



Якубчик Т.Г.¹, Силивончик Н.Н.²✉

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Прокинетики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубчик Т.Н. – идея, анализ литературных данных по теме статьи, редактирование текста статьи; Силивончик Н.Н. – анализ литературных данных по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 28.02.2023

Принята: 24.03.2023

Контакты: yakubchik@tut.by, silivonschik_nn@mail.ru

Резюме

Нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. Прокинетики – лекарственные средства, которые усиливают скоординированную желудочно-кишечную моторику и транзит содержимого в желудочно-кишечном тракте, в основном путем усиления и координации желудочно-кишечных мышечных сокращений. Прокинетики (их основное действие заключается в усилении сократимости желудка) включают антагонисты дофаминовых рецепторов, агонисты рецепторов мотилина, агонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина типа 4 [5-HT₄]), ингибиторы холинэстеразы и агонисты грелина. Итоприд является недавно разработанным прокинетическим средством, которое усиливает моторику желудка за счет как антидофаминергического, так и антиацетилхолинэстеразного действия.

Ключевые слова: опорожнение желудка, гастропарез, функциональная диспепсия, прокинетики

Yakubchik T.¹, Silivontchik N.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Prokinetics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubchik T. – idea, analysis of literary data on the topic of the article, editing the text of the article; Silivontchik N. – analysis of literary data on the topic of the article, writing the text of the article.

Submitted: 28.02.2023

Accepted: 24.03.2023

Contacts: yakubchik@tut.by, silivonschik_nn@mail.ru

Abstract

Motility disorders of various regions of gastro-intestinal tract (GIT) are involved in pathogenesis of many digestive diseases. Prokinetic agents are medications that enhance

coordinated gastrointestinal motility and transit of content in the gastrointestinal tract, mainly by amplifying and coordinating the gastrointestinal muscular contractions. The prokinetics (their main effect is to enhance gastric contractility) include dopamine receptor antagonists, motilin receptor agonists, serotonin (5-hydroxytryptamine type 4 [5-HT₄]) receptor agonists, cholinesterase inhibitors, and ghrelin agonists. Itopride is a newly developed prokinetic agent, which enhances gastric motility through both antidopaminergic and anti-acetylcholinesterasic actions.

Keywords: gastric emptying, gastroparesis, functional dyspepsia, prokinetic

Прокинетики – лекарственные средства (ЛС), которые усиливают скоординированную желудочно-кишечную моторику и транзит содержимого в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), главным образом путем усиления и координации мышечного сокращения [1, 2].

Базовые сведения о прокинетических средствах

Основной возбуждающий медиатор моторики ЖКТ – ацетилхолин, который высвобождается из первичных двигательных нейронов в нервно-мышечном сплетении и опосредует сократимость мышц. Другими возбуждающими медиаторами являются тахикинины (такие как вещество Р), мотилин и грелин [2].

Таблица 1
Имеющиеся и исследуемые прокинетические ЛС [2]

Table 1
Available and investigated prokinetic medicines [2]

Лекарственные средства	Дополнительный механизм действия
Антагонисты D2-дофаминовых рецепторов	
Метоклопрамид	Агонист 5-HT ₄
Домперидон	Агонист 5-HT ₄ –агонист
Итоприд	Ингибитор ацетилхолинэстеразы
Clebopride	
Цисоприд	
Мосаприд	
Бромоприд	Агонист 5-HT ₄
Агонисты рецепторов мотилина	
Эритромицин	
Азитромицин	
Кларитромицин	
Агонисты 5-HT₄-серотониновых рецепторов	
Пруклоприд	
Velusetrag	
Felcisetrag	
Teracepod	
Cinitapride	Агонист 5-HT ₁ , антагонист 5-HT ₂

Окончание таблицы 1

Антагонисты опиоидных рецепторов (неселективные – MNTX и периферически активные – PAMORA)	
Налоксон	
Naloxegol (PAMORA)	
Антагонисты D2/3-дофаминовых рецепторов	
Trazpiroben	
Агонисты рецепторов грелина	
Relamorelin	
Антагонисты M1/2-мускариновых рецепторов	
Acotiamide	
Антагонисты NK1-рецепторов	
Aprepitant	
Tradipitant	
Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы	
Силденафил	

