

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258

Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Прокинетики — это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого. В обзоре рассмотрены современные подходы к применению прокинетики в лечении моторных нарушений со стороны ЖКТ. Представлены результаты исследований различных классов лекарственных средств, обладающих прокинетическим действием и нацеленных на различные патофизиологические механизмы, включая нарушение антродуоденальной координации, проявляющиеся субъективными симптомами и объективной задержкой опорожнения желудка. Многие из описанных лекарственных средств на сегодняшний день не зарегистрированы в РФ. Используемое в настоящее время в клинической практике и зарегистрированное в РФ лекарственное средство домперидон по-прежнему сохраняет актуальность: при лечении пациентов с функциональной диспепсией, гастропарезом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуется его прием в комбинации с ингибиторами протонной помпы. Домперидон оказывает противорвотный эффект, обладает благоприятным профилем безопасности при использовании по зарегистрированным показаниям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастропарез, прокинетики, задержка опорожнения желудка, антродуоденальная координация, противорвотный эффект.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмедов В.А. Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):252–258. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258.

Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics

V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Prokinetic agents, or prokinetics, are medications that increase and coordinate muscle contractions in the gastrointestinal (GI) tract, including the coordination between various segments of the intestine, and thereby promote the transport of intraluminal content. This paper reviews the current approaches to the use of prokinetics for GI motor disorders. The author addresses the studies on various classes of drugs with prokinetic action that target different pathological mechanisms (including abnormalities of anthro-duodenal coordination manifesting with subjective symptoms and objective delay in stomach emptying). Meanwhile, to date, many of these medications are not approved in the Russian Federation. Domperidon, a drug that is currently used in routine practice and approved in Russia, still proves to be relevant. In functional dyspepsia, gastroparesis, and gastroesophageal reflux disease, this medication is recommended in combination with proton pump inhibitors. Domperidon provides an antiemetic effect and has a favorable safety profile when used for approved indications.

KEYWORDS: functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, gastroparesis, prokinetics, delay in stomach emptying, anthro-duodenal coordination, antiemetic effect.

FOR CITATION: Akhmedov V.A. Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics. Russian Medical Inquiry. 2022;6(5):252–258 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258.

ВВЕДЕНИЕ

Прокинетики — это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого [1]. Прокинетики проявляют фармакологическую активность в селективных областях ЖКТ, что определяется расположением рецепторных мишеней для их фармакологического действия.

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА

Существуют три преобладающие двигательные дисфункции, которые могут приводить к различным проявлениям или симптомам у пациентов с функциональной диспепсией: задержка опорожнения желудка, дисфункция аккомодации желудка и пилорическая дисфункция. Симптомами, связанными с задержкой опорожнения желудка, являются тошнота, рвота и вздутие в верхней части живота, при этом боль не является типичным симптомом задержки опорожнения желудка [2]. Нарушения

аккомодации желудка обычно связаны с постпрандиальным дистресс-синдромом, компонентом функциональной диспепсии. Так, среди пациентов с клиническими симптомами постпрандиального дистресс-синдрома около 25% имеют задержку опорожнения желудка, около 25% — нарушение аккомодации желудка и около 25% — сочетание этих моторных дисфункций [3].

Выявление нарушений опорожнения желудка требует точного теста. В настоящее время существуют три прямых и одно косвенное измерение аккомодации желудка. К трем прямым методам относятся: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, измерение проксимального объема желудка с помощью баростата (для чего нагнетается давление воздуха внутри податливого полиэтиленового баллона и поддерживается постоянным с помощью электронного насоса, всасывающего или нагнетающего воздух, а непрерывный мониторинг объема внутри баллона обеспечивает измерение объема желудка) [4], внутриспросветная манометрия с высоким разрешением в проксимальном отделе желудка [5]. Косвенное измерение аккомодации желудка происходит путем приема питательного напитка с постоянной скоростью его поступления до достижения максимально допустимого, этот метод позволяет оценить ощущение в желудке [6]. Применение данного метода также позволяет косвенно оценить аккомодацию желудка, если калорийность напитка составляет менее 750 ккал, поскольку существует линейная корреляция между применением данного метода и объемом аккомодации желудка, измеренным баростатом, при калорийности жидкого питания ниже 750 ккал [6]. Проводились попытки использовать двухмерную визуализацию области проксимального отдела желудка сразу после приема пищи для оценки аккомодации желудка, однако впоследствии было установлено, что эти измерения неточные по сравнению с трехмерным изображением, и поэтому метод 2D-визуализации требует дальнейшей валидации [7].

