

Д.И. Трухан, д.м.н., профессор, И.А. Гришечкина, к.м.н., Омская государственная медицинская академия; Л.В. Тарасова, д.м.н., Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, РФ

# Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид

**Нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. Лекарственные препараты, воздействующие на моторную функцию ЖКТ и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетиков.**

Итоприда гидрохлорид был разработан японской компанией Nohkiku Seiyaker Co. Ltd., его применяют в гастроэнтерологии с 1995 г. Препарат обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ благодаря антагонизму с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами и ингибированию ацетилхолинэстеразы. Он активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение; оказывает противорвотный эффект, взаимодействуя с D<sub>2</sub>-рецепторами, находящимися в триггерной зоне; обеспечивает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином; активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D<sub>2</sub>-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы; проявляет специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение; не влияет на концентрацию гастрина в сыворотке крови.

Имеющиеся данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид как препарат первой линии в лечении нарушений двигательной функции желудка. От остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид отличается сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием выраженных побочных эффектов, характерных для метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала QT).

## Итоприда гидрохлорид при функциональной диспепсии

Результаты исследований, проведенных в конце прошлого века в Японии, свидетельствуют об эффективности итоприда гидрохлорид при функциональной диспепсии (ФД) в пределах 80-90%. В начале XXI в. в Индии проведен ряд исследований, в которых установлено, что прием итоприда гидрохлорид приводит к умеренному уменьшению выраженности или полному исчезновению симптомов у 73-100% пациентов с ФД. Побочные эффекты при лечении препаратом возникали редко и протекали в легкой или умеренно выраженной форме. В исследованиях не отмечено клинически значимых изменений на ЭКГ, прежде всего удлинения интервала QT.

В Европе одной из первых работ по оценке эффективности итоприда гидрохлорид стало открытое клиническое исследование, проведенное в Словакии (период наблюдения — 84 дня, количество участников — 91). Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение частоты основных гастроэнтерологических симптомов: чувства переполнения (с 71 до 55%), болей в эпигастриальной области (с 91 до 49%), тошноты (с 51 до 6%), рвоты (с 13 до 2%), снижения аппетита (с 55 до 18%), отхождения газов (с 72 до 39%).

В крупное рандомизированное плацебо контролируемое исследование эффективности итоприда гидрохлорид при лечении больных ФД, проведенное в Австралии, были включены 554 пациента с ФД, характер жалоб которых соответствовал Римским критериям II. Участники были распределены на группы, в которых

включенные в них больные получали амбулаторно в течение 8 нед итоприда гидрохлорид в дозах 50, 100 или 200 мг 3 р/день либо плацебо. Через 8 нед терапии клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или их выраженность значительно уменьшилась у 57, 59 и 64% больных, леченных итоприда гидрохлоридом, и у 41% пациентов, получавших плацебо. Различия с больными, принимавшими плацебо, для всех 3 групп пациентов, получавших итоприда гидрохлорид, были статистически достоверными (p<0,05). В исследовании не выявлено влияния итоприда гидрохлорид на продолжительность интервала QT. При применении препарата в обычной терапевтической дозе (150 мг/сут) не отмечено изменений уровня пролактина в крови. В случае использования высоких доз установлено незначительное повышение уровня пролактина, которое не сопровождалось появлением клинических симптомов. Об эффективности итоприда гидрохлорид при лечении больных ФД свидетельствуют также результаты ряда исследований, проведенных в РФ.

В текущем десятилетии опубликованы результаты нескольких исследований по изучению итоприда гидрохлорид в Китае. В проспективное многоцентровое постмаркетинговое обсервационное исследование, проводившееся в частных поликлиниках по всему Китаю, были включены 587 пациентов в возрасте ≥18 лет, у которых наблюдались симптомы ФД. Пациенты принимали итоприда гидрохлорид по 50 мг 3 р/день до еды в течение 4 нед. В исследовании отмечено, что эффективность итоприда гидрохлорид при лечении пациентов с ФД повышается пропорционально длительности терапии: доля ответивших на терапию (более 50% по шкалам симптомов) составила в исследовании 35,5; 56,5; 68,6 и 75,2% соответственно через 1, 2, 3 и 4 нед. Только у 9 (1,54%) пациентов отмечены неблагоприятные события: у 4 участников, вероятно, обусловленные воздействием исследуемого препарата; у 3, возможно, связанные с таковым и у 2 не зависевшие от приема препарата. Побочных реакций, которые бы послужили основанием для прекращения терапии, не выявлено.