Прокинетики средства фармакологически и химически разнообразны: они высвобождают возбуждающие нейротрансмиттеры в нервно-мышечном соединении, не вмешиваясь в нормальные физиологические паттерны и ритмы моторики. В качестве прокинетики агентов предложен ряд ЛС – агонисты дофаминовых рецепторов (D2), агонисты рецепторов серотонина типа 4 (5-HT₄), антагонисты рецепторов серотонина типа 3 (5-HT₃), агонисты рецепторов мотилина, а также ряд других, одобренных или пока оцениваемых (табл. 1).

Часть прокинетиков давно и широко применяются в клинической практике (метоклопрамид и домперидон), другие получили применение относительно недавно (итоприд, пруклоприд, тегасерод), третьи пока оцениваются.

На сегодняшний день большинство клинически полезных прокинетики агентов действуют проксимальнее уровня высвобождения ацетилхолина – на рецепторных участках двигательных нейронов или на нейронах или ненейрональных клетках,

Таблица 2
Характеристика эффектов прокинетиков [3]
Table 2
Characteristics of the effects of prokinetics [3]

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Давление нижнего пищеводного сфинктера	+	0	++
Перистальтика пищевода	?	0	+
Гастроэзофагеальный рефлюкс	+	0	+
Эвакуация жидкой пищи из желудка	+	+	++
Эвакуация твердой пищи из желудка	+	+	++
Сократимость антрального отдела желудка	+	+	++
Опорожнение желчного пузыря	0	?	+
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++
Увеличение тонкокишечного транзита натощак	+	?	?
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

которые синапсируются с холинергическими нейронами. Рецепторные мишени ЛС различаются, так что прокинетики могут быть селективными в отношении определенных областей ЖКТ либо иметь более общие свойства [1]. Вместе с тем основной областью приложения прокинетиков является желудок. В табл. 2 представлены особенности эффектов наиболее распространенных прокинетиков, изложенные в обзоре Л.Б. Лазебника (2022) [3].

Особенности практического применения прокинетиков

В настоящее время в Республике Беларусь применяются три ЛС из числа прокинетиков, а также в отдельных случаях эритромицин. В табл. 3 представлены показания к назначению данных ЛС согласно инструкциям по медицинскому применению.

Таблица 3
Прокинетики, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 3
Prokinetics registered in the Republic of Belarus

Лекарственное средство	Показания (согласно инструкции по медицинскому применению)	Комментарии
Метоклопрамид	Таблетки Для профилактики отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией; для профилактики тошноты и рвоты, индуцируемой лучевой терапией; для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая тошноту и рвоту при острой мигрени. Метоклопрамид может применяться в комбинации с пероральными анальгетиками для улучшения их всасывания при острой мигрени Раствор для инъекций ■ Взрослым. Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. ■ Для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая тошноту и рвоту при острой мигрени. ■ Для профилактики тошноты и рвоты, индуцируемой лучевой терапией. ■ Инъекционный курс лечения должен быть максимально коротким. Пациента следует перевести на пероральный или ректальный путь введения в кратчайшие сроки. ■ Для лечения установленной послеоперационной тошноты и рвоты, в качестве препарата второй линии. Максимальный курс лечения 48 часов	Прокинетическое действие выраженное, противорвотное действие выраженное [4]. Инструкции по медицинскому применению содержат предупреждения об опасности побочных реакций и об ограничении доз и длительности применения
Домперидон	В инструкциях всех производителей ЛС, представленных в Республике Беларусь, содержится показание: облегчение симптомов тошноты и рвоты (взрослые и дети старше 12 лет). В инструкциях отдельных производителей приводится детальный перечень показаний	Прокинетическое действие выраженное, противорвотное действие умеренное [4]
Итоприда гидрохлорид	Предназначен для лечения функциональных гастроинтестинальных симптомов, функциональной диспепсии с ощущениями вздутия живота, переполненного желудка, от дискомфорта до болезненного ощущения в области эпигастрия	Прокинетическое действие выраженное, противорвотное действие умеренное [4]
Эритромицин	В инструкции по медицинскому применению данное показание не содержится	Применяется вне показаний (off-label)

Значительное внимание уделяется побочным эффектам прокинетиков и лекарственному взаимодействию, учет которых имеет большое практическое значение.