Была продемонстрирована взаимосвязь между ускорением опорожнения желудка и улучшением симптомов на фоне применения домперидона [2]. Нарушения опорожнения желудка могут быть уменьшены путем воздействия на специфические рецепторы, включая серотонинергические 5-НТ₄, а также рецепторы дофамина D_{2/3} и рецепторы нейрокина 1 (NK1) [8]. Фактически подходы к улучшению постпрандиальной аккомодации были связаны с уменьшением симптомов функциональной диспепсии, например с использованием серотонинергического агониста 5-НТ_{1A} буспилона, или с использованием акотиамида — антагониста ацетилхолинэстеразы и антагониста пресинаптических M₁ и M₂ мускариновых рецепторов [8]. Эти мускариновые рецепторы участвуют в ингибировании высвобождения ацетилхолина. Следовательно, являясь антагонистом этих рецепторов и ингибируя ацетилхолинэстеразу, акотиамид приводит к повышению локального уровня ацетилхолина, который является стимулирующим передатчиком в кишечной нервной системе и парасимпатических нервных путях [9].

Нарушения функции привратника трудно оценить неинвазивно, и на сегодняшний день доступны два подхода, требующие внутриспросветных измерений. Это антропило-дуоденальная манометрия и применение устройства Endoflip (эндоскопический функциональный зонд для визуализации просвета желудка). При проведении антропило-

дуоденальной манометрии используются близко расположенные манометрические датчики для измерения давления и определяется активность привратника по комбинации фазовых и тонических сокращений, а также по комбинации активности антрального и дуоденального фазового давления при манометрическом отслеживании [10].

Устройство Endoflip представляет собой длинный (8 или 16 см) зонд, состоящий из 16 парных электродов для импедансной планиметрии, установленных на катетере и расположенных внутри баллона, который заполнен проводящей жидкостью (баллон обычно раздувается при введении 40–50 мл жидкости); электроды возбуждения на обоих концах баллона генерируют слабый электрический ток. Электроды импеданса измеряют напряжение, по которому устройство вычисляет площади поперечного сечения согласно закону Ома (напряжение сопротивления / ток) на каждом интервале между электродами. Таким образом, измеряя давление одновременно с площадью поперечного сечения, можно рассчитать индекс растяжимости [11].

ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ — НОВЫЕ И ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ

Несколько агонистов 5-НТ₄-рецепторов «нового поколения» являются селективными для 5-НТ₄-рецепторов без риска побочных эффектов, к ним относятся пруклоприд, велусетраг, наронаприд и фелцисетраг [12] (последние три препарата в РФ не зарегистрированы). Пруклоприд одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения хронических запоров. В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 34 пациентов с моторными расстройствами верхних отделов ЖКТ (28 с идиопатическим, 6 с диабетическим гастропарезом) часть из них получали пруклоприд по 2 мг 1 р/сут, часть — плацебо в течение 4 нед. с 2-недельным отмывочным периодом. Пруклоприд был эффективен в облегчении симптомов, вызванных общим гастропарезом, по индексу кардинальных симптомов субшкалы тошноты/рвоты, сытости / сытости и вздутия живота, при этом также улучшалась общая оценка качества жизни пациентов [13]. Аналогично была показана эффективность велусетрага при лечении пациентов с диабетическим и идиопатическим гастропарезом [14]. Внутривенное введение фелцисетрага сопровождалось значительным ускорением опорожнения желудка, транзита по тонкой кишке и опорожнения толстой кишки по сравнению с использованием плацебо у пациентов с гастропарезом и ранее подтвержденной задержкой опорожнения желудка; при этом препарат хорошо переносился [15]. В рандомизированном исследовании [16] в двух параллельных группах препарат фелцисетраг (ТАК-954), вводимый пациентам на искусственной вентилиации легких и с непереносимостью энтерального питания, определяемой как остаточный объем желудка ≥ 200 мл, привел к увеличению доли пациентов с нормальным опорожнением желудка по сравнению с метоклопрамидом, назначаемым по 10 мг 4 р/сут. Велусетраг и фелцисетраг (ТАК-954) не оказывали существенного влияния на тонус коронарных сосудов по данным фармакологических исследова-

