

Основні напрями використання ітоприду гідрохлориду в лікуванні патології шлунково-кишкового тракту



Г.В. Осьодло



О.О. Федорова

Актуальність проблеми порушень моторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за останні десятиліття значно зростає, що пов'язано з великою поширеністю в світі та в Україні цієї патології. Удосконалення фармакотерапії порушень моторики ШКТ та широке впровадження сучасних лікарських засобів у клінічну практику є на сьогодні важливим завданням внутрішньої медицини.

Як відомо, порушення моторної функції стравоходу, шлунка, кишечника, жовчного міхура і біліарних сфінктерів є основою диспепсії [4]. Пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу зі скаргами, що спостерігаються при цій патології, клініцисти розподіляють на 2 групи. До 1-ї групи належать особи з вираженими симптомами диспепсії, однак під час обстеження цих хворих не виявляються будь-які органічні або морфологічні зміни. Таким пацієнтам зазвичай встановлюють діагноз есенціальної, ідіопатичної, невиразкової або функціональної диспепсії (ФД). У пацієнтів, які належать до 2-ї групи (зі встановленою органічною патологією), симптоми диспепсії зменшуються або зникають при успішному лікуванні основного захворювання. У цьому випадку диспепсія має вторинний характер, однак провідною патогенетичною ланкою розвитку симптомів є порушення моторної функції ШКТ.

Розлади моторної функції ШКТ визначають особливості клінічної симптоматики і сприяють прогресуванню і більш тяжкому перебігу хвороби. Порушення моторики шлунка і ДПК є провідними патогенетичними факторами ФД [10, 21]. У 75% пацієнтів із ФД виявляються різноманітні порушення моторики ШКТ: уповільнення евакуаторної функції шлунка, зниження частоти та амплітуди перистальтики, порушення антродуоденальної координації, послаблення постпрандіальної моторики антрального відділу, порушення рецептивної та адаптивної релаксації шлунка, що призводить до порушення розподілення їжі в шлунку і викликає відчуття швидкого насичення їжею, порушення циклічної активності шлунка у період між процесами травлення – тахі-, брадикастрія, антральна фібриляція [18, 47].

Причинами дискомфорту, важкості у верхній половині живота можуть бути гастро- і дуоденостаз, які зумовлені послабленням моторики антрального відділу шлунка і порушенням антродуоденальної координації. Печія, відрижка, гіркота у роті, нудота, блювання нерідко є клінічними проявами гастроєзофагеального і дуоденогастрального рефлюксів. Розлади акомодатції сприяють виникненню симптому раннього насичення їжею [4].

Залежно від того, на якому етапі розвитку хвороби виникають розлади моторної функції різних відділів ШКТ, усі захворювання, перебіг яких супроводжується таким порушенням, поділяють на захворювання, при яких порушення моторної функції ШКТ виконують роль первинного патогенетичного фактора, та захворювання, при яких приєднання цих порушень відбувається вторинно на тлі тривалого перебігу основного захворювання [45].

Первинні порушення моторики тих чи інших відділів травного каналу спостерігаються при ГЕРХ, дискінезіях стравоходу (дифузній і сегментарній езофагоспазм, кардіоспазм), дискінезіях жовчовивідних шляхів, функціональних гастроінтестинальних розладах, у тому числі при ФД, первинному (ідіопатичному) гастропарезі, синдромі подразненого кишечника (СПК), функціональних закрепах. Вторинні порушення моторної функції ШКТ можуть виникати у пацієнтів із ЦД (діабетичний гастропарез та синдром діабетичної кишкової псевдообструкції). Такі порушення зумовлені діабетичною нейропатією (ураженням нервових закінчень у стінці шлунка та кишечника, які відповідають за нормальну перистальтику ШКТ). Послаблення моторної активності ШКТ відбувається при системній склеродермії внаслідок розростання сполучної тканини у стінці шлунка і кишечника із заміщенням нею м'язових волокон і змінами судин. Вторинні порушення моторики ШКТ спостерігається також при гіпотиреозі, дерматоміозиті, амліодозі, захворюваннях центральної нервової системи (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), після травм спинного мозку. Часто клінічні ознаки гіпомоторної функції шлунка є першими проявами гіпотиреозу [22, 28].