Метоклопрамид

Метоклопрамид стимулирует моторику желудка, воздействуя на несколько рецепторных систем, главная мишень – D2-дофаминовые рецепторы. Эффекты дофамина в ЖКТ включают ингибирование давления нижнего пищеводного сфинктера и гастродуоденальной моторики. Метоклопрамид приводит к усилению моторики по 4 механизмам:

- 1) ингибирование пресинаптических D2-рецепторов;
- 2) стимуляция пресинаптических возбуждающих 5-HT₄ рецепторов, что позволяет ацетилхолину высвобождаться из внутренних холинергических двигательных нейронов;
- 3) ингибирование постсинаптических D2-рецепторов;
- 4) антагонизм пресинаптического ингибирования мускариновых рецепторов, приводящего к дальнейшему увеличению высвобождения ацетилхолина.

В итоге суммирования этих рецептор-опосредованных эффектов происходит усиление холинергических реакций гладкой мускулатуры ЖКТ, что в результате приводит к:

- 1) повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера;
- 2) повышению тонуса желудка и внутрижелудочкового давления;
- 3) усилению антродуоденальной координации;
- 4) ускорению опорожнения желудка [5].

Побочные эффекты метоклопрамида связаны с обратимыми или необратимыми изменениями со стороны центральной нервной системы (ЦНС) вследствие пересечения метоклопрамидом гематоэнцефалического барьера и наблюдаются у 30% пациентов [17].

Обратимые побочные реакции обусловлены дофаминергическими эффектами на ЦНС, это главным образом сонливость, усталость, вялость, гиперпролактинемия и усиление депрессии, которые проходят после отмены препарата. Наиболее распространенными неблагоприятными побочными эффектами метоклопрамида являются экстрапирамидные (общая частота 0,2%). Экстрапирамидными являются острые дистонические реакции, такие как лицевые спазмы, кривошея, криз, тризмус, ригидность мышц живота или спазм всего тела; эти эффекты обычно обратимы. Следующие реакции возникают наиболее часто, если используются высокие дозы метоклопрамида: экстрапирамидные симптомы – острая дистония и дискинезия, синдром паркинсонизма, акатизия (даже после введения одной дозы лекарственного средства, особенно у детей и молодых лиц), сонливость, нарушения сознания, галлюцинации.

Необратимым и наиболее тревожным побочным эффектом является необратимая поздняя (тардитивная) дискинезия, которая обычно возникает при длительном лечении, при применении доз метоклопрамида выше 40 мг в день и более вероятна при парентеральном введении. При появлении первых симптомов тардитивной дискинезии введение метоклопрамида должно быть немедленно прекращено.

Метоклопрамид также может быть связан с коррекцией удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Метоклопрамид стимулирует секрецию пролактина и вызывает транзиторное повышение уровня циркулирующего альдостерона, что может сопровождаться кратковременной задержкой жидкости.

Биотрансформация и лекарственное взаимодействие. Метоклопрамид подвергается печеночному метаболизму со значительной индивидуальной вариабельностью. Согласно инструкции по медицинскому применению метоклопрамид метаболизируется в основном CYP2D6 и в меньшей степени CYP3A4 и CYP1A311. Генетические полиморфизмы в генах CYP2D6, KCNH2 и HTR4 были связаны с побочными эффектами, а именно с тардитивной дискинезией у пациентов, получавших нейролептики, тогда как полиморфизмы в генах KCNH2 и ADRA1D были связаны с клиническим ответом через модуляцию фармакокинетического ответа ЛС [1, 2]. Пероральная биодоступность колеблется от 30 до 100% [5].

Инструкции по медицинскому применению содержат ряд предупреждений о неблагоприятных эффектах совместного применения метоклопрамида с ЛС, воздействующими на ЦНС, а также о лекарственном взаимодействии на путях биотрансформации.