ний. Кроме того, эти препараты не оказывали негативного влияния на сердечный ритм и функцию тромбоцитов [17]. Фелцисетраг обладает высоким сродством (pK_i 9,4) к человеческим рекомбинантным 5-HT_4 -рецепторам с более чем 2000-кратной селективностью по отношению к этим рецепторам [18].

Другим потенциальным механизмом усиления нервно-мышечной функции желудка является противовоспалительный эффект, который может способствовать стимуляции блуждающего нерва. Это было продемонстрировано с помощью агониста 5-HT_4 прукалоприда, который модифицировал реакцию клеток T_2 -хелперов и уменьшал интенсивность развившейся послеоперационной кишечной непроходимости [19].

При расстройствах верхних отделов ЖКТ, связанных с повышенной чувствительностью желудка, таких как функциональная диспепсия, дофаминергический антагонист $D_{2/3}$ тразпиробен (ТАК-506) (в РФ не зарегистрирован) принимался в виде питательного напитка в течение 1 нед., что приводило к значительному увеличению объема желудка по сравнению с исходным уровнем [20]. Более того, в плацебо-контролируемом исследовании [21] назначение антагониста рецептора NK1 апрепитанта сопровождалось улучшением клинических симптомов гастропареза, включая тошноту. Данный эффект может отражать известное влияние антагонистов рецепторов NK1 на рвотный центр в стволе головного мозга, сходное с действием, связанным с уменьшением вызванной химиотерапией рвоты. Другой потенциальный механизм симптоматического эффекта может быть связан с увеличением объема желудка натощак и аккомодации без негативного влияния на опорожнение желудка, что было продемонстрировано в исследовании с участием здоровых добровольцев [22]. Как показали результаты рандомизированного контролируемого исследования [23], применение нового антагониста рецептора NK1 — традипитанта (в РФ не зарегистрирован) сопровождалось улучшением симптомов гастропареза в течение 4 нед.

Еще одним перспективным направлением улучшения моторики желудка является применение агонистов рецепторов грелина. Грелин состоит из 28 аминокислот, преимущественно локализуется в желудке, стимулирует аппетит. Введение фармакологической дозы рекомбинантного человеческого грелина повышало тонус проксимального отдела желудка за счет центральных и периферических эффектов [24], а в некоторых исследованиях он также ускорял опорожнение желудка у пациентов с гастропарезом [25]. Синтетический пентапептид, агонист рецептора грелина (RM-131), обладает в 130 раз более мощным действием, чем природный грелин [26, 27]. Агонист рецепторов грелина реламорелин увеличивает частоту дистальных антральных сокращений, не препятствуя аккомодации желудка и не изменяя насыщение после приема пищи у здоровых добровольцев, что отличает его действие от действия макролидного антибиотика эритромицина [28].

Одними из наиболее изученных препаратов с прокинетическим действием являются агонисты мотилиновых рецепторов. К ним относятся макролидные антибиотики, которые стимулируют желудочно-кишечные мотилиновые рецепторы (особенно желудочные). Эритромицин улучшает опорожнение желудка и временно улучшает симптомы, до того как происходит подавление рецептора мотилина (примерно через 4 нед. после начала терапии), что заметно по появлению тахифилаксии или снижению эффек-

тивности лечения [29]. Одна из привлекательных сторон эритромицина проявляется в том, что он стимулирует фундальные и антральные сокращения, одновременно подавляя сократительную способность привратника [30]. Текущая рекомендуемая доза для госпитализированных пациентов с гастропарезом составляет 1,5–3,0 мг/кг (внутривенная инфузия в течение 45 мин) каждые 6–8 ч, для амбулаторного лечения гастропареза рекомендуется 125 мг перорально в течение нескольких недель. Побочные эффекты, возникающие при лечении эритромицином, включают боль в животе, тошноту и диарею. Наибольшую осторожность следует проявлять при одновременном применении эритромицина с препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4 (например, дилтиазем, верапамил или домперидон), поскольку лекарственные взаимодействия могут вызвать внезапную сердечную смерть [31].

