



Газета "Новини медицини та фармації" Гастроентерологія (397) 2011 (тематический номер)

Итомед®: рациональное лечение дискинезий желудочно-кишечного тракта

Автори: М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, заместитель директора ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», г. Днепрпетровск

Дискинезии (нарушения моторики) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто выступают ведущим патогенетическим фактором, сопровождая развитие многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний [1, 2]. Так, первичное нарушение моторики ЖКТ имеет место при различных дискинезиях пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм, кардиоспазм), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии (ФД) и дискинезии двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей и сфинктера Одди, синдроме раздраженного кишечника (СРК). Прогрессирование дискинезии любого отдела пищеварительной системы неизбежно приводит к изменению секреции, переваривания, всасывания, состояния микрофлоры (дисбиоз), активности иммунной системы и др.

Регуляция моторики ЖКТ является многоуровневой. Состояние ЦНС, общий психоэмоциональный фон человека оказывают влияние на вегетативную нервную систему, изменяя активность гладкой мускулатуры и желез слизистой оболочки пищеварительной системы. Гуморальная регуляция осуществляется как на системном уровне, так и за счет выработки разнообразных интестинальных гормонов, взаимодействующих с автономной нервной системой ЖКТ. Местная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию в гладкой мускулатуре клеток — водителей ритма. В гладких миоцитах кишечника содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-HT₄-рецепторы и др. Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют несколько медиаторов (простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др.). Такой совокупностью влияний достигается согласованность работы различных отделов ЖКТ, что превращает его в единый «пищеварительный конвейер». В то же время поражение одного отдела ЖКТ вследствие разрушений этих взаимосвязей приводит к вовлечению в процесс и других.

Поиск средств, нормализующих моторную деятельность пищеварительного тракта, постоянно привлекает внимание врачей. В настоящее время средства, воздействующие на моторную активность ЖКТ и препятствующие антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, объединены в группу прокинетики. Одним из современных препаратов этой группы является Итомед® («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чешская Республика).

Активное действующее вещество Итомеда представлено итоприда гидрохлоридом, обладающим комбинированным механизмом действия. Препарат проявляет свойства антагониста периферических D₂-допаминовых рецепторов и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование D₂-рецепторов способствует увеличению активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с повышением двигательной активности этих отделов. Одновременно препарат активизирует освобождение и обеспечивает увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, пролонгируя его влияние, что, в свою очередь, сопровождается повышением перистальтической активности тонкого и толстого кишечника. Кроме того, благодаря взаимодействию с D₂-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны Итомед® оказывает противорвотный эффект.

Итомед® быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Его относительная биодоступность составляет 60 %, что обусловлено метаболическими изменениями при первом прохождении через печень под действием флавинозависимой монооксигеназы. Пища не оказывает влияния на биодоступность препарата.

К существенным достоинствам Итомеда относят минимальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, поэтому у него отсутствуют центральные экстрапирамидные и нейроэндокринные побочные эффекты. Немаловажным является также то, что метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при сочетании с другими лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментами системы цитохрома P450.

Итомед® назначается внутрь до еды по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в день. Средняя суточная доза составляет 150 мг. Рекомендованный курс лечения 2–3 недели. У пожилых пациентов дозу снижают. Если препарат не был принят вовремя, то в дальнейшем его следует принимать через равные промежутки времени.

Итоприда гидрохлорид появился в арсенале врачей в 1995 г. На сегодняшний день накоплен достаточно большой позитивный опыт его применения при широком диапазоне заболеваний, указанных выше. Рассмотрим наиболее интересные практические результаты его применения.

Необходимость прокинетиков в лечении ГЭРБ базируется на представлении, что заболевание является результатом повреждения функциональной и структурной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера. Кислотосупрессивная терапия позволяет снизить агрессивность рефлюксата, но не устраняет первопричину болезни — нарушение двигательной функции пищеварительного тракта. В связи с этим в лечении ГЭРБ был предпринят ряд попыток использования лекарственных средств, влияющих на моторику ЖКТ [3, 4]. Однако все они оказались неудачными. Так, наиболее эффективный препарат из группы прокинетиков цизаприд ушел с фармацевтического рынка из-за аритмогенного побочного действия. Хорошо известны прокинетики метоклопрамид и домперидон — специфические антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (центральные дофаминолитики). Они ингибируют хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, уменьшают чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатические нервы оказывают влияние на тонус и моторику пищеварительного тракта. Метоклопрамид частично блокирует серотониновые (5-HT₃) рецепторы. Домперидон влияет на дофаминовые рецепторы в триггерной зоне головного мозга, но оказывает преимущественно периферическое действие.