О высокой эффективности итоприда гидрохлорид в купировании симптомов ФД свидетельствуют результаты метаанализа 9 клинических исследований с общим количеством участников 2620, из которых 1372 пациента получали итоприда гидрохлорид. Частота побочных эффектов в исследовании была одинаковой с таковой в группе больных, получавших плацебо. В ряде исследований 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. В проспективном исследовании, проведенном с целью оценить возможность использования итоприда гидрохлорид для коррекции гастропареза, возникающего после лапароскопической холецистэктомии, отмечено восстановление моторики желудка. Авторы работы рекомендуют назначать

итоприда гидрохлорид перед проведением лапароскопической холецистэктомии для профилактики вторичного гастропареза.

## Итоприда гидрохлорид при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Применение прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обусловлено главным механизмом ее развития: 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. Итоприда гидрохлорид ингибирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, являющиеся одним из важнейших патофизиологических маркеров патологической регургитации.

Исследование ENGIP-I было проведено с целью оценить эффективность и безопасность итоприда гидрохлорид при лечении пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом. На 3-й день проведения терапии с применением итоприда у пациентов наблюдалось значительное снижение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности, а также частоты возникновения желудочно-пищеводной отрыжки. На основании результатов исследования ENGIP-I был сделан вывод о том, что больные хорошо переносят итоприда гидрохлорид и он является оптимальным препаратом для лечения гастроэзофагеального рефлюкса.

Клиническая эффективность итоприда гидрохлорид в отношении симптомов рефлюкс-эзофагита, сочетающегося с хроническим гастритом, отмечена в исследованиях, проведенных в Японии. Итоприда гидрохлорид эффективно снижал частоту и выраженность патологических кислых рефлюксов и других симптомов ГЭРБ даже при монотерапии. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом в сочетании с хроническим гастритом была продемонстрирована возможность длительного (в течение 7 нед) применения препарата без развития каких-либо выраженных побочных эффектов. В открытом клиническом исследовании с использованием итоприда гидрохлорид в Словакии также было отмечено значительное снижение частоты основных симптомов ГЭРБ: изжоги (с 100 до 69%), регургитации (с 1% до 0), отрыжки (с 81 до 19%).

Итоприда гидрохлорид быстро и полностью устраняет основные симптомы ГЭРБ как при эндоскопически негативной, так и при эрозивной форме болезни. В одном из первых российских исследований изжога была полностью купирована монотерапией итоприда гидрохлоридом к концу 1-й недели у 90% больных, а эпителизация слизистой оболочки пищевода при эрозивных изменениях наступила к 25-му дню терапии у всех больных с эрозивной формой ГЭРБ. На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика вегетативного статуса и показателей

качества жизни пациентов по шкале SF-36 (Short-Form Health Survey).

Итоприда гидрохлорид является наиболее предпочтительным прокинетиком при полиморбидности и лечении ГЭРБ у пациентов пожилого возраста.

## Итоприда гидрохлорид при других гастроэнтерологических заболеваниях

В ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорид будут расширены и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника. К настоящему времени получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда гидрохлорид на моторику кишечника. Представляется перспективным применение препарата при лечении пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза. Согласно результатам исследования in vitro и in vivo, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид в отличие от других прокинетиков стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, в то время как мозаприд повышает сегментарную, но снижает перистальтическую активность. Мозаприд стимулирует контрактильную активность только в антральном отделе желудка и подвздошной области, итоприда гидрохлорид — от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора.

В ходе ряда исследований отмечено, что итоприда гидрохлорид не только ускоряет опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке. Уменьшение выраженности клинических симптомов синдрома раздраженного кишечника с запором (p<0,01) отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которых использовали итоприда гидрохлорид. В ряде исследований отмечено снижение выраженности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорид во время подготовки пациентов к колоноскопии.

Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорид благодаря двойному механизму его прокинетического действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей. В клинической практике эффективность антагонистов дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов (метоклопрамида, домперидона) недостаточна, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

## Сравнительные исследования

В ряде исследований итоприда гидрохлорид продемонстрировал высокую клиническую эффективность в сравнении с таковой других прокинетиков. Так, при прямом сравнении с метоклопрамидом с помощью итоприда гидрохлорид удалось добиться купирования симптомов ФД у 100% больных.

Японскими учеными проведено двойное слепое сравнительное исследование с целью оценить эффективность цизаприда и итоприда гидрохлорид при лечении больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии. В течение 2 нед 111 участников получали итоприда гидрохлорид в дозе 150 мг/сут и 114 пациентов —

цизаприд в дозі 7,5 мг/сут. Ефективність цизаприда склала 71,9%. Клинічне покращення без розвитку побічних ефектів відмічено у 79,3% больних, отримавших итотрида гідрохлорид.