Препаратами вибору для лікування порушень моторної функції ШКТ є прокінетики. Це велика група фармакологічних препаратів, які на різних рівнях і за допомогою різних механізмів посилюють моторну, а саме пропульсивну активність ШКТ і запобігають антиперистальтичним скороченням непосмугованих м'язів. Прокінетична їх дія зумовлена впливом

на різні рецептори: ацетилхолінові, дофамінові, рецептори мотиліну і серотоніну. Внаслідок застосування прокінетиків підвищується тонус нижнього стравохідного сфінктера, покращуються евакуаторна функція шлунка, антродуоденальна координація, продуктивна перистальтика кишок, скоротлива здатність жовчного міхура [5, 34].

Метааналіз 14 досліджень, які включали 1053 пацієнтів із ФД, показав вірогідно вищу ефективність прокінетиків (61%) порівняно з плацебо (41%) [11, 26]. Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків представлена в таблиці.

Таблиця. Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків за G. Holtmann [25, 36]					
Характеристики	Ітоприду гідрохлорид	Домперидон	Метоклопрамід	Цизаприд*	Мозаприд**
Механізм дії	D ₂ -антагоніст + блокатор АЦХ	D ₂ -антагоніст	D ₂ -антагоніст + 5-HT ₃ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст
Прокінетична дія	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена
Протиблювотна дія	Помірна	Помірна	Виражена	Відсутня	Відсутня
Екстрапірамідні ефекти	Рідко	Рідко	Часто	Рідко	Рідко
Подовження інтервалу Q-T	Не викликає	Викликає	Не викликає	Викликає	Суперечливі дані***

Примітки: * у зв'язку з вираженими побічними ефектами з боку серцево-судинної системи цизаприд заборонено застосовувати в більшості країн світу, в тому числі в Україні; ** мозаприд не зареєстрований у США, країнах Західної Європи та Росії; *** у низці робіт мозаприд включено до числа лікарських засобів, які подовжують інтервал Q-T.

Серед прокінетиків виділяють препарати I генерації: метоклопрамід та домперидон. Метоклопрамід є антагоністом дофамінових D₂-рецепторів, серотонінових 5-HT₄-рецепторів, у високих дозах має здатність блокувати 5-HT₃-рецептори, що зумовлює його протиблювотну дію. Проте за рахунок високої проникності через гістогематичні бар'єри метоклопрамід часто викликає екстрапірамідні розлади (м'язовий гіпертонус, спазм м'язів обличчя, гіперкінези), спричиняє небажані прояви з боку центральної нервової системи (головний біль, сонливість, запаморочення, відчуття страху, занепокоєння, депресія), а також гормональні розлади (гіперпролактинемія, галакторея, порушення менструального циклу, гінекомастія, гіперальдостеронізм).

Домперидон є селективним блокатором периферичних D₂-рецепторів, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому не має побічних ефектів, які притаманні метоклопраміді. Проте домперидон майже не впливає на тонус нижнього стравохідного сфінктера. Найбільш суттєвими побічними діями домперидону є гіперпролактинемія і пов'язані з нею гінекомастія, галакторея та аменорея. Частота гіперпролактинемії при стандартному курсі лікування становить 1,3%. Також можливий розвиток екстрапірамідних розладів, спазмів кишечника, шкірних висипів, кропив'янки, свербіж, сухості в роті, головного болю, діареї. Крім того, домперидон має здатність блокувати калієві канали hERG (Ikr) провідної системи серця, подовжувати фазу реполяризації шлуночків і збільшувати тривалість інтервалу Q-T, що зумовлює розвиток зляканих аритмій. Зазначений ризик збільшується при одночасному прийомі препаратів, що метаболізуються в печінці, як і домперидон, за допомогою системи CYP3A4, у результаті чого підвищується концентрація домперидону в крові [28].