Однако, хотя последними исследованиями подтверждено положительное влияние метоклопрамида на тонус НПС, применение препарата при ГЭРБ ограничено значительным количеством побочных эффектов, возрастающим при длительной терапии, таких как выраженные экстрапирамидные нарушения, сонливость, заторможенность и др. [5]. Что касается домперидона, было показано, что он практически не действует на зону НПС [6], поэтому ведение ГЭРБ с его помощью нецелесообразно. Сходные результаты были получены и по частичному агонисту 5-HT₄-рецепторов тегасероду [7]. Авторы публикации пришли к выводу, что тегасерод не оказывает влияния на моторику пищевода и параметры гастроэзофагеального рефлюкса. Рассматривая сложившуюся ситуацию, J. de Caestecker назвал прокинетики лекарствами, не исполнившими при ГЭРБ своих обещаний [6]. Однако исследования, проведенные с итопридом, позволяют вернуться к вопросу применения прокинетиков при ГЭРБ.

В пилотном проспективном рандомизированном открытом исследовании показано влияние итоприда на заброс желудочного содержимого у пациентов со средней степенью тяжести ГЭРБ [8]. Под наблюдением находились 26 пациентов с ГЭРБ, подтвержденной 24-часовой рН-метрией. Длительность исследования составила 30 дней. Сравнивалась эффективность итоприда в дозах 150 мг (1-я группа, 13 пациентов) в сутки и 300 мг (2-я группа, 13 пациентов) в сутки. По результатам показателей 24-часовой рН-метрии до и после лечения, оценки клинических симптомов у пациентов, получавших суточную дозировку 300 мг/сутки, было достоверно меньше время с рН в пищеводе менее 4 (в процентах и в абсолютном выражении), был ниже индекс DeMeester. Серьезных побочных эффектов по оценке биохимических показателей крови и уровня пролактина не отмечалось в обеих группах пациентов. Таким образом, терапия итопридом в суточной дозировке 300 мг эффективна в снижении патологических рефлюксов у пациентов с ГЭРБ и имеет потенциал эффективности при лечении этого заболевания.

У 30–40 % населения в странах Западной Европы и России выявляется диспепсия. Считают, что на ФД приходится большая часть случаев (60–67 %) из этого количества. ФД выявляется у каждого третьего пациента на приеме у гастроэнтеролога [9]. Эффективность итоприда у пациентов с ФД изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [10]. Сравнивалась эффективность итоприда в дозах 50 мг (1-я группа, 135 пациентов), 100 мг (2-я группа, 135 пациентов), 200 мг (3-я группа, 135 пациентов) 3 раза в сутки или плацебо (4-я группа, 142 пациента). Через 8 недель исчезновение симптомов или выраженное улучшение отметили 41 % участников в группе плацебо и 57, 59 и 64 % пациентов в группе итоприда соответственно дозам 150, 300 и 600 мг в сутки ($p < 0,05$ для всех по сравнению с контролем). Анализ конечной точки исследования — купирование симптомов боли и чувства переполнения — выявил, что пациенты, получавшие итоприд, ответили лучше, чем группа плацебо (73 % по сравнению с 63 %, $p = 0,04$). Сделан вывод, что терапия итопридом значительно улучшает симптоматику при ФД.

Хороший клинический эффект был достигнут с помощью итоприда при хроническом гастрите с рефлюкс-эзофагитом [11]. 30 пациентам с хроническим гастритом, у которых, кроме того, отмечались клинические (изжога) и эндоскопические (эзофагит стадии А–С по Лос-Анджелесской классификации) признаки ГЭРБ, назначили итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель. На фоне лечения уменьшение изжоги было отмечено у 56 % больных, чувство тяжести в эпигастрии уменьшилось у 80,0 % больных, у 66,7 % улучшился аппетит, у 100 % исчезло (уменьшилось) вздутие живота и у 66,7 % уменьшились боли в верхней половине живота, улучшение эндоскопической

картины отмечалось у 34,6 % пациентов (у больных, имевших стадии эзофагита А и В). Побочных явлений (клинических и биохимических), имеющих отношение к итоприду, выявлено не было.

Позитивное действие итоприда наблюдали в открытом проспективном исследовании при диабетическом гастропарезе у пациентов с инсулинонезависимым сахарным диабетом, с признаками диабетической нейропатии [12]. 12 пациентам с признаками диабетической полинейропатии без органических изменений в верхних отделах пищеварительной трубки (по данным ФГДС) был назначен итоприда гидрохлорид (50 мг 3 раза в день) в течение 2 недель. Частота нормальных электрогастрографических волн (3-срт) значительно увеличилась, что коррелировало со значительным увеличением эвакуации радиоконтрастных меток (SITZMARKS™) из желудка.

Возможность корректировать с помощью итоприда моторику толстого кишечника подтвердили результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования *in vitro* и *in vivo* [13]. В процессе изучения влияния итоприда гидрохлорида на моторику тонкого и толстого кишечника в сравнении с цизапридом и мозапридом на животных (морских свинках гвинейской породы, крысах и собаках) было выявлено, что итоприда гидрохлорид оказывает стимулирующее влияние на пропульсивную и сегментарную активность гладкой мускулатуры толстого кишечника, при этом цизаприд и мозаприд такого эффекта не проявили. В связи с этим сделан вывод, что применение итоприда является перспективным в лечении хронических запоров.

