

Приоритеты в выборе прокинетики для пациентов с функциональной диспепсией: фокус на итоприд

А. Э. Бабич^{1,2}, Н. А. Зубарева^{1,3}, Г. Г. Кетова⁴

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

²ООО «Клиника Евромед», г. Краснодар

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Функциональная диспепсия является распространенным заболеванием с множеством симптомов, снижающих качество жизни пациента. Эффективность прокинетики, в том числе в комбинации с ингибиторами протонной помпы, обладает высоким уровнем научной доказательности при лечении функциональной диспепсии. Результативность итоприда гидрохлорида детерминируется двойным механизмом действия: антагонизмом к D2-дофаминовым рецепторам и ингибированием ацетилхолинэстеразы. Препарат превосходит по безопасности метоклопрамидом и домперидон в отношении кардиальных и неврологических нарушений. У итоприда гидрохлорида не ожидается фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью системы CYP3A4. Помимо функциональной диспепсии, для итоприда гидрохлорида сформулированы показания в терапии хронического гастрита, желудочно-кишечных симптомов, связанных с нарушением моторики желудка или его замедленным опорожнением, таких как вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастральной области, снижение аппетита, изжога, тошнота и рвота. При фармакоэкономическом анализе в сопоставлении прямой стоимости Итоприда-СЗ с оригинальным и рядом генерических препаратов прослеживается преимущество, что позволяет рекомендовать Итоприд-СЗ как доступный препарат для различных когорт пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прокинетики, итоприда гидрохлорид, функциональная диспепсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Priorities in choosing prokinetic for patients with functional dyspepsia: Focus on itopride

A. E. Babich^{1,2}, N. A. Zubareva^{1,3}, G. G. Ketova⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²'Euromed' Clinic, Krasnodar, Russia

³Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Functional dyspepsia is a widespread disease with many symptoms that reduce the patient's quality of life. The effectiveness of prokinetics, including in combination with proton pump inhibitors, has a high level of scientific evidence in the treatment of functional dyspepsia. The effectiveness of itopride hydrochloride is determined by a dual mechanism of action: antagonism to D2-dopamine receptors and inhibition of acetylcholinesterase. The drug exceeds of metoclopramide and domperidone in safety in relation to cardiac and neurological disorders. Itopride hydrochloride is not expected to have pharmacokinetic interactions with other drugs metabolized by the CYP3A4 system. In addition to functional dyspepsia, itopride hydrochloride is indicated in the treatment of chronic gastritis, gastrointestinal symptoms associated with gastric dysmotility or delayed gastric emptying, such as bloating, rapid satiety, a feeling of fullness in the stomach after eating, pain or discomfort in the epigastric region, loss of appetite, heartburn, nausea and vomiting. The pharmacoeconomic analysis shows an advantage of Itopride-SZ in comparing of the direct cost of it with the original and several generic drugs. In this way, it allows recommend Itopride-SZ as an affordable drug for various cohorts of patients.

KEY WORDS: prokinetics, itopride hydrochloride, functional dyspepsia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В последние десятилетия ряд лекарственных средств из различных клинико-фармакологических групп, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), используются в фармакотерапии функциональной диспепсии (ФД). В медицинской литературе и практике такие препараты нередко объединены термином «прокинетики». Имеются существенные различия в фармакодинамике прокинетики и принадлежности их к фармакотерапевтическим

группам в классификации. Так, например, метоклопрамид и домперидон, ранее широко применяющиеся как при стационарном, так и при амбулаторном лечении, относятся к фармакотерапевтической группе противорвотных средств; фармакотерапевтическая группа иберогаста – «средство растительного происхождения» с акцентом в фармакодинамике на выраженное противовоспалительное действие и упоминание о спазмолитическом и прокинетиическом действии;

тримебутин является спазмолитиком. Интересно отметить, что из указанных в актуальных клинических рекомендациях препаратов для лечения ФД только у итоприда гидрохлорида фармакотерапевтическая группа – «стимулятор моторики ЖКТ», что наиболее адекватно согласуется с понятием «прокинетики». В соответствии с Римскими критериями IV, основные симптомы ФД – постпрандиальное переполнение, раннее насыщение, боль или жжение в эпигастрии при отсутствии признаков структурного заболевания, детерминирующего данные симптомы [1–4].