Одним из перспективных направлений прокинетической терапии является воздействие на дно желудка. Исследования показали, что применение акотиамида улучшает аккомодацию и опорожнение желудка после приема жидкой пищи [32] и улучшает симптомы у пациентов с функциональной диспепсией [33]. Применение некоторых агонистов рецепторов 5-HT_4 , таких как тегацерод (в РФ не зарегистрирован), у пациентов с функциональной диспепсией с нормальным опорожением желудка также сопровождалось усилением аккомодации желудка [34]. Это служит обоснованием для их применения при функциональной диспепсии. В исследовании с использованием одновременного измерения аккомодации желудка и опорожнения в ответ на употребление в пищу круто сваренных яиц было показано, что у некоторых пациентов нарушение опорожнения может быть результатом чрезмерной аккомодации желудка с задержкой движения твердой пищи от фундального до антрального отдела [35]. Это наблюдение предполагает, что стимуляция проксимального отдела желудка с уменьшенной аккомодацией желудка может фактически усилить опорожнение желудка у пациентов с гастропарезом.

В последние годы все чаще признается, что у пациентов, длительно принимающих опиоидные препараты, может развиваться гастропарез [36]. Опиоиды могут вызывать пилорическую дисфункцию в дополнение к угнетению моторной функции антрального отдела, что способствует задержке опорожнения желудка [37]. Поэтому важно оценить, может ли целевое воздействие на привратник или ингибирование действия опиоидов быть терапевтическим подходом к лечению задержки опорожнения желудка, частично обусловленной пилорической дисфункцией. Хотя классический фармакологический подход к лечению нарушения функции привратника при гастропарезе включает инъекции ботулинического токсина (имеется опыт, свидетельствующий о его эффективности, особенно при инъекциях в более высоких дозах) [38], но проведенное плацебо-контролируемое исследование [39] не продемонстрировало эффективности данного метода.

ДОМПЕРИДОН — ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В большинстве стран только два препарата одобрены к применению для лечения гастропареза: метоклопрамид и домперидон. Оба лекарственных средства являются антагонистами дофаминовых (D_2) рецепторов. Действие

эндогенного трасмиттера дофамина заключается в ингибировании высвобождения ацетилхолина, что сопровождается снижением моторики желудка и проксимального отдела тонкой кишки [40]. Эти ингибирующие эффекты эндогенного дофамина устраняются при назначении антагонистов D₂-рецепторов. В целом метоклопрамид и домперидон показали сходную эффективность в отношении облегчения симптомов, хотя побочные эффекты со стороны центральной нервной системы чаще наблюдались при применении метоклопрамида [41].

Важно, что домперидон оказывает противорвотный эффект. Рекомендуемая начальная доза домперидона при гастропарезе составляет 10 мг внутривенно и может быть увеличена (при необходимости) до 20 мг внутривенно перед сном. В недавно проведенном в Японии исследовании применение домперидона оказалось безопасным в I триместре беременности, не вызвав повышенного риска общих серьезных врожденных пороков развития у плода [42]. Безопасность домперидона в отношении развития тяжелых желудочковых аритмий была подтверждена в недавно проведенном исследовании [43], в котором применение препарата не увеличивало риск развития нарушений ритма и было таким же безопасным, как применение итиприда и мозаприда (в РФ не зарегистрирован). Систематический обзор 28 исследований показал уменьшение симптомов у 64%, уменьшение случаев госпитализации у 67% и ускорение опорожнения желудка у 60% пациентов с диабетическим гастропарезом, при этом риск побочных эффектов со стороны центральной нервной системы был намного ниже, чем при применении метоклопрамида, поскольку домперидон не проникает через гематоэнцефалический барьер [44]. Безопасное применение домперидона в качестве препарата, купирующего рвоту, было описано еще в 1977 г. у 27 пациентов с развившейся послеоперационной тошнотой и рвотой [45]. В клинической практике рекомендуемая доза домперидона составляет от 10 мг 3 р/сут и перед сном (последний прием) [44]. Рекомендуется избегать его применения только тем пациентам, скорректированный интервал QT_c у которых на электрокардиограмме составляет >470 мс для мужчин и >450 мс для женщин [46].