Результати чотирьохфазного рандомізованого подвійного сліпого проспективного дослідження, проведеного з метою порівняльної оцінки ефективності та безпеки итотрида гідрохлориду та відсутності виражених побічних ефектів. В одному з перших постмаркетингових досліджень з участю 3741 пацієнта і 918 лікарів (гастроентерологів, терапевтів, хірургів) 3703 пацієнта (99%) оцінили загальну переносимість препарату як хорошу, відмінну, задовільну. Итотрида гідрохлорид не викликає впливу на рівень сировоточного гастрину і практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не викликає побічних ефектів в формі порушень діяльності ЦНС. Препарат не змінює середній рівень пролактину в крові, не має спільності з 5-HT<sub>4</sub>-рецепторами, в зв'язі з чим він безпечніший за інші прокінетики при наявності у пацієнта кардіологічної патології. При використанні итотрида гідрохлориду більше ніж у 10 млн больних не виявлено ні одного випадку подовження інтервалу QT. Уважно слід врахувати факт триггерного впливу їжі на коронарний спазм і аритмію, тому при застосуванні итотрида при вживанні ГАРБ з ішемічною хворобою серця представляється патогенетично обґрунтованим.

Итотрида метаболізується флавіназависимою монооксигеназою, а не ензимною системою, пов'язаною з цитохромом P450 (CYP), т. є. итотрида не впливає на діяльність цитохромів на одну з CYP-опосередованих реакцій в мікросомах печінки. Відсутність інгібування CYP свідчить про мінімальне гепатотоксичне дієння препарату, що дозволяє уникнути небажаного лікування препаратом, який метаболізується з допомогою системи CYP, без змін фармакологічних властивостей останніх, в т. ч. ІПП.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антисекреторними засобами, антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Відомо, що при застосуванні итотрида гідрохлориду в дозі 1,3 рази нижче, ніж при використанні домперидону.

#### Безпека

Відомо, що при застосуванні итотрида гідрохлориду в дозі 1,3 рази нижче, ніж при використанні домперидону.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

#### Висновок

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Российские медицинские вести, 2013,  
т. XVIII, № 3

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.

Итотрида гідрохлорид можна застосовувати з антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихоліевої кислотою. Фармакокінетика итотрида гідрохлориду не змінюється при спільному застосуванні з репапарозоном — представителем нової групи антисекреторних препаратів — калійконкурентних блокаторів кислоти.



#### Показання:

Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме:

- ✓ здуття живота
- ✓ відчуття швидкого перенасичення
- ✓ біль та дискомфорт у верхній частині живота
- ✓ печія
- ✓ нудота
- ✓ блювання
- ✓ анорексія

#### Форма випуску:

По 20 таблеток, вкритих плівковою у блистері; 2 або 5 блистерів у картонній коробці.

#### Характеристики:

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при функціональних розладах травного тракту. Стимулятори перистальтики. Код АТС A03F A.

#### Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності ШКТ може бути шкідливим, наприклад кровотечі з травного тракту, непрохідність або перфорація травного тракту; підвищений рівень пролактину сироватки крові.

#### Побічні реакції:

З боку травної системи; нечасто: діарея, біль в епігастральній ділянці, підвищені слиновиділення, підвищення активності пептичних ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТЛ та ЛФТ); рідко: сухість у роті, запор, жовтяниця. З боку ендокринної системи; нечасто: можливе підвищення рівня пролактину крові. З боку нервової системи; нечасто: головний біль, вразливість, роздратованість, безсоння, запаморочення, тремор. З боку системи крові та лімфатичної системи; рідко: нейтропенія, тромбоцитопенія; нечасто: лейкопенія. При появі лейкопенії рекомендується припинити лікування. З боку шкіри; рідко: алергічні реакції (шкірне висипання, почервоніння, свербіж, гіперемія шкірних покривів), анафілаксична реакція. З боку нирок та сечовивідних шляхів; рідко: підвищення рівня креатиніну крові, затримка сечовипускання у пацієнтів з гіпертрофією передміхурової залози; нечасто: підвищення рівня креатиніну в сечі. Інші: нечасто: слабкість, біль у спині або у грудях, підвищення втомлюваності; рідко: гінекомастія чи галакторея.



PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні

04655, м.Київ, вул.Богатирська, 1А, 2-й поверх. тел.: (044) 500 33 81, office@promedcs.ua / www.promedcs.ua