Особенно актуально назначение прокинетики при симптомах постпрандиального дистресс-синдрома (постпрандиальное переполнение и раннее насыщение), в то время как при синдроме эпигастральной боли лечение целесообразно инициировать с кислотоснижающих препаратов. Вздутие в верхней части живота, тошнота и отрыжка, по мнению экспертов Согласительного совета Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии 2020 года [3, 5, 6] и специалистов, утвердивших Римские критерии IV пересмотра, могут также рассматриваться как дополнительные симптомы ФД. Информация о преобладающих симптомах у пациента с ФД необходима для дальнейшего корректного выбора препарата, в том числе с учетом регламентирующих документов. Так, в инструкции 2021 года к домперидону излагается показание в следующей формулировке: «для облегчения симптомов тошноты и рвоты» [7], в связи с чем отсутствие у больного симптома «тошнота» не позволяет с уверенностью использовать этот препарат при ФД. В инструкции к оригинальному метоклопрамиду в 2009 году указывалась возможность применения не только при тошноте и рвоте, но и при диабетическом гастропарезе, атонии и гипотонии желудка, что, с учетом механизмов патогенеза ФД, позволяло косвенно обосновать назначение метоклопрамида при ФД. Однако с 2015 года производитель метоклопрамида устранил из перечня показаний перечисленные выше патологические состояния. В настоящее время для пациентов с ФД остается назначение только с учетом положения «симптоматическое лечение тошноты и рвоты». Таким образом, назначение метоклопрамида и домперидона пациенту с ФД без симптома тошноты является рекомендацией off label. В инструкциях к тримебутину и иберогасту упоминается возможность применения для лечения функциональных расстройств ЖКТ. Раздел «Показания к применению» в инструкции к итоприду гидрохлориду содержит не только перечисление практически всех симптомов ФД, но и конкретизирует диагноз «функциональная диспепсия» [7], что позволяет назначать препарат при ФД с любой палитрой симптомов, в том числе до верификации данного диагноза. Экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации особо подчеркивается эффективность итоприда при жалобах на переполнение в эпигастрии и раннее насыщение [8].

Уровень кислотности желудочного сока влияет на эвакуаторную активность, замедляя моторику и усиливая спазм пилорического сфинктера. Поскольку при синдроме эпигастральной боли у большинства пациентов регистрируется умеренная гиперацидность, необходимо выявлять наличие постпрандиального вздутия в области эпигастрия, отрыжки

и (или) тошноты. Данные симптомы являются критерием необходимости дополнительного включения в терапию прокинетики у пациента с синдромом эпигастральной боли [9]. В многочисленных исследованиях и клинических рекомендациях для практикующих врачей подчеркивается, что выраженное положительное влияние на моторную функцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволяет рекомендовать итоприд гидрохлорид для лечения больных с диспепсией как в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП), так и в качестве монотерапии [2, 5, 10–12].

Известно, что фармакокинетика итоприда не нарушается при снижении кислотности на фоне антисекреторных препаратов, антацидов и алгинатов [7].

Результативность итоприда гидрохлорид детерминируется двойным механизмом действия: антагонизмом к D2-дофаминовым рецепторам и ингибированием ацетилхолинэстеразы. Увеличение концентрации ацетилхолина в результате действия итоприда приводит к усилению моторики желудка, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, ускорению процесса опорожнения желудка и улучшению гастродуоденальной координации. В многочисленных исследованиях подтверждается клиническая успешность применения итоприда гидрохлорида в лечении ФД. Так, G. Holtmann, N.J. Talley и соавт. назначали итоприд в течение 84 дней с результативностью уменьшения эпигастральной боли с 91% исходно до 49%, тошноты – с 51 до 6%, снижения аппетита – с 55 до 18% [13]. Лечение итопридом около полутысячи пациентов в мультицентровом трайле продемонстрировало клиническую результативность препарата на уровне 75% [14], ряд авторов регистрировали эффективность препарата в 80–90% случаев [15, 16].