Метоклопрамид может усиливать проявления паркинсонизма. Усиливают эффекты взаимно метоклопрамид и средства, угнетающие ЦНС (морфин и его производные, транквилизаторы, седативные средства, антигистаминные средства, антидепрессанты, барбитураты и клонидин). Прием метоклопрамида совместно с антидепрессантами из группы блокаторов обратного захвата серотонина повышает риск возникновения серотонинового синдрома. Препарат не назначают одновременно с препаратами леводопы или стимуляторами дофаминовых рецепторов (антагонизм с метоклопрамидом). Алкоголь усиливает седативный эффект метоклопрамида.

Вследствие прокинетического действия метоклопрамида всасывание некоторых лекарственных средств может быть изменено.

Метоклопрамид является не только субстратом для CYP2D6, но и конкурентным ингибитором изоформ, участвующих в метаболизме нейролептических агентов, таких как галоперидол, тиоридазин, хлорпромазин, перфеназин, рисперидон. В результате может увеличиваться период их полувыведения и увеличивается риск экстрапирамидных симптомов. При введении в сочетании с нейролептиками (крайне редко – в виде монотерапии) метоклопрамид может провоцировать развитие злокачественного нейролептического синдрома. В этом случае введение метоклопрамида также следует немедленно прекратить и начать его лечение.

Правила применения метоклопрамида. Применение метоклопрамида врачом требует внимательного изучения инструкции по медицинскому применению с оценкой пользы и рисков побочных эффектов.

Правила применения метоклопрамида сформулированы A.S. Rao & M. Camilleri (2010) [5]. Пациенты, которым предполагается длительное назначение метоклопрамида (это касается гастропареза), до начала приема препарата должны быть проинформированы о риске побочных эффектов. Необходимо выявлять ранние проявления дискинезии, для чего следует мониторировать прием через равные промежутки времени. Дискинезия может быть необратимой, и раннее распознавание с последующим прекращением приема препарата может привести к ее разрешению. Как и при любом медикаментозном лечении, следует искать самую низкую эффективную дозу для индивидуального пациента. Разумное применение метоклопрамида следует начинать с тестовой дозы (например, 5 мг за 15 мин. до еды и перед сном), титруя препарат для выявления самой низкой эффективной дозы. Целесообразно в отдельные дни исключать прием или снижать дозу (например, 5 мг до двух основных приемов пищи в день) всякий раз, когда это клинически возможно.

Согласно сформулированным правилам применения метоклопрамида дистонические реакции могут быть обращены вспять с помощью антигистаминных ЛС (например, дифенгидрамина 25–50 мг внутривенно, вводимого в течение 2 мин.), бензодиазепинов (например, диазепама 5–10 мг внутривенно) или антихолинэргических агентов центрального действия (например, бензтропина 1–4 мг внутривенно до 6 мг/день) [17]. В целях профилактики этого осложнения продолжительность лечения метоклопрамидом не должна превышать 3 месяцев.

Домперидон

По механизму действия домперидон аналогичен метоклопрамиду, но слабее пересекает гематоэнцефалический барьер, что делает его гораздо менее опасным в отношении возникновения экстрапиримидных побочных эффектов. Однако риск домперидона связывают с удлинением интервала QT на ЭКГ, что ограничило его использование.

По мнению специалистов (A. Acosta & M.A. Camilleri, 1915; M. Camilleri & J. Atieh, 2021), при назначении домперидона пациенты должны иметь базовую ЭКГ и еще одну – на фоне его приема, так как домперидон может удлинять интервал QT [1, 2]. Домперидона следует избегать, если скорректированный интервал QT (QTc) превышает 470 мс у мужчин и 450 мс у женщин.