В проведенном исследовании было показано, что ночной дуоденогастральный рефлюкс желчи и pH желудка у пациентов с функциональной диспепсией значительно уменьшались после лечения домперидоном ($p=0,015$, $p=0,021$) [47]. Оценка тяжести ночных диспепсических симптомов также была значительно снижена после лечения домперидоном ($p=0,010$, $p=0,015$, $p=0,026$), что положительно коррелировало со снижением ночного рефлюкса желчи или pH желудка ($r=0,736$, $r=0,784$, $r=0,753$ или $r=0,679$, $r=0,715$, $r=0,697$, $p=0,039$, $p=0,036$, $p=0,037$ или $p=0,043$, $p=0,039$, $p=0,040$) [47]. Следовательно, при возникновении у пациентов с функциональной диспепсией ночных диспепсических симптомов, которые могут быть связаны с чрезмерным ночным дуоденогастральным рефлюксом желчи, терапия домперидоном может облегчить эти симптомы.

Аналогичный позитивный эффект был получен при включении домперидона в терапию пациентов с хроническим поверхностным гастритом. В качестве объектов исследования были отобраны 96 пациентов с хроническим поверхностным гастритом, которые были разделены

на контрольную группу ($n=48$) и тестовую группу ($n=48$) с использованием двойного слепого метода [48]. Пациенты в контрольной группе получали омепразол, в то время как пациенты в тестовой группе получали домперидон в комбинации с омепразолом. Наблюдались и анализировались клинические эффекты в обеих группах. После лечения улучшение показателей в тестовой группе, где дополнительно назначался домперидон, было выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Общая частота ответов в тестовой группе составила 97,92% (47/48), что выше, чем в контрольной группе (75,00%). После лечения эффект восстановления слизистой оболочки желудка в тестовой группе был выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$) [48]. На основании полученных результатов был сделан вывод, что домперидон в комбинации с омепразолом позволяет достичь идеального эффекта при лечении пациентов с хроническим поверхностным гастритом, что имеет большое значение для лечения и прогноза.

В настоящий момент применение домперидона (Мотилорус®) в качестве противорвотного средства сохраняет свою актуальность. В проведенном в 2019 г. исследовании [49] при опросе оказалось, что около 45% опрошенных итальянских врачей назначали прокинетики в начале лечения опиоидами. Наиболее часто назначались для этой цели прокинетики, такие как метоклопрамид и домперидон (84%), за ними следовали антагонисты 5-HT₃-рецепторов (8%), нейролептики (6%) и кортикостероиды (2%). В проведенном исследовании [50] по оценке безопасности домперидона при лечении тошноты и рвоты, связанной с инфузией дигидроэрготамина у пациентов с мигренью, было проанализировано 103 последовательные госпитализации 90 пациентов, поступивших для внутривенного введения дигидроэрготамина. Большинство пациентов были направлены на лечение хронической мигрени с аурой ($n=53$), остальные — на лечение мигрени без ауры ($n=46$). Домперидон вводился в 85 из 103 случаев и хорошо переносился в дозах до 80 мг/сут. Значительный побочный эффект в виде акатии наблюдался лишь у одного пациента. Исходная ЭКГ со скорректированным интервалом QT (QT_c) была получена у всех пациентов. Повторная ЭКГ после домперидона проведена у 21 пациента, исходные характеристики которых не отличались от группы в целом. Интервал QT_c не различался до и после введения домперидона. Таким образом, домперидон оказался безопасным при лечении тошноты, связанной с инфузией дигидроэрготамина в стационаре.