В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании установили дозозависимость влияния итоприда гидрохлорида при ФД. Прием в течение 8 недель итоприда гидрохлорида в дозах 50, 100 и 200 мг уменьшил либо полностью нивелировал жалобы у 57, 59 и 64% пациентов соответственно [13]. Анализ еще нескольких исследований, проведенных после 2000 года, свидетельствует об эффективности итоприда у пациентов с ФД в виде умеренного облегчения или полного исчезновения симптомов в 70–100% случаев [14, 17–19].

О высокой эффективности итоприда в купировании симптомов ФД свидетельствует метаанализ девяти контролируемых исследований с общим числом пациентов более 2 тысяч, частота возникновения побочных эффектов регистрировалась не более, чем в группе плацебо [20]. Несомненным достоинством итоприда гидрохлорида, в сравнении с другими прокинетиками, в частности с домперидоном и метоклопрамидом, является отсутствие противопоказаний для пациентов с пролактинзависимыми опухолями. Нарушение неврологического статуса (эпилепсия, поздняя дискинезия, болезнь Паркинсона) являются противопоказаниями, экстапирамидные симптомы могут появиться как побочный эффект на фоне метоклопрамида.

Прием метоклопрамида у ряда пациентов изменяет сосудистый тонус, вызывая понижение артериального давления либо его повышение, особенно остро возникающее у пациентов с феохромоцитомой, в связи с чем препарат

противопоказан при подозрении или верификации феохромоцитомы. Описаны брадикардия, атриовентрикулярная блокада, увеличение продолжительности интервала Q–T, тахикардия по типу «пируэт» как возможные нежелательные эффекты метоклопрамида. Кардиотоксичность не исключена у домперидона, поскольку препарат обладает электрофизиологическими свойствами, схожими с антиаритмиками III класса, блокирует калиевые каналы проводящей системы сердца, удлиняет фазу реполяризации желудочков и увеличивает продолжительность интервала Q–T, что детерминирует возникновение нарушений ритма у некоторых пациентов. Домперидон противопоказан у пациентов с электролитными нарушениями, хронической сердечной недостаточностью [7]. При описании домперидона в инструкции для фиксированной комбинации с омепразолом сохраняется спектр побочных эффектов. Интересно отметить, что кардиальные побочные эффекты стали, к сожалению, причиной отзыва с фармацевтического рынка других достаточно эффективных в клинической практике прокинетики. Так, цизаприд вследствие выявленных серьезных нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, опасные желудочковые аритмии) запрещен в большинстве стран, в том числе прекратились его продажи в России с 2000 года. По решению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2007 году был изъят из обращения тегасерод в США в связи с высоким риском инфаркта и инсульта на фоне его приема. Безопасность применения итоприда в сравнении с домперидоном и метоклопрамидом обусловлена отсутствием нежелательных кардиотропных побочных эффектов; препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны центральной нервной системы [6, 21].

Итоприд, в отличие от метоклопрамида, не противопоказан при пролактинзависимых патологических процессах, отсутствуют противопоказания со стороны сердечно-сосудистой системы [7, 17, 22]. Т. Mushiroda, R. Douya и соавт. в своей работе подчеркивают важность сохранения нормальной длительности интервала QT при лечении итоприда гидрохлоридом [23]. Нет ограничений в сочетании итоприда с препаратами, удлиняющими интервал QT, в то время как производитель метоклопрамида указывает на необходимость с осторожностью применять такую комбинацию. С домперидоном средства, удлиняющие QT, противопоказаны, за исключением апоморфина. В целом эффективность и безопасность итоприда позволяют считать создание итоприда гидрохлорида японской компанией Hokuriku Seiyaker [24] исключительно удачным решением для применения у широкого круга пациентов, не только имеющих показания к назначению, но и распространенную сердечно-сосудистую и неврологическую коморбидность.

