної холецистектомії було відзначено відновлення моторики шлунка. Автори рекомендують призначення ітоприду гідрохлориду в передопераційний період до проведення лапароскопічної холецистектомії з метою профілактики в пацієнтів вторинного гастропарезу [3].

Застосування прокінетиків при ГЕРХ обумовлене головним механізмом розвитку захворювання: з їх допомогою вдається зменшити або усунути регургітацію вмісту шлунка в стравохід і цим знизити частоту рецидивів захворювання. Спільне застосування прокінетиків та антисекреторних препаратів, насамперед інгібіторів протонної помпи (ІПП), здатне підвищувати ефективність патогенетичної терапії ГЕРХ [5]. Ітоприду гідрохлорид інгібує минуше розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, що є одним з найважливіших патофізіологічних маркерів патологічного механізму регургітації. Дослідження ENGIP I було проведено з метою оцінки ефективності й безпеки застосування ітоприду при лікуванні пацієнтів з гастроєзофагеальним рефлюксом [13]. На третій день проведення лікування із застосуванням ітоприду в пацієнтів спостерігалось значне зменшення частоти виникнення печії і ступеня її вираженості, а також частоти виникнення кислоти відрижки. За результатами дослідження ENGIP I було зроблено висновок, що ітоприд добре переноситься людським організмом і є достатньо ефективним препаратом для лікування гастроєзофагеального рефлюксу. Клінічна ефективність ітоприду щодо симптомів рефлюкс-езофагіту в поєднанні з хронічним гастритом відзначена в дослідженнях, проведених у Японії. Ітоприду гідрохлорид ефективно знижував частоту і вираженість патологічних кислих рефлюксів у хворих на ГЕРХ та інших симптомів ГЕРХ навіть при монотерапії [13]. У пацієнтів з рефлюкс-езофагітом у поєднанні з хронічним гастритом була продемонстрована можливість тривалого застосування ітоприду (протягом 7 тижнів) без розвитку жодних значних побічних ефектів [5]. У рамках ще одного відкритого дослідження, проведеного японськими вченими, ітоприду гідрохлорид призначали пацієнтам з ГЕРХ і рефлюкс-езофагітом I–III ступеня за класифікацією Savary-Miller. Добова доза становила 150 або 300 мг протягом 30 діб. Прийом ітоприду по 300 мг дав можливість досягти рівня внутрішньошлункового $\text{pH} < 4$ і нормалізувати показники шкали DeMeester швидше, ніж у разі використання по 150 мг на добу. У проспективному південнокорейському рандомізованому відкритому дослідженні тривалістю 12 тижнів було показано значне полегшення симптомів у пацієнтів з фаринголарингеальним рефлюксом при додаванні ітоприду гідрохлориду до терапії ІПП (лансопразол) [27]. У відкритому клінічному дослідженні

ефективності ітоприду гідрохлориду в Словаччині також було відзначено значне зниження частоти основних симптомів ГЕРХ: печії (зі 100 до 69 %), регургітації (з 31 до 0 %), відрижки (з 81 до 19 %). Ефективність ітоприду гідрохлориду в пацієнтів з ГЕРХ відзначено і в інших міжнародних дослідженнях [5].

Останнім часом ітоприду гідрохлорид почали використовувати при лікуванні пацієнтів з порушенням рухової функції кишечника. На сьогодні отримані експериментальні дані про стимулюючий вплив ітоприду на моторику кишечника [16, 21]. За результатами експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo*, ітоприду гідрохлорид, на відміну від інших прокінетиків, стимулював як перистальтику, так і сегментарну активність кишечника шляхом підвищення тиску в товстій кишці, тоді як мозаприд прискорював сегментарну, але зменшував перистальтичну активність. Якщо мозаприд стимулював контрактильну активність тільки в антральному відділі шлунка та здухвинній ділянці, то ітоприду гідрохлорид — від шлунка до товстої кишки, що дозволяє використовувати його для лікування функціонального запору [16]. Під час низки досліджень зазначено, що препарат не лише прискорює випорожнення шлунка, але й зменшує час транзиту харчових мас по тонкій кишці [21]. Відзначено зниження вираженості й інтенсивності кишкових симптомів при використанні ітоприду гідрохлориду при підготовці пацієнтів до колоноскопії [5].

Ще одним перспективним напрямком використання ітоприду гідрохлориду завдяки його подвійному механізму прокінетичної дії може стати корекція порушень моторики при лікуванні пацієнтів з гіпомоторною дисфункцією жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. У клінічній практиці ефективність антагоністів дофамінових D2-рецепторів (метоклопрамід, домперидон) недостатня, оскільки дофамін не належить до пріоритетних регуляторів функцій жовчного міхура і жовчовивідних шляхів [4, 5].