Согласно информации, содержащейся в инструкциях по медицинскому применению, основной путь метаболизма домперидона опосредуется CYP3A4. Одновременный прием домперидона с ЛС, значительно ингибирующими этот фермент, может вызывать повышение уровня домперидона в плазме крови: противогрибковые препараты азолового ряда – флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол; антибиотики из группы макролидов – кларитромицин, эритромицин; ингибиторы ВИЧ-протеазы – ампренавир, атазанавир, фосампренавир, ндинавир, нелфинавир, ритонавир, сахинавир; антагонисты кальция – дилтиазем, верапамил; амиодарон; апрепитант; телитромицин. Кетоконазол ингибирует CYP3A4-зависимый первичный метаболизм домперидона, в результате чего достигается приблизительно трехкратное увеличение максимальной концентрации домперидона и AUC в фазе плато. Как и метоклопрамид, домперидон ингибирует фермент CYP2D6, что следует учитывать в контексте лекарственного взаимодействия. Генетический полиморфизм предрасполагает к потенциально более высоким уровням домперидона и сердечной токсичности. Тем не менее, мнение Комитета по оценке риска фармаконадзора Европейского агентства по ЛС заключалось в том, что преимущества перевешивают риски при назначении в краткосрочной перспективе и в низких дозах для лечения тошноты или рвоты, но не для вздутия живота или изжоги [1].

Начальная доза домперидона составляет 10 мг 3 раза в день с увеличением до 20 мг 3 раза в день и перед сном. Учитывая склонность домперидона продлевать интервал QTc на ЭКГ и в редких случаях вызывать сердечные аритмии, лечение этим средством следует прекратить, если QTc превышает 470 мс у мужчин и 450 мс у женщин. В последующем ЭКГ на фоне домперидона также рекомендуется проверить на удлинение интервала QTc. Домперидон может также вызывать повышение уровня пролактина и приводить к лактации; лекарственное взаимодействие может происходить при одновременном введении ЛС, изменяющих функцию CYP2D6. Препараты, которые влияют на CYP2D6, включают противорвотные средства и антидепрессанты, которые часто совместно назначаются пациентам с гастропарезом.

Итоприд

Зарегистрирован в Республике Беларусь в 2022 г.

Согласно информации инструкции по медицинскому применению итоприд активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает весьма специфическое воздействие на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение.

В отличие от остальных ЛС, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприд характеризуется сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием выраженных побочных эффектов, характерных для метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и домперидона (удлинение интервала QT, гиперпролактинемия).

Рекомендуемая суточная доза для взрослых составляет 150 мг, т. е. по 1 таблетке 3 раза в сутки перед едой. Доза может быть уменьшена в зависимости от заболевания. Точная дозировка и продолжительность лечения зависят от клинического состояния пациента. В клинических испытаниях максимальный период применения лекарственного средства составлял 8 недель.

Основная область применения итоприда – функциональные гастродуоденальные расстройства, в первую очередь функциональная диспепсия (ПДС), о чем упоминается в Римском консенсусе IV [6]. Имеются данные о применении итоприда при других нарушениях ЖКТ.

Так, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании R.R. Rai et al. (2019) показана эффективность итоприда в устранении симптомов снижения моторики ЖКТ с улучшением качества жизни у пациентов с СД, при этом отмечено значительное улучшение гликемических показателей, что демонстрирует роль прокинетиков не только для облегчения симптомов, но и для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД со сниженной моторикой ЖКТ, что обеспечивает целостный подход к ведению этих пациентов [7].

Получены данные о пользе итоприда при ГЭРБ: ингибирование вызванных пищей преходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера [8], уменьшение патологического рефлюкса у пациентов с ГЭРБ [9], повышение эффективности коррекции оториноларингологических симптомов при ГЭРБ добавлением к стандартной терапии ИПП прокинетических агентов – итоприда [10]. Добавление итоприда приводило к снижению необходимости использования слабительного у пациентов с опиоид-индуцированным запором, что является ценным при этом часто рефрактерном состоянии [11]. У критически больных пациентов, получающих энтеральное питание, итоприд был эффективен и хорошо переносился по сравнению с метоклопрамидом [12].

Итоприд метаболизируется флавиномоноксигеназой (FMO3). Взаимодействие на уровне цитохрома P450 не предполагается. По данным фармакокинетических исследований *in vivo*, итоприд не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на CYP2C19 и CYP2E1. Применение итоприда не оказывает влияния на активность уридиндифосфатглюкоронил-трансферазы.

Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других ЛС, которые назначают внутрь. Особую осторожность следует соблюдать при применении ЛС с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или с кишечнорастворимой оболочкой.

Эритромицин

Эритромицин, макролидный антибиотик, является агонистом мотилина, который усиливает опорожнение желудка, увеличивает антральные сокращения и антродуоденальную координацию. Эритромицин индуцирует фазовые сокращения в антральном отделе путем активации холинергической активности и способствует пилорической релаксации посредством действия на ингибирующие нервы. Высокие дозы эритромицина (например, 2–3 мг/кг внутривенно) стимулируют активность мигрирующего моторного комплекса, тогда как менее высокие дозы (например, 1 мг/кг внутривенно) активируют фазовые сокращения желудка и моторику тонкой кишки согласно порядку питания [13].

Побочные эффекты эритромицина включают боль в животе, тошноту и диарею. Эритромицин также может индуцировать лекарственное взаимодействие с агентами, которые изменяют или метаболизируются CYP3A4, и их следует осторожно использовать в сочетании с дилтиаземом или верапамилом из-за повышенного риска внезапной сердечной смерти.

В клинической практике используется off-label при гастропарезе [13]. Госпитализированных пациентов можно лечить внутривенным введением эритромицина в дозировке 3 мг/кг каждые 8 ч. Для амбулаторных пациентов могут быть предложены пероральные дозы от 50 до 100 мг 4 раза в день за 30–45 мин. до каждого из 3 основных приемов пищи и перед сном. Длительное применение эритромицина ограничено из-за возникновения бактериальной резистентности, тахифилаксии, антибиотик-ассоциированной диареи и инфекции *Clostridioides difficile*. Проблемы с взаимодействием цитохрома P450 также могут ограничивать его использование и несут риск внезапной сердечной смерти.

Другие макролиды, такие как азитромицин и кларитромицин, ускоряют опорожнение желудка, однако нет рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих эти препараты с плацебо или другими ЛС, и их использование должно быть сбалансировано с потенциалом тахифилаксии, сердечного риска и устойчивости к антибиотикам. Было показано, что другой макролидный антибиотик, азитромицин, столь же эффективен, как и эритромицин, но без сердечного риска и лекарственных взаимодействий [13].

Основные сферы применения прокинетиков

Гастропарез. Гастропарез определяется как синдром установленного отсроченного опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции и наличии кардинальных симптомов, включая раннее насыщение, постпрандиальную полноту, тошноту, рвоту, вздутие живота и боль в верхней части живота [14]. Кардинальными симптомами гастропареза являются тошнота и рвота; тошнота отмечается более чем в 95% случаев и ассоциируется с тяжестью задержки опорожнения, наиболее тяжелые случаи которой сопровождаются рвотой. Наиболее общепризнанным заболеванием, связанным с гастропарезом, является СД.

Согласительные документы по проблеме гастропареза представлены American College of Gastroenterology (AGA, 2013) [15] и United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) (UEG/ESNM, 2021 г.) [14]. Факторами риска гастропареза называют множество состояний, в том числе инфекции, перенесенные хирургические вмешательства на ЖКТ, некоторые

заболевания нервной системы и соединительной ткани, прием ряда ЛС, в первую очередь опиатов и др. [13, 14, 16–18]. В руководстве AGA (2013) приводятся данные по этиологии гастропареза: СД (29%), послеоперационный (13%) и идиопатический (36%), которые составляют большинство случаев [15].

Одобрена авторами консенсуса UEG/ESNM следующая прокинетическая терапия [14]:

- антагонисты D2-дофаминовых рецепторов эффективны при гастропарезе;
- антагонисты 5-HT₃-серотониновых рецепторов эффективны при гастропарезе;
- агонисты 5-HT₄ эффективны при гастропарезе.

Антагонисты D2-дофаминовых рецепторов и 5-HT₃ рецепторов (ондансетрон, гранисетрон и трописетрон) рекомендуются в качестве симптоматического лечения первой линии, хотя нет официальных исследований, устанавливающих эффективность традиционных противорвотных средств в лечении тошноты и рвоты, связанных с гастропарезом. Кроме того, антагонисты D2-дофаминовых рецепторов плохо переносятся при хроническом использовании (>12 недель), что может привести к побочным эффектам.