Коморбидность не только затрудняет верификацию диагноза, но и требует тщательного врачебного анализа назначенных лекарственных средств различными специалистами. У домперидона наблюдается обширный спектр взаимодействия с другими лекарственными средства-

ми, метаболизирующимися аналогично домперидону с помощью системы CYP3A4. У итоприда гидрохлорида фармакокинетического взаимодействия не ожидается, так как итоприд первично метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не с участием системы цитохрома CYP450. При одновременном применении варфарина, диазепама, диклофенака натрия, тиклопидина гидрохлорида, нифедипина и никардипина гидрохлорида изменений связывания с белками не наблюдалось. Итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Итоприд метаболизируется флавиновой монооксигеназой. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 минимизирует риски взаимодействия с препаратами других клинико-фармакологических групп, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в том числе ИПП [7, 25].

Поскольку нарушения моторики различных отделов пищеварительного тракта занимают ведущее место в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения, отличительной чертой итоприда гидрохлорида от ряда других гастроинтестинальных средств является широкий спектр показаний к применению. В соответствии информацией Государственного реестра лекарственных средств предполагается назначение итоприда гидрохлорида не только для лечения функциональной (неязвенной) диспепсии, но и для терапии хронического гастрита, желудочно-кишечных симптомов, связанных с нарушением моторики желудка или его замедленным опорожнением, таких как вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастральной области, снижение аппетита, изжога, тошнота и рвота [7].

Итоприда гидрохлорид оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D2-дофаминовыми рецепторами, расположенными в хеморецепторной триггерной зоне продолговатого мозга. Значимость противорвотного эффекта итоприда подчеркивается авторами «Практических рекомендаций по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных» [26].

Помимо ФД, результаты исследований продемонстрировали положительный эффект итоприда в предоперационный период перед проведением лапароскопической холецистэктомии с целью профилактики у пациентов вторичного гастропареза, диабетическом гастропарезе [27–31]. А. Sugumar, A. Singh и соавт. регистрировали существенное улучшение состояния спустя 3 недели лечения комбинацией итоприда гидрохлорида и пантопразола [32]. Нарушение двигательной функции пищеварительного тракта – один из важных механизмов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в связи с чем многими авторами рассматривается использование лекарственных препаратов, обладающих прокинети́ческим эффектом в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [3, 33–35]. Итоприда гидрохлорид ингибирует преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера, являющиеся маркерами патологического механизма регургитации [36, 37]. На третий день проведения лечения ГЭРБ с применением итоприда

у пациентов наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее тяжести, а также частоты возникновения желудочно-пищеводной отрыжки. Итоприда гидрохлорид эффективно снижал частоту и выраженность патологических кислых рефлюксов у больных ГЭРБ даже при монотерапии [15].

Вероятно, что в ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены, так как получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [38]. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [39]. В эксперименте итоприда гидрохлорид стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, что предполагает изучение препарата в дальнейшем для лечения функционального запора [40]. Препарат ускоряет не только опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке [34, 41–43]. Отмечено снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида в процессе подготовки пациентов к колоноскопии [44]. Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетического действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей, в фармакотерапии поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме при явлениях дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [45].

Независимо от показаний, рекомендованной дозой итоприда является 50 мг три раза в сутки до еды. Суточная доза составляет 150 мг. Инструкция к препарату позволяет снижение указанной дозы с учетом возраста и симптомов больного. В то же время в реальной клинической практике, ввиду высокой безопасности итоприда, снижение дозы обычно не проводится. Кроме того, в масштабном крупном рандомизированном плацебо-контролируемом трайле установили дозозависимость влияния итоприда гидрохлорида при ФД. Прием в течение 8 недель итоприда гидрохлорида в дозах 50, 100 и 200 мг уменьшил либо полностью нивелировал симптомы у 57, 59 и 64% пациентов соответственно, что наряду с другими положительными эффектами позволило авторам сделать заключение о значительном эффекте препарата и его дозозависимости у пациентов с ФД [13].