На рынке РФ зарегистрировано около 20 различных торговых наименований лекарственных средств с международным непатентованным наименованием действующего вещества «домперидон». Особого внимания заслуживают отечественные дженерики, так как обычно они имеют преимущество по цене, например препарат Мотилорус®, производимый в Самарской области. Мотилорус® выпускается в лекарственной форме диспергируемых таблеток, обладает мятым вкусом и соответствует всем необходимым требованиям по качеству.

В недавно вышедших рекомендациях по ведению пациентов с функциональной диспепсией, основанных на доказательной медицине, в качестве терапии второй линии рекомендуется применение прокинетики препаратов, в частности антагонистов дофаминовых рецепторов (уровень доказательств В) и агонистов 5-HT₄-рецепторов

(уровень доказательств В) [51]. Что касается обновленных рекомендаций по диагностике и лечению рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), то добавление прокинетики в схему лечения пациентов не позволяло достигать лучшего контроля за симптомами заболевания, однако способствовало улучшению показателей качества жизни [52]. В недавно проведенном метаанализе [53] публикаций, включающих рандомизированные контролируемые исследования по сравнению комбинированного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) плюс прокинетики с монотерапией ИПП в отношении общего улучшения симптомов ГЭРБ, проводился анализ 16 исследований с участием 1446 пациентов (719 в группе ИПП плюс прокинетики и 727 в группе монотерапии ИПП). По результатам данного исследования показано, что лечение пациентов с ГЭРБ с применением ИПП плюс прокинетики приводило к значительному уменьшению симптомов ГЭРБ независимо от типа прокинетики, рефрактерности и этнической принадлежности пациентов. Кроме того, было обнаружено, что лечение пациентов с применением ИПП плюс прокинетики в течение не менее чем 4 нед. было эффективнее по сравнению с монотерапией ИПП в отношении общего показателя улучшения симптомов, при этом нежелательные явления, наблюдаемые в ответ на лечение комбинацией ИПП плюс прокинетики, не отличались от тех, которые наблюдались при монотерапии ИПП [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проведены обширные исследования по изучению воздействия различных классов лекарств, обладающих прокинетиическим действием, нацеленных на различные патофизиологические механизмы, включая нарушение антроподоуоденальной координации, проявляющиеся субъективными симптомами и объективной задержкой опорожнения желудка. Полученные результаты открывают хорошие перспективы для разработки эффективных методов лечения функциональной диспепсии и гастропареза. Использующийся на сегодняшний день в клинической практике препарат домперидон (например, препарат Мотилорус®) по-прежнему сохраняет актуальность: при лечении пациентов с функциональной диспепсией, гастропарезом и ГЭРБ рекомендуется его прием в комбинации с ИПП. ▲