Ряд исследований поднимали вопросы сравнительной эффективности и безопасности итоприда. Так, рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности итоприда гидрохлорида и мозаприда цитрата при лечении ФД [14]. 30 пациентов с ФД получали итоприд (50 мг 3 раза в день), 30 пациентов — мозаприд (5 мг 3 раза в день). После 2-недельного курса лечения 17 (57 %) пациентов из группы итоприда и 9 (30 %) ($p < 0,05$) из группы мозаприда оценили терапевтический эффект как очень хороший. Количество пациентов, оценивших терапевтический эффект как плохой, было 0 и 3 ($p < 0,05$) соответственно. Врачи отметили очень хороший эффект в группе итоприда у 24 (80 %) пациентов, мозаприда — у 15 (50 %) пациентов. Ни у одного пациента, принимавшего итоприд, клинический эффект не был охарактеризован врачом как плохой, в то время как в группе мозаприда этот показатель достиг 10 %. В группе итоприда 93 % пациентов оценили общую клиническую эффективность как очень хорошую и хорошую, в группе мозаприда этот показатель составил 63 %. Нежелательных явлений в группе итоприда ни у одного пациента выявлено не было. У 5 больных (16 %), принимавших мозаприд, на фоне терапии развились нежелательные явления, двое из пациентов выбыли из исследования в связи с развившимися нежелательными явлениями (у одного — диарея; у второго — диарея, боли в животе, слабость, сухость во рту, головокружение). Общая переносимость итоприда была охарактеризована врачами как отличная у 23 пациентов (76 %), мозаприда — у 8 пациентов (26 %) ($p < 0,05$), как плохая — у 0 и 6 (20 %) пациентов соответственно. По итогам итоприд обладает лучшим профилем эффективности и безопасности по сравнению с мозапридом.

Еще в 2 работах была подтверждена безопасность итоприда [15, 16], а также превосходство по сравнению с метоклопрамидом в купировании симптомов неязвенной диспепсии [17]. Ввиду этого итоприд является препаратом выбора при лечении неязвенной диспепсии.

За период широкого клинического использования итоприд зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились диарея (0,7 % случаев), боли в животе (0,3 %), головная боль (0,3 %). Проведенные постмаркетинговые исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида [17]. Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн пациентов не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Таким образом, Итомед® выгодно отличается от других прокинетики тем, что действие препарата реализуется на всем протяжении пищеварительного канала. Итомед® обладает комбинированным механизмом действия, что позволяет повысить результативность терапии нарушений моторики ЖКТ при хорошей переносимости и высокой безопасности лечения. Имея достаточный широкий диапазон назначения, Итомед® открывает новые перспективы в лечении дискинезий ЖКТ.

Список літератури

1. Ковалева Н.А., Ковтуненко С.Б., Суханова Т.К., Пасечников В.Д. Состояние моторики пищевода у больных с хроническим кашлем // Южно-Российский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 36-39.
2. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 2. — С. 33-39.

3. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5. — С. 4-11.
 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
 5. Fink S.M., Lange R.C., McCallum R.W. Effect of metoclopramidi normal and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux patients // Dig. Dis. Sci. — 1983. — № 28. — P. 1057-1061.
 6. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — № 14. — P. 5-7.
 7. Tutuian R., Mainie I., Allan R. et al. Effects of a 5-HT(4) receptor agonist on oesophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — № 24. — P. 155-62.
 8. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of Itopride, a new prokinetic, in patients with moderate GERD: A pilot study // World Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 11(27). — P. 4210-4214.
 9. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12(17). — P. 2661-2666.
 10. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia // New England Journal of Medicine. — February 2006. — Vol. 23, Issue 354. — P. 832-840.
 11. 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. — Vol. 15. — P. 1803-1808.
 12. Masayuki N., Yasuhisa K., Toshiya O. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis // Kiso to Rinsho. — 1997. — Vol. 31. — P. 2785-2791.
 13. Saito T., Mizutani F. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306(2). — P. 787-793.
 14. Amarapurkar D.N., Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // Journal of the Indian Medical Association. — December 2004. — Vol. 102(12). — P. 735-737.
 15. Sawant P., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride Hydrochloride and Domperidone in Patients with Non-ulcer dyspepsia // The American journal of gastroenterology. Journal of The Association of Physicians of India. — August 2004. — Vol. 52. — P. 626-628.
 16. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia Sh. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia // JAMA-India. — August 2003. — Vol. 2, № 8. — P. 95-98.
 17. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // Gastroenterology Today. — 2004. — Vol. 8. — P. 1-8.
-