В какие сроки следует ожидать облегчение симптоматики? На этот вопрос достаточно емко ответило, например, исследование ENGIP-II о применении итоприда при лечении неязвенной диспепсии [19]. Значительное уменьшение болей в верхней части живота, частоты приступов изжоги, желудочно-пищеводной отрыжки, тошноты, метеоризма и чувства быстрого насыщения после еды регистрировалось уже на 3-й день приема. В большинстве клинических исследований продолжительность лечения итопридом составляла до 8 недель. В 2012 году X. Huang, B. Lu, S. Zhang и соавт. показали в проспективном многоцентровом постмаркетинговом обсервационном исследовании усиление результативности итоприда с увеличением длительности его применения. Процент пациентов с положительными эффектами

на лечение возрастал соответственно через 1, 2, 3, 4 недели приема препарата [20]. С учетом того, что функциональная диспепсия – хроническое заболевание, практическому врачу важно помнить, что в соответствии с актуальной инструкцией длительность применения домперидона ограничена 7 днями в отличие от разрешенного многонедельного применения таблетированного метоклопрамида, тримебутина, иберогаста и итоприда. В инструкции к итоприду имеется отсылка к длительности применения – 8 недель – соответственно ряду проведенных клинических исследований [7]. Эффективность итоприда сохранялась на протяжении 4 недель после завершения лечения.

С учетом широкой распространенности функциональной диспепсии и других состояний, требующих длительного назначения итоприда, важную роль играет не только безопасность препарата, в том числе у коморбидных пациентов, но и ценовая доступность для населения. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько производителей итоприда. Нами проведено сравнение прямой стоимости итоприда гидрохлорида ряда производителей в соответствии с актуальными ценами сайта аптеки «Аптека»: Ганатон 50 мг («Эбботт Лэбораториз» ГмбХ) 70 таблеток – 1165 рублей; Итоприд-С3 50 мг (НАО «Северная звезда») 100 таблеток – 833 рубля, Ретч 50 мг («Ксантис фарма») 70 таблеток – 618 рублей. Таким образом, день терапии Ганатоном обходится в 50, Ретчем – 26, Итопридом-С3 – 25 рублей, что свидетельствует о лучшей стоимости Итоприда-С3 для пациента. При фармакоэкономическом анализе в сопоставлении прямой стоимости Итоприда-С3 с оригинальным и рядом генерических препаратов прослеживается преимущество, что позволяет рекомендовать Итоприд-С3 как доступный препарат для различных когорт пациентов.

Список литературы / References

1. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–79.
2. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Вольель Б. А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
3. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A. et al. Functional diseases of the digestive system. Cross syndromes. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
4. Stanghellini V., Chan F. K. L., Hasler W. L. et al. Gastro duodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1380–92.
5. Paul M; Lacy, Brian E; Andrews, Christopher N; Enns, Robert A; Howden, Colin W; Vakil, Nimish. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Moayyedi, American Journal of Gastroenterology*; July 2017; Volume 112, Issue 7, pp. 988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.
6. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021; 9 (3): 307–331. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12061>
7. Шептулин А. А., Сторонова О. А., Румянцева Д. Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрорастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над и уже расставлены? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (2): 40–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>
8. Sheptulin A. A., Storonova O. A., Rumyantseva D. E. Conciliation meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility on Functional Dyspepsia (2020): Are all dotted already? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (2): 40–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>
9. Государственный реестр лекарственных средств: grls.rosminzdrav.ru. State Register of Medicines: grls.rosminzdrav.ru.
10. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Картавенко И. М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(1): 50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/123>.
11. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Trukhmanov A. S., Kartavenko I. M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the

Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27 (1): 50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro.ru/journal/article/view/123>.