Ітоприду гідрохлорид є прокінетиком із комбінованим механізмом дії. Цей лікарський засіб розроблено японською компанією Nohriku Seiyaker Co. Ltd. Препарат застосовується для лікування пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями із 1995 року [24]. Ітоприду гідрохлорид є антагоністом D₂-дофамінових рецепторів і блокатором АЦХ. Блокування D₂-рецепторів сприяє збільшенню активності

аденілатциклази і рівня циклічного аденозинмонофосфату в непосмугованих м'язах стравоходу, шлунка, ДПК, унаслідок чого підвищується їхня моторна активність. Через те, що щільність D₂-рецепторів є вищою у верхніх відділах ШКТ, препарат діє більше на верхні відділи (стравохід, шлунок, ДПК) і підвищує також тонус м'язів тонкої і товстої кишок. Ітоприду гідрохлорид посилює тонус нижнього стравохідного сфінктера, в такий спосіб зменшує вірогідність виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. Засіб активує вивільнення ацетилхоліну і перешкоджає його деградації, пролонгує вплив, що супроводжується посиленням пропульсивної моторики шлунка і підвищенням перистальтичної активності тонкої і товстої кишок. Завдяки взаємодії з D₂-дофаміновими хеморецепторами тригерної зони ітоприду гідрохлорид чинить протиблювотну дію. Ітоприду гідрохлорид не впливає на рівень гастрину сироватки крові, а також на кислотність. Модуляторний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему ітоприду гідрохлориду відбувається через підвищення концентрації соматостатину, мотиліну, зниження рівня холецистокініну та адренкортикотропного гормону [29]. Препарат метаболізується флавінзалежною монооксигеназою FMOs-FMO3 і не взаємодіє із системою цитохрому P450 (з ізоферментами CYP2C19 та CYP2E1), що важливо при одночасному прийомі лікарських засобів, які конкурують за коферментну систему, і дає змогу знизити вірогідність небажаної взаємодії препаратів [23, 24].

Ітоприду гідрохлорид швидко і практично повністю всмоктується у ШКТ, його відносна біодоступність становить 60%, що спричинено метаболічними змінами при першому проходженні через печінку під дією флавінзалежної монооксигенази. На біодоступність препарату не впливає їжа. Зазначені механізми дії ітоприду гідрохлориду визначають його терапевтичне значення для лікування моторних розладів при різних захворюваннях ШКТ [25].

Ефективність ітоприду гідрохлориду в лікуванні пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ із проявами диспепсичного синдрому, зокрема ФД, має велику доказову базу [31]. Важливою перевагою ітоприду гідрохлориду порівняно з іншими прокінетиками є його високий профіль безпеки, про що було спеціально зазначено у Римських критеріях функціональних розладів IV перегляду [11, 33]. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), які проводилися в Японії, Індії, Китаї, Австралії, деяких країнах Європи, вивчалася ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД, хронічному гастриті, ГЕРХ [32, 46, 49].

Японськими дослідниками ще у 90-х роках ХХ ст. доведена ефективність ітоприду гідрохлориду при ФД у 80-90% пацієнтів. Пізніше в Індії було проведено низку досліджень, які показали, що застосування ітоприду гідрохлориду сприяє помірному полегшенню або повному зникненню симптомів у 73-100% пацієнтів із ФД. Побічні ефекти при лікуванні цим препаратом виникали рідко. У дослідженнях не було відмічено клінічно значущих змін на електрокардіограмі, насамперед збільшення інтервалу Q-T [37, 41, 51].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження щодо ефективності застосування препарату при ФД із включенням 554 пацієнтів, яке було проведено в Австралії, свідчать про те, що через 8 тиж лікування клінічні симптоми диспепсії повністю зникли або значно зменшилися у хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид. Водночас не було виявлено впливу ітоприду гідрохлориду на тривалість інтервалу Q-T, а також не було відмічено змін рівня пролактину в крові [37, 48].

Одним із перших європейських досліджень щодо вивчення оцінки ефективності ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) стало відкрите клінічне дослідження, яке було проведено в Словаччині, за участю 91 пацієнта із ФД з періодом спостереження 84 дні. Результати дослідження продемонстрували значне зниження частоти основних диспепсичних симптомів: відчуття переповнення (з 71 до 55%), болю в епігастральній ділянці (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%) [24].

У багатьох подвійних сліпих рандомізованих порівняльних дослідженнях ітоприду гідрохлорид продемонстрував високу клінічну ефективність та безпеку порівняно з цизапридом, метоклопрамідом, мозапридом і домперидоном [46]. У сліпому РКД порівнювали ефективність ітоприду гідрохлориду та метоклопраміду при лікуванні пацієнтів із ФД. Виявлено, що повна ліквідація симптомів і виражене полегшення відбулося у всіх пацієнтів, які отримували ітоприду гідрохлорид, і тільки у 53% осіб, які застосовували метоклопрамід. В іншому сліпому РКД оцінювали ефективність і переносимість ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при лікуванні пацієнтів із ФД. Повне зникнення симптомів і виражене полегшення спостерігали у 81% пацієнтів, які отримували лікування ітоприду гідрохлоридом, і у 70% хворих, які застосовували домперидон [14, 39].