Рекомендуется к применению метоклопрамид для лечения гастропареза в клинической практике [5]. Обсуждаются прокинетики других групп, однако экспертами AGA и UEG/ESNM их применение при гастропарезе не одобрено.

Гастроинтестинальная непереносимость энтерального питания. Определяется как рвота, растяжение живота, сообщение о дискомфорте, большой объем отделяемого из назогастрального зонда (200–250 мл), большой остаточный желудочный объем, диарея, сниженный пассаж газов и стула [19, 20]. Отмечается у 50% пациентов на ИВЛ в зависимости от диагноза, предшествующих заболеваний, вида вентиляции, применяемых ЛС, метаболического статуса [21]. Гастроинтестинальная интолерантность к питанию ассоциируется с нарушением моторики желудка и является фактором риска аспирации [22–24]. Прокинетики (метоклопрамид и эритромицин) используются для лечения [16, 18].

Как класс препаратов прокинетики может улучшить толерантность к желудочному питанию в некоторой степени у критически больных взрослых. Тем не менее, уверенность в доказательствах, свидетельствующих о том, что прокинетика сокращает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии или больнице, низкая. Прокинетика не приводила к значительному снижению риска зарегистрированных нежелательных явлений или смертности от всех причин среди тяжелобольных взрослых [23].

Функциональные гастродуоденальные расстройства. Авторами актуального Римского консенсуса IV (2016) прокинетики рассматриваются при ряде функциональных гастродуоденальных расстройств: функциональной диспепсии (постпрандиальный дистресс-синдром – ПДС), синдроме хронической тошноты и рвоты, синдроме циклической рвоты, каннабиноидном гиперэметическом синдроме [6]. Вопросы применения прокинетики представлены в весьма общем виде. При функциональной диспепсии (постпрандиальный дистресс-синдром) прокинетики имеют преимущества перед плацебо, уменьшая риск на 33%, и имеет NNT 6, при этом отмечается ссылка на домперидон и цисоприд.

Осторожно оценивают преимущества прокинетики при функциональной диспепсии и авторы кокрановского обзора и метанализов [15, 26].

В Римском консенсусе IV (2016) итоприд рассматривается как новый прокинетический агент, уменьшающий постпрандиальную полноту и раннее насыщение при низком количестве побочных реакций. Акотиамида представлен как новое средство с эффектами фундальной релаксации и прокинетическими свойствами.

Для лечения нарушений, тошноты и рвоты, синдрома хронической тошноты и рвоты, синдрома циклической рвоты, каннабиноидного гиперэметического синдрома в том числе рассматриваются прокинетики различных групп (антагонисты D2, антагонисты 5-HT3 и др.) [6].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество патологических кислотных рефлюксов, а также повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта [27]. Прокинетики при ГЭРБ позиционируются как дополнительное средство к ингибиторам протонной помпы (при их неэффективности) и могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ.

Рвота различного происхождения. Рвота – сложный процесс, опосредованный в ЦНС; он включает в себя висцеральный афферентный ввод от ЖКТ и других систем и органов. Это приводит к двигательным реакциям желудочной релаксации и инициации в тонкой кишке ретроградных гигантских сокращений [2, 3, 18, 26].

В качестве противорвотного средства в большинстве случаев применяется метоклопрамид. Как специфический блокатор дофаминовых (D_2) и серотониновых (5-HT3) рецепторов метоклопрамид угнетает хеморецепторы триггерной зоны ствола головного мозга, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от привратника желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Согласно инструкции по медицинскому применению начало действия отмечается через 1–3 минуты после внутривенного введения, 10–15 минут – после внутримышечного введения и проявляется противорвотным эффектом, который продолжается 12 часов.

Симптоматическое лечение тошноты и рвоты, в том числе при гастропарезе, остается эмпирическим, с использованием ЛС off-label, с назначением ЛС аналогично лечению рвоты при химиотерапии или в паллиативной помощи. Наиболее часто назначаемыми противорвотными препаратами являются фенотиазины (включая прохлорперазин и тиэтилперазин) или антигистаминные средства (включая прометазин). Прометазин может вызывать привыкание и зарезервирован в качестве спасательного агента. Антагонист рецепторов нейрокина-1 апрепитант, одобренный для лечения рвоты, вызванной химиотерапией, воздействует на рвотный центр в стволе мозга и усиливает желудочную аккомодацию без замедления опорожнения желудка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Acosta A., Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1915;44:97–111. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.008
- Camilleri M., Atieh J. New developments in prokinetic therapy for gastric motility disorders. *Front. Pharmacol.* 2021;12:711500. doi: 10.3389/fphar.2021.711500
- Lazebnik L. Itopride hydrochloride – a broad-based prokinetic: Data from meta-analyses and systematic reviews. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(42):42–46. (in Russian)
- Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride. *Med. Tribune.* 2006;11:1–15.
- Rao A.S., Camilleri M. Review article: metoclopramide tardive dyskinesia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;31:11–19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x
- Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1380–1392.
- Rai R.R., Choubal C.C., Agarwal M., Khaliq A.M., Farishta F.J., Harwani Y.P., Kumar S.Y. A prospective multicentric postmarketing observational study to characterize the patient population with reduced gastrointestinal motility among indian diabetic patients receiving itopride: The progress study. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2019;9:148–153. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_351_18
- Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., Boeckstaens V., Farré R., Gasbarrini A., Tack J. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33:99–105. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x
- Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., Shon Y.W., Kim S.W., Seo G.S., Nah Y.H., Choi M.G., Choi S.C. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World. J. Gastroenterol.* 2005;11:4210–4214. doi: 10.3748/wjg.v11.i27.4210
- Janiak M. Itopride in treatment of laryngopharyngeal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Otolaryngol. Pol.*, 2021;75:38–44. doi: 10.5604/01.3001.0015.5165
- Dzierżanowski T., Kozłowski M. Itopride increases the effectiveness of the management of opioid-induced constipation in palliative care patients: an observational non-interventional study. *Arch. Med. Sci.* 2019;18:1271–1278. doi: 10.5114/aoms.2019.85943
- Elmokadem E.M., El Borolossy R.M., Bassiouny A.M., Hanna M.G., Darweesh E.A.G., Sabri N.A. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:126. doi: 10.1186/s12876-021-01712-w
- Satta P.U., Bellini M., Morelli O., Geri F., Lai M., Bassotti I. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J. Gastroenterol.* 2020;26:2333–2348. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2333
- Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol. J.* 2021;9:287–306.
- Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37.
- Van Zanten H.A.R. Do we need new prokinetics to reduce enteral feeding intolerance during critical illness? *Critical Care.* 2016;20:294. doi: 10.1186/s13054-016-1466-3
- Zheng T., Camilleri M. Management of Gastroparesis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2021;17:515–525.
- Pasricha P.J., Grover M., Yates K.P.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology.* 2021;160(6):2006–2017.
- McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., Gervasio J.M., Sacks G.S., Roberts P.R., Compher C.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2016;40:159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
- Reintam Blaser A., Jakob S.M., Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016;2:128–141.
- Stechmiller J.K., Treloar D., Allen N. Gut dysfunction in critically ill patients: a review of the literature. *Am. J. Crit. Care.* 1997;3:204–209.
- Metheny N.A., Stewart B.J., Mills A.C. Blind insertion of feeding tubes in intensive care units: a national survey. *Am. J. Crit. Care.* 2012;5:352–60.
- Peng R., Li H., Yang L., Zeng L., Yi Q., Xu P. The efficacy and safety of prokinetics in critically ill adults receiving gastric feeding tubes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0245317. doi: 10.1371/journal.pone.0245317
- Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr. Clin. Pract.* 2010;25:16–25.
- Liang L., Yu J., Xiao L., Wang G. Comparative efficacy of various pharmacological interventions in the treatment of functional dyspepsia: A network meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* Published online 15 February 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06846-1>
- Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114:233–243. doi: 10.1038/s41395-018-0258-6
- Ren L., Chen W.X., Qian L.J., Li S., Gu M., Shi R. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:2412–2419. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2412