9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Шеглянова М.П., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016). *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2016. № 2. 6 с.
Maev I. V., Dicheva D. T., Shcheglanova M. P., Andreev D. N., Zaborovsky A. V. Functional dyspepsia in the light of the Rome IV criteria revision (2016). *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016. No. 2. 6 p.
10. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; (5): 4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
Lazebnik L. B., Alekseenko S. A., Lyalyukova E. A., Samsonov A. A., Bordin D. S., Tsukanov V. V. et al. Guidelines on primary patient management in dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; (5): 4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>
11. Слоняева Л.А., Шульпекова Н.В., Лапина Т.Л. Диспепсия: терминология, причины и факторы риска, тактика ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2022; 16 (7): 44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-44-51>
Slonyayeva L. A., Shulpeikova N. V., Lapina T. L. Dyspepsia: terminology, causes and risk factors, patient management tactics. *Medical Advice*. 2022; 16 (7): 44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-44-51>
12. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022; 57 (2): 47–61. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01843-7>.
13. Holtmann G., Talley N. J., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006 Feb 23; 354 (8): 832–40. DOI: 10.1056/nejmoa052639.
14. Sun J., Yuan Y. Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. *Clin. Drug. Investig.* 2011 Dec 1; 31 (12): 865–75.
15. Inoue K., Sanada Y., Fujimura J., Mihara O. Clinical Effect of Itopride Hydrochloride on the Digestive Symptoms of Chronic Gastritis with Reflux Esophagitis. *Clinical. Medicine*. 1999; 15 (11): 105–11.
16. Ravindra M., Kakrani A. L. Clinical evaluation of itopride hydrochloride in patients with nonulcer dyspepsia and chronic gastritis. *The Indian Practitioner*. 2002; 55: 1–6.
17. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia S. Comparative Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Itopride and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia. *JAMA-India*. 2003; 2 (8): 95–8.
18. Sawant P., Das H. S., Desai H., Kalokhe S., Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J. Assoc. Physicians India*. 2004; 52: 626–8.
19. Walwaikar P. P., Kulkarni S. S., Bargaie R. S. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-II) study. *J. Indian Med. Assoc.* 2005; 103 (12): 708–9.
20. Huang X., Lu B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (48): 7371–7.
21. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Gurr. Opin. Pharmacol*. 2008; 8 (6): 690–6.
22. Chun B. J., Lee D. S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2013 Mar; 270 (4): 1385–90.
23. Mushihiro T., Douya R., Takahara E. et al. The involvement of flavin containing monooxygenase nase bun nof CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug. Metabol. Dispos.* 2000; 28: 1231–37.
24. Tack J. New therapeutic targets for FD: What, how and whom? In: *Functional dyspepsia: current evidence and cutting-edge outcomes*. Abstract book. Montreal, 2005, pp. 22–24.
25. Sahoo B. K., Das A., Agarwal S. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2009; 59 (9): 451–4.
26. Владимиров Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А., Кутукова С. И., Овчинникова Е. Г., Новикова О. Ю., Корнищук А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11. № 352–2. С. 25–38.
- Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А., Кутукова С. И., Овчинникова Е. Г., Новикова О. Ю., Корнищук А. А. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant tumors*. 2021. Vol. 11. No. 352–2. pp. 25–38.
27. Tytgat G. N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 249–56.
28. Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Горбунов Ю. В. Эффективность прокинетики итоприда при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 181 (9): 35–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39
Shklyayev A. E., Kazarin D. D., Gorbunov Yu. V. Efficacy of the prokinetic itopride in type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; 181 (9): 35–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39
29. Stevens J. E., Jones K. L., Rayner C. K., Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun; 14 (9): 1171–86.
30. 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 Jan; 108 (1): 18–37.
31. Masayuki N. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso to Rinsho*. 1997; 31: 2785–91.
32. 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; 2: 123–35.
33. Буторова Л. И., Конькова Л. А., Левин В. И., Нураева Н. П., Палченкова М. В., Саятина Е. В. Роль прокинетики в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2022. Т. 33. № 3. С. 67–76.
Butorova L. I., Konkova L. A., Levin V. I., Nugaeva N. R., Palchenkova M. V., Sayutina E. V. The role of prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Doctor*. 2022. V. 33. No. 3. P. 67–76.
34. Trukhan D. I., Tarasova L. V. Pathogenetic therapy of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: selection of a prokinetic. *Practical medicine*. 2014; 1 (77): 147–52. Review (Russian).
35. Qi Z. Recent Data of Itopride in the Treatment of Functional Dyspepsia in Chinese Patients. *Ganaton Regional Advisory Board Meeting Thailand*. 2010; 3: 1–8.
36. Walwaikar P. P., Kulkarni S. S., Bargaie R. S. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-I) study. *J. Indian Med. Assoc.* 2005; 103 (10): 559–60.
37. Kim Y. S., Kim T. H., Choi C. S. et al. ENGIP-I study. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11 (27): 4210–14.
38. Trukhan D. I., Tarasova L. V. Clinical, diagnosis and treatment of chronic duodenitis. *Exp. Clin. Gastroenterol*. 2012; (11): 104–14.
39. Lim H. C., Kim Y. G., Lim J. H., Kim H. S., Park H. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med. J.* 2008 Jun 30; 49 (3): 472–8.
40. Kim H. J., Kim T. O., Shin B. C. et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: A randomized controlled trial. *Digestion*. 2012; 86 (3): 194–200.
41. Trukhan D. I., Tarasova L. V., Grishechikina I. A. Prokinetics: Focus on itopride hydrochloride. *Russ. Med. Bull.* 2013; 3: 29–40.
42. Savant P., Das H. S., Desai N., et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI 2004*; 52: 626–28.
43. Lelyveld N., Linde J., Schipper M. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2008; 5 (20): 456–63.
44. Mishima Y., Amano Y., Okita K. et al. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion*. 2008; 77 (3–4): 166–72.
45. Фоминых Ю. А., Гнутов А. А., Насыров Р. А., Калинина Е. Ю., Колгина Н. Ю. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198 (2): 121–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130
Fominykh Yu. A., Gnutov A. A., Nasyrov R. A., Kalinina E. Yu., Kolgina N. Yu. Features of the lesion of the esophagus in postcholecystectomy syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 198 (2): 121–130. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130