У подвійному сліпому проспективному 4-фазному РКД проводили порівняльну оцінку ефективності та безпеки ітоприду гідрохлориду і цитрату мозаприду при лікуванні пацієнтів із ФД. У групі ітоприду 93% пацієнтів оцінили загальну клінічну ефективність препарату як «дуже добре» і «добре», а в групі мозаприду відповідний показник був вірогідно нижчим – 63%. За оцінкою лікарів, загальна переносимість ітоприду гідрохлориду була відмінною у 76% пацієнтів, мозаприду – у 26% осіб. У результаті дослідження доведено, що ітоприду гідрохлорид має кращий профіль ефективності та безпеки порівняно з цитратом мозаприду [44].

Метааналіз 9 РКД, до якого було включено 2620 хворих із ФД, які застосовували ітоприду гідрохлорид, та 1248 пацієнтів, які отримували плацебо або інші препарати (домперидон, цизаприд), показав, що ітоприду гідрохлорид вірогідно краще впливає на загальний стан хворих. Препарат також виявився більш ефективним порівняно з домперидоном щодо впливу на симптоми порушення моторики ШКТ (відчуття раннього насичення і дискомфорт після прийому їжі) [28, 38].

Нерідко в одного пацієнта поєднуються функціональні розлади ШКТ. Найчастіше спостерігаються поєднання ФД і СПК, ФД і дисфункції сфінктера Одді. Вітчизняними вченими Т. Д. Звягінцевою та А. І. Чернобай [9] проведено дослідження впливу ітоприду гідрохлориду на перебіг поєднаних функціональних захворювань ШКТ у 30 пацієнтів, у яких ФД поєднувалася із симптомами дисфункції сфінктера Одді за біліарним типом та СПК із закрепамі. Дослідницями було доведено, що ітоприду гідрохлорид чинить універсальну прокінетичну дію, нормалізує моторику ШКТ, має високий профіль ефективності та безпеки, не спричиняє побічних ефектів. Лікування препаратом вірогідно підвищувало якість життя пацієнтів.

Ітоприду гідрохлорид стимулює контрактильну активність ШКТ від шлунка до товстої кишки і прискорює транзит хіму, що дає можливість використовувати його для лікування пацієнтів із функціональними закрепамі [1, 9]. Ще одним перспективним напрямом є використання препарату для корекції порушень моторики жовчного міхура і жовчовивідних шляхів при їх гіпомоторній дисфункції [25, 33]. Також проведено низку досліджень, у яких була показана вища ефективність ітоприду гідрохлориду порівняно з домперидоном при ФД і GERX [19, 43].

В одному із порівняльних РКД було показано, що застосування ітоприду гідрохлориду протягом 2 тиж у пацієнтів із постгастрорезекційними розладами сприяло вірогідному зменшенню скарг у 45,8% пацієнтів, водночас як домперидон був ефективним тільки у 18,8% хворих ($p < 0,05$) [14].

При застосуванні у комплексному лікуванні ітоприду гідрохлориду в пацієнтів із GERX поєднано із СПК та закрепамі спостерігалася зменшення частоти і вираженості клінічних симптомів. У низці досліджень було доведено, що при підготовці пацієнтів до колоноскопії відбувалося зниження вираженості та інтенсивності кишкових симптомів та спостерігалася покращення якості підготовки завдяки використанню ітоприду гідрохлориду [23].

Показано високу клінічну ефективність ітоприду гідрохлориду (Ітомеду) у складі комплексної терапії 107 пацієнтів із виразковою хворобою ДПК та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка і ДПК. Дослідниками було доведено, що застосування Ітомеду у складі комплексної терапії виразкової хвороби ДПК прискорює усунення больового і диспепсичного синдромів, сприяє рубцюванню виразки у 97,8% пацієнтів та відновленню моторної функції гастродуоденальної зони шляхом покращення координації електричної активності між шлунком і ДПК, зниження частоти моторної активності шлунка та підвищення амплітуди електричних коливань ДПК. При застосуванні Ітомеду в пацієнтів із виразковою хворобою ДПК нормалізація порожнинного тиску в шлунку і ДПК сприяє відновленню замикальної функції ворота [3].