У низці досліджень ітоприду гідрохлорид продемонстрував велику клінічну ефективність порівняно з іншими прокінетиками. Так, при прямому порівнянні з метоклопрамідом ітоприду гідрохлорид продемонстрував купірування симптомів ФД у 100 % [15]. Японськими вченими було проведено подвійне сліпе порівняльне дослідження ефективності застосування цизаприду та ітоприду гідрохлориду у хворих на хронічний гастрит із симптомами диспепсії [10]. Протягом 2 тижнів 111 хворих отримували ітоприду гідрохлорид у дозі 150 мг на добу і 114 пацієнтів — цизаприд у дозі 7,5 мг на добу. Ефективність цизаприду становила 71,9 %, а клінічне поліпшення без розвитку побічних ефектів спостерігали в 79,3 % хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид. Результати чотирифазного рандомізованого подвійного сліпого проспективного дослідження з порівняння ефективності й безпеки застосування ітоприду гідрохлориду та цитрату мозаприду при лікуванні функціональної диспепсії свідчать про більшу ефективність і безпеку ітоприду гідрохлориду [5]. У дослідженні добрі й відмінні результати дало лікування 93,3 % пацієнтів, які приймали ітоприд, і 63,3 % пацієнтів, які приймали мозаприд ($P < 0,05$), тоді як погані результати були відсутні

в пацієнтів, які приймали ітоприд, і відзначені в 10 % пацієнтів, які приймали мозаприд. У першій групі ніхто з пацієнтів не повідомив про наявність будь-яких побічних ефектів. Водночас у групі, яка приймала мозаприд, 16,7 % пацієнтів повідомили про наявність побічних ефектів. Достроково припинили лікування мозапридом через виникнення побічних ефектів 67 % пацієнтів. За оцінками лікарів, відмінна переносимість ітоприду була зафіксована в 76,7 % пацієнтів, а мозаприду — у 26,7 % пацієнтів ($P < 0,05$). Разом з тим погана переносимість ітоприду була відсутня, а в мозаприду була відзначена в 20 % пацієнтів. Дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка методом електрогастрографії в 74 пацієнтів із ФД, які отримували 8-тижневі курси різними прокінетиками (ітоприд, мозаприд, левосулпірид), продемонструвало перевагу ітоприду в купіруванні симптомів, що об'єктивно підтверджувалося електрогастрографічними характеристиками [5]. Порівняльне сліпе рандомізоване дослідження ефективності ітоприду гідрохлориду і домперидону у хворих з функціональною диспепсією показало, що позитивного результату було досягнуто у 70 % хворих, які отримували домперидон, і 81 %, які приймали ітоприд гідрохлорид ($P = 0,52$), що дало підставу авторам розглядати ітоприд гідрохлорид як препарат вибору при функціональній диспепсії [26]. Застосування ітоприду гідрохлориду протягом 2 тижнів при лікуванні пацієнтів з постгастрорезекційними розладами сприяло вірогідному купіруванню і зменшенню вираженості симптомів у середньому в 45,8 % пацієнтів, тоді як домперидон був ефективний лише у 18,8 % хворих ($p < 0,05$). Вартість лікування в разі застосування ітоприду гідрохлориду була в 1,3 раза нижче, ніж при використанні домперидону [3].

У низці наведених вище досліджень відзначені добра переносимість ітоприду гідрохлориду і відсутність виражених побічних ефектів. В одному з перших постмаркетингових досліджень за участю 3741 пацієнта і 918 лікарів (гастроентерологів, терапевтів, хірургів) 3703 пацієнти (99 %) оцінили загальну переносимість препарату як добру, відмінну або задовільну [25]. Ітоприд гідрохлорид не чинить впливу на рівень сироваткового гастрину і практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не викликає побічних ефектів у вигляді порушень діяльності ЦНС. Препарат не змінює середній рівень пролактину в крові, не має спорідненості до 5-HT₄-рецепторів, у зв'язку з чим він безпечніший за інші прокінетики за наявності в пацієнта кардіологічної патології. При використанні ітоприду гідрохлориду більш ніж у 10 млн хворих не виявлено жодного випадку подовження інтервалу QT. Ітоприд метаболізується флавіназалежною монооксигеназою, а не ензимною системою, пов'язаною з цитохромом CYP450, тобто ітоприд не чинить впливу на жодну CYP-опосередковану реакцію в мітосомах печінки. Відсутність інгібування ізоферментів системи CYP450 свідчить про мінімальну гепатотоксичну дію препарату, що дозволяє уникнути небажаної медикаментозної взаємодії і використовувати його разом з іншими лікарськими препаратами, які метаболізуються за допомогою системи CYP450, без зміни фармакологічних властивостей останніх, у тому числі

ПП [5]. Ітоприду гідрохлорид можна застосовувати разом з антисекреторними засобами, антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихолевою кислотою [7]. Фармакокінетика ітоприду гідрохлориду не змінюється при його застосуванні разом з ревапроном, представником нової групи антисекреторних препаратів — калій-конкурентних блокаторів кислоти.