Статья поступила / Received 02.09.22

Получена после рецензирования / Revised 15.09.22

Принята в печать / Accepted 22.09.22

Сведения об авторах

Бабич Анна Эдуардовна, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины¹, врач-гастроэнтеролог².
E-mail: anna-babich1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-5413-0922

Зубарева Наталья Александровна, ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС¹, гл. внештатный клинический фармаколог Минздрава Краснодарского края, врач - клинический фармаколог³. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

Кетова Галина Григорьевна, д.м.н., проф., проф. кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии⁴. E-mail: galina_ketova@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Краснодар

²ОО «Клиника Евромед», г. Краснодар

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница

№ 1 имени профессора С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского

края, г. Краснодар

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

Автор для переписки: Бабич Анна Эдуардовна. E-mail: anna-babich1@ya.ru.

About authors

Babich Anna E., assistant at Dept of Public Health, Health Care and History of Medicine¹, gastroenterologist². E-mail: anna-babich1@ya.ru. ORCID: 0000-0002-5413-0922

Zubareva Natalya A., assistant at Dept of Therapy No. 1¹, chief freelance clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, clinical pharmacologist³. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

Ketova Galina G., Dm Sci (habil.), professor, professor at Dept of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology⁴. E-mail: galina_ketova@mail.ru

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²'Euromed' Clinic, Krasnodar, Russia

³Research Institute - Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Babich Anna E. E-mail: anna-babich1@ya.ru.

For citation: Babich A. E., Zubareva N. A., Ketova G. G. Priorities in choosing prokinetic for patients with functional dyspepsia: Focus on itopride. *Medical alphabet*. 2022; (28): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-28-28-32>.