Результати відкритого багатоцентрового дослідження за участю 743 пацієнтів із діабетичним гастропарезом продемонстрували значне поліпшення симптоматики на тлі комплексної терапії ітоприду гідрохлоридом та пантопразолом упродовж 3 тиж [23, 50].

Опубліковані дані вітчизняних дослідників, які свідчать про ефективність застосування препарату у хворих на ЦД 2 типу з ознаками діабетичного гастропарезу. Застосування ітоприду гідрохлориду в дозі 50 мг 3 рази на добу протягом 6 тиж на тлі пероральної цукрознижувальної терапії сприяло нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка та досягненню кращої компенсації вуглеводного обміну (як прандіального,

так і постпрандіального рівнів глікемії) [13]. У відкритому порівняльному паралельному проспективному рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тиж за участю 34 дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу та порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка було встановлено, що лікування ітоприду гідрохлоридом у сумарній добовій дозі 150 мг дало можливість прискорити швидкість евакуації їжі до ДПК у 71% випадків (за результатами дихального тесту). Таке лікування у цієї категорії пацієнтів супроводжувалося покращенням клінічної симптоматики [2].

Ітоприду гідрохлорид призначають дорослим по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу до їди. Препарат приймають не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. Рекомендована добова доза становить 150 мг. Середня тривалість курсу лікування – 2-4 тиж.

За період широкого клінічного використання ітоприду гідрохлорид показав хорошу переносимість і відсутність побічних ефектів у більшості випадків. Препарат не впливає на тривалість інтервалу Q-T (на відміну від домперидону, мозаприду, цизаприду, тегасероду), має сприятливий профіль безпеки. У разі призначення препарату у звичайних терапевтичних дозах підвищення рівня пролактину крові спостерігається дуже рідко. Основними побічними ефектами при застосуванні ітоприду гідрохлориду виявилися тільки діарея (0,7% випадків), біль у животі (0,3%), головний біль (0,3%). Завдяки своїм фармакологічним особливостям ітоприду гідрохлорид не взаємодіє з лікарськими засобами, які метаболізуються системою цитохрому P450. Перевагами ітоприду гідрохлориду є подвійний механізм дії, висока біодоступність, відсутність кумуляції препарату [23-26, 29].

Таким чином, застосування ітоприду гідрохлориду може бути корисним для стимуляції моторики ШКТ не тільки при лікуванні функціональних гастроінтестинальних розладів (функціональна диспепсія, СПК із закрепамі, функціональний та опіодно-індукований закреп, гіпомоторна дисфункція біліарного тракту та їх поєднання), а й при вторинних порушеннях моторно-евакуаторної функції за наявності органічної патології травного тракту чи захворювань інших органів і систем (ЦД, гіпотиреоз, системна склеродермія тощо), у тому числі при коморбідних станах.

Ітоприду гідрохлорид завдяки комбінованому подвійному механізму дії, впливу на моторну функцію всього ШКТ, відсутності взаємодії з іншими лікарськими засобами та мінімальній кількості побічних ефектів має переваги над іншими прокінетиками.

Застосування у широкій терапевтичній практиці ефективного і безпечного прокінетика ітоприду гідрохлориду дає можливість проводити повноцінне патогенетичне лікування багатьох захворювань внутрішніх органів, які супроводжуються порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ.

В Україні ітоприду гідрохлорид представлений кількома компаніями, серед яких лідером призначень лікарями є препарат Ітомед® виробництва чеської компанії PRO.MED.CS Praha a.s.

Список літератури знаходиться в редакції.





ІТОМЕД®

ітоприду гідрохлорид

Фармакологічна група:
стимулятори перистальтики



ПОКАЗАННЯ¹:

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



Спосіб застосування та дози:
1 таблетка 3 рази на день

1. Інструкція до медичного застосування препарату Ітомед®, реєстраційне посвідчення UA/11446/03/01. Присвоєно чеською компанією PRO.MED.CS Praha a.s. в Україні. Поштова адреса: вул. Микофорна буд. 7/15, м. Биле, 04071, Україна, тел.: +38044 364 57 59 (факс): +38044 364 57 39. eInfo@promedcs.ua / www.promedcs.ua. Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування.