Литература / References

- Acosta A., Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):97–111. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.008.
- Sarosiek I., Van Natta M., Parkman H.P. et al. Effect of Domperidone Therapy on Gastroparesis Symptoms: Results of a Dynamic Cohort Study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e452–e464. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.063.
- Chedid V., Halawi H., Brandler J. et al. Gastric accommodation measurements by single photon emission computed tomography and two-dimensional scintigraphy in diabetic patients with upper gastrointestinal symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(6):e13581. DOI: 10.1111/nmo.13581.
- Bouras E.P., Delgado-Aros S., Camilleri M. et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. *Single photon emission computed tomography.* *Gut.* 2002;51(6):781–786. DOI: 10.1136/gut.51.6.781.
- Carbone F., Tack J., Hoffman I. The Intra-gastric Pressure Measurement: A Novel Method to Assess Gastric Accommodation in Functional Dyspepsia Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(6):918–924. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001386.
- Tack J., Caenepeel P., Piessevaux H. et al. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut.* 2003;52(9):1271–1277. DOI: 10.1136/gut.52.9.1271.
- Orthey P., Dadparvar S., Parkman H.P., Maurer A.H. Enhanced Gastric Emptying Scintigraphy to Assess Fundic Accommodation Using Intra-gastric Meal Distribution and Antral Contractility. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(2):138–143. DOI: 10.2967/jnmt.118.215566.
- Mounsey A., Barzin A., Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(2):84–88. PMID: 31939638.
- Cangemi D.J., Lacy B.E. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):509–517. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000677.
- Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870.
- Vosoughi K., Ichkhanian Y., Jacques J. et al. Role of endoscopic functional luminal imaging probe in predicting the outcome of gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6):1289–1299. DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.044.
- Tack J., Camilleri M., Chang L. et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745–767. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x.
- Carbone F., Van den Houte K., Clevers E. et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–1274. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304.
- Kuo B., Barnes C.N., Nguyen D.D. et al. Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(10):1090–1097. DOI: 10.1111/apt.16344.
- Chedid V., Brandler J., Arndt K. et al. Randomised Study: Effects of the 5-HT₄ Receptor Agonist Felcisetrag vs Placebo on Gut Transit in Patients with Gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;53(9):1010–1020. DOI: 10.1111/apt.16304.
- Chapman M.J., Jones K.L., Almansa C. et al. Blinded, Double-Dummy, Parallel-Group, Phase 2a Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Highly Selective 5-Hydroxytryptamine Type 4 Receptor Agonist in Critically Ill Patients with Enteral Feeding Intolerance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(1):115–124. DOI: 10.1002/jpen.1732.
- Beattie D.T., Armstrong S.R., Vickery R.G. et al. The Pharmacology of TD-8954, a Potent and Selective 5-HT₄ Receptor Agonist with Gastrointestinal Prokinetic Properties. *Front Pharmacol.* 2011;2:25. DOI: 10.3389/fphar.2011.00025.
- Beattie D.T., Higgins D.L., Ero M.P. et al. An In Vitro Investigation of the Cardiovascular Effects of the 5-HT₄ Receptor Selective Agonists, Velusetrag and TD-8954. *Vascul Pharmacol.* 2013;58(1–2):150–156. DOI: 10.1016/j.vph.2012.11.002.
- Stakenborg N., Labeeuw E., Gomez-Pinilla P.J. et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut.* 2019;68(8):1406–1416. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317263.