Отже, наявність в арсеналі практичного лікаря такого ефективного й безпечного прокінетика, як ітоприд гідрохлорид (препарат Мотоприд від вітчизняного виробника «Київський вітамінний завод»), дозволяє проводити повноцінну патогенетичну терапію багатьох захворювань органів травлення, в основі яких лежать порушення моторики ШКТ. Ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється від інших прокінетиків групи за трьома основними параметрами: подвійним механізмом дії, відсутністю небажаних медикаментозних взаємодій і серйозних побічних ефектів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Ткач С.М. — розробка концепції та написання тексту; Дорофеев А.Е. — редагування тексту і списку літератури.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці. Сучасна гастроентерологія. 2008. № 5. С. 4–11.
2. Копча В.С. Роль сучасних прокінетиків при корекції дисфункцій травного каналу. Новости медицины и фармации. 2014. № 5. С. 22–24.
3. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами. Consilium Medicum. 2012. № 8. С. 29–31.
4. Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. Eksp Klin Gastroenterol. 2013;(4):81–7. Review. Russian. PMID: 24294789.
5. Bor S, Kalkan İ, Savarino E, Rao S, Tack J, Pasricha J, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. Neurogastroenterology & Motility. 2024;36:e14774. <https://doi.org/10.1111/nmo.14774>.
6. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(8): e14337. doi: 10.1111/NMO.14337.
7. Chiba T. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. Hepatogastroenterology. 2007;54(78):286–292.
8. Cowan A, Garg AX, McArthur E, Muanda Tsofo F, Weir MA. Cardiovascular safety of metoclopramide compared to domperidone: a population-based cohort study. J Can Assoc Gastroenterol. 2020;4(5):e110–e119. doi: 10.1093/jcag/gwaa041.
9. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(1):8–21. doi: 10.1111/apt.16072.

10. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3):304-310.
11. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354:832-840.
12. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371-7377.
13. Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210-14.
14. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653-662. doi: 10.1586/ee.10.41.
15. Lukas K et al. Klinike ucinek itopridu (Ganaton) u pacentu s horn funkcnl dyspepsil. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol.* 2002;56(4):146-52.
16. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(11):831-844. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30246-8.
17. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: results of a phase 2B randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1256-1263.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.030.
18. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2036-2045. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x.
19. Shakhatreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(8):711-721. doi: 10.1080/17474124.2019.1645594.
20. Shen Q, Khan KS, Du MC, Du WW, Ouyang YQ. Efficacy and safety of domperidone and metoclopramide in breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med.* 2021;16(7):516-529. doi: 10.1089/bfm.2020.0360.
21. Shi Q, Tan L, Liu C, et al. Comparative efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for chronic idiopathic constipation in China: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):311. doi: 10.1186/s12906-019-2741-z.
22. Sun J, Yuan YZ, 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.
23. Talley NJ, Tack J, Ptak T et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008;57:740-746.
24. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-II) study. *J Indian Med Assoc.* 2005;103(12):708-9.
25. Wise JL, Ingrosso MR, Ianaro G, Black CJ, Ford AC, Lacy BE. Response and adverse event rates with placebo in gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;21(6):1447-1461. doi: 10.1016/j.cgh.2022.09.033.
26. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):1-11. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
27. Zamani NF, Sjahid AS, Tuan Kamauzaman TH, Lee YY, Islam MA. Efficacy and safety of domperidone in combination with proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Med.* 2022;11(18):5268. doi: 10.3390/jcm11185268.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 12.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2024 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Andrii E. Dorofiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. S.M. Tkach — concept development and text writing; A.E. Dorofiev — text editing and bibliography.

S.M. Tkach¹, A.E. Dorofiev²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Comparative efficacy and safety of dopamine receptor antagonists in gastrointestinal disorders

Abstract. Prokinetics are drugs that strengthen and coordinate the contraction of gastrointestinal smooth muscles, increasing the rate of gastric emptying. They are used to treat a wide range of motility disorders such as functional dyspepsia, gastroparesis or chronic idiopathic constipation. Various classes of prokinetic agents with different mechanisms of action are available worldwide. In particular, cholinesterase inhibitors (pyridostigmine, neostigmine), muscarinic receptor agonists (bethanechol), ghrelin agonists (relamorelin), motilin agonists (erythromycin, mitemincal), 5HT₄ receptor agonists (prucalopride, tegaserod, mosapride), dopamine D₂ receptor antagonists are used in clinical practice. Dopamine D₂ receptor antagonists such as metoclopramide, domperidone, and itopride are most often used in clinical practice. Despite its

effectiveness, metoclopramide can cause extrapyramidal side effects, which limits its widespread use and requires caution. Use of domperidone, especially at doses greater than 30 mg/day, may be limited by potential cardiac side effects, including QTc prolongation, torsade de pointes, serious ventricular arrhythmia, and sudden cardiac death. In contrast to these prokinetics, itopride is an effective prokinetic agent with a favorable safety profile. Unlike other drugs that stimulate gastric motility, itopride hydrochloride is advantageous due to a combination of a dual mechanism of prokinetic action and the absence of serious side effects typical of other drugs such as extrapyramidal effects, hyperprolactinemia and adverse cardiovascular events.

Keywords: prokinetics; dopamine receptor antagonists; itopride