20. Kuo B., Scimia C., Dukes G. et al. Randomised Clinical Trial: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Trazpiroben (TAK-906), a Dopamine D 2/D 3 Receptor Antagonist, in Patients with Gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(3):267–280. DOI: 10.1111/apt.16451.
21. Pasricha P.J., Yates K.P., Sarosiek I. et al. Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders. *Gastroenterology.* 2018;154(1):65–76.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.033.
22. Jacob D., Busciglio I., Burton D. et al. Effects of NK1 receptors on gastric motor functions and satiation in healthy humans: results from a controlled trial with the NK1 antagonist aprepitant. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(5):G505–G510. DOI: 10.1152/ajpgi.00197.2017.
23. Carlin J.L., Lieberman V.R., Dahal A. et al. Efficacy and Safety of Trapidant in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(1):76–87.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.029.
24. Tack J., Depoortere I., Bisschops R. et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut.* 2006;55(3):327–333. DOI: 10.1136/gut.2004.060426.
25. Camilleri M., Papanthanasopoulos A., Odunsi S.T. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(6):343–352. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.72.
26. Van der Ploeg L., Laken H., Sharma S. et al. Preclinical gastrointestinal prokinetic efficacy and endocrine effects of the ghrelin mimetic RM-131. *Life Sci.* 2014;109(1):20–29. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.003.
27. Shin A., Camilleri M., Busciglio I. et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diabetes Care.* 2013;36(1):41–48. DOI: 10.2337/dcl2-1128.
28. Nelson A.D., Camilleri M., Acosta A. et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1705–1713. DOI: 10.1111/nmo.12870.
29. Thielemans L., Depoortere I., Perret J. et al. Desensitization of the human motilin receptor by motilides. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(3):1397–1405. DOI: 10.1124/jpet.104.081497.
30. Parkman H.P., Pagano A.P., Vozzelli M.A., Ryan J.P. Gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in rabbit stomach. *Am J Physiol.* 1995;269(3 Pt 1):G418–G426. DOI: 10.1152/ajpgi.1995.269.3.G418.
31. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1089–1096. DOI: 10.1056/NEJMoa040582.
32. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N. et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):540–545. e250–1. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x.
33. Matsueda K., Hongo M., Tack J. et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–828. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454.
34. Tack J., Janssen P., Bisschops R. et al. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distention in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(2):e32–e39. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01613.x.
35. Wang X.J., Burton D.D., Breen-Lyles M., Camilleri M. Gastric accommodation influences proximal gastric and total gastric emptying in concurrent measurements conducted in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):G759–G767. DOI: 10.1152/ajpgi.00008.2021.
36. Hasler W.L., Wilson L.A., Nguyen L.A. et al. Opioid Use and Potency Are Associated With Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients With Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(7):1285–1294.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.013.
37. Camilleri M., Sanders K.M. Opiates, the Pylorus, and Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2020;159(2):414–421. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.072.
38. Coleski R., Anderson M.A., Hasler W.L. Factors associated with symptom response to pyloric injection of botulinum toxin in a large series of gastroparesis patients. *Dig Dis Sci.* 2009;54(12):2634–2642. DOI: 10.1007/s10620-008-0660-9.
39. Arts J., Holvoet L., Caenepeel P. et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1251–1258. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x.
40. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E. et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379–390. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x.
41. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A. et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37; quiz 38. DOI: 10.1038/ajg.2012.373.
42. Ishikawa T., Obara T., Akazawa M. et al. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester exposure to propulsives: A health administrative database study in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(2):196–205. DOI: 10.1002/pds.5370.
43. Song B.G., Lee Y.C., Min Y.W. et al. Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia. *Sci Rep.* 2020;10(1):12158. DOI: 10.1038/s41598-020-69053-4.
44. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):726–733. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.065.
45. Helters J.H. Preliminary report of domperidone (R 33182), a new antiemetic compound. A pilot study. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1977;28(4):245–250. PMID: 613705.
46. Cowan A., Garg A.X., McArthur E. et al. Cardiovascular Safety of Metoclopramide Compared to Domperidone: A Population-Based Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;4(5):e110–e119. DOI: 10.1093/jcag/gwaa041.
47. Chen S.L., Ji J.R., Xu P. et al. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(5):613–617. DOI: 10.3748/wjg.v16.i5.613.
48. Wang F., Zhang X., Wang J. Effects of domperidone in combination with omeprazole in the treatment of chronic superficial gastritis. *Pak J Med Sci.* 2017;33(2):306–309. DOI: 10.12669/pjms.332.11778.
49. Giusti R., Mazzotta M., Filetti M. et al. Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting: a survey about Italian physicians' practice. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3531–3535. DOI: 10.1007/s00520-019-4663-1.
50. Robbins N.M., Ito H., Scheinman M.M., Goadsby P.J. Safety of domperidone in treating nausea associated with dihydroergotamine infusion and headache. *Neurology.* 2016;87(24):2522–2526. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003429.
51. Miva H., Nagahara A., Asakawa A. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7.
52. Rettura F., Bronzini F., Campigotto M. et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765061. DOI: 10.3389/fmed.2021.765061.
53. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):165–175. DOI: 10.5056/jnm20161.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7603-6093.

Контактная информация: Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.04.2022.

Поступила после рецензирования 27.04.2022.

Принята в печать 26.05.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7603-6093.

Contact information: Vadim A. Akhmedov, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Financial Disclosure: author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 04.04.2022.

Revised 27.04.2022.

Accepted 26.05.2022.

Мотилорус

Домперидон 10 мг

**Противорвотное средство
центрального действия**



Противорвотный препарат центрального и периферического действия



Удобная лекарственная форма диспергируемых таблеток



Имеет приятный мятный вкус

БЫСТРАЯ ПОМОЩЬ
ПРИ ТОШНОТЕ!



Реклама

РУ ЛП-007276 от 10.08.2021 информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Препарат отпускает по рецепту врача. Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией