

# Итоприда гидрохлорид – прокинетик широких возможностей: данные метаанализов и систематических обзоров

Л.Б. Лазебник, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Леонид Борисович Лазебник, leonid.borisl@gmail.com

Для цитирования: Лазебник Л.Б. Итоприда гидрохлорид – прокинетик широких возможностей: данные метаанализов и систематических обзоров. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-42-46

*Итоприда гидрохлорид является эффективным современным прокинетиком, реализующим моторно-эвакуаторную активность полых органов желудочно-кишечного тракта, особенно в верхних его отделах (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1), что подтверждается результатами многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Препарат практически лишен нежелательных эффектов, легко переносится и не вступает в конкурентные отношения с препаратами других фармгрупп.*

**Ключевые слова:** *итоприд, итоприда гидрохлорид, прокинетик, функциональная диспепсия, функциональные расстройства органов пищеварения*

Регуляция моторно-эвакуаторной функции полых органов пищеварительной системы осуществляется энтеральной нервной системой – интерстициальными нейромышечными клетками Кахаля, своеобразными пейсмейкерами, мигрирующим миоэлектрическим комплексом, локализующимся в стенке пищеварительной трубки от пищевода до прямой кишки и состоящим из нейронов, образующих ауэрбаховское и мейсснеровское сплетения. Честь открытия этих клеток принадлежит одному из основоположников современной нейробиологии – великому испанскому биологу, лауреату Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1906 г. Сантьяго Рамон-и-Кахалю (Santiago Ramón y Cajal).

Именно запускающий пропульсивную перистальтику мигрирующий миоэлектрический комплекс генерирует высокоамплитудные потенциалы, возникающие в антральном отделе желудка и распространяющиеся далее в дистальном направлении, регулируя секреторную и двигательную активность соответствующего отдела пищеварительного канала. Дисрегуляция прокинетики деятельности выражается либо в акинетической (например, стаз, парез и т.д.), либо в ретрокинетикической форме (например, рвота, гастродуоденальный рефлюкс и т.д.).

Прокинетик итоприда гидрохлорид был впервые разрешен к медицинскому применению в 1995 г. в Японии.

Фармакокинетическое действие итоприда основано на активизации пропульсивной моторики пищеварительной трубки за счет двойного механизма – антагонизма с D2-дофаминовыми рецепторами в хеморецепторной зоне и ингибирования действия ацетилхолинэстеразы. Благодаря специфическому действию на верхние отделы желудочно-кишечного тракта итоприд потенцирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его деградацию, ускоряя опорожнение желудка и оказывая антиэметическое (противорвотное) действие. Итоприд не влияет на концентрацию гастрин в плазме крови [1].

Итоприд оказывает модуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, повышая уровень соматостатина, мотилина и снижая уровень холецистокинина и адреноректорного гормона, при этом минимально проникая через гематоэнцефалический барьер в головной и спинной мозг.

Итоприд метаболизируется не энзимной системой цитохрома P450 (CYP450), а флавиновзависимой монооксигеназой, то есть итоприд не влияет ни на одну из пяти из CYP-опосредованных реакций в ми-

## Воздействие прокинетиков на моторику желудочно-кишечного тракта

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

Примечание. «++» – эффект высокий; «+» – эффект положительный; «+/-» – полный эффект не достигнут; «?» – эффект сомнительный; «0» – эффект отсутствует.

кросомах печени, что подтверждает его минимальную гепатотоксичность, поэтому он не взаимодействует с варфарином, диазепамом, диклофенаком, кетоконазолом, ингибиторами протонной помпы и нифедипином. Чрезвычайно выгодной особенностью итоприда является отсутствие межлекарственного взаимодействия [2].

У здоровых волонтеров итоприд в дозе 100 или 200 мг три раза в день в течение семи дней подряд уменьшал общее (и в меньшей степени проксимальное) изменение объема желудка после еды, но не оказывал значительного влияния на другие моторные и сенсорные функции желудка. При этом транзит по тонкой кишке был быстрее у тех, кто получал итоприд в дозе 200 мг в сутки (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) [3].

Самая высокая концентрация итоприда в плазме ( $C_{max}$ ) составляла 6,805 мкг/мл при  $T_{max}$  1 час, период полувыведения – 4,022 часа соответственно [4]. Препарат оказывает тонизирующее действие на моторику гладкой мускулатуры всех отделов пищеварительного тракта, стимулирует двигательную активность желудка относительно жидкой и твердой фракций, увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, улучшает гастродуоденальную координацию, ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, стимулирует пассаж кишечного содержимого.

Итоприд показан при функциональной диспепсии, тошноте и рвоте функционального, органического, инфекционного происхождения, последствиях лучевой терапии, медикаментозных или вызванных нарушением диеты расстройствах, при желудочно-пищеводном рефлюксе, эзофагите различного происхождения, хроническом запоре, анорексии [5, 6]. В течение последних десятилетий был разработан и предложен к медицинскому применению целый ряд препаратов прокинетического действия (таблица).

Анализ более чем 10 млн пациентов не выявил ни одного случая удлинения интервала Q-T, а при выборке более 1000 больных, получавших итоприд, диарея была отмечена в 0,7% случаев, боль в животе – в 0,3%, головная боль – в 0,3% случаев, иногда отмечалось незначительное повышение уровня пролактина в сыворотке крови [7].

Несмотря на цитируемый библиографический указатель, нам не удалось ознакомиться с каким-либо описанием индуцированной итопридом галактории [8].

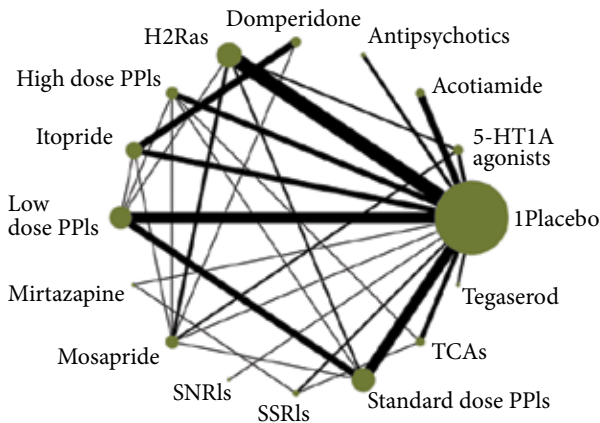
Эффективность итоприда зафиксирована в клинических рекомендациях МЗ РФ.

Итоприд по механизму действия одновременно является антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Результаты крупного РКИ показали, что через восемь недель лечения итопридом в дозировках 50, 100 и 200 мг три раза в сутки клинические симптомы диспепсии полностью исчезли (или значительно ослабли) соответственно у 57, 59 и 64% больных [12].

Эффективность итоприда подтверждена и в других исследованиях, проведенных в том числе в России. Клинические рекомендации Минздрава указывают, что метаанализ девяти РКИ, включавших 2620 больных с функциональной диспепсией, свидетельствует о достоверно более высокой эффективности итоприда в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастральной области после еды и раннего насыщения. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в группах итоприда и плацебо (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1) [9].

Убедительно продемонстрирована эффективность итоприда у больных со сложными и сочетанными моторно-кинетическими расстройствами желудочно-кишечной моторики у взрослых [10].



Примечание. H2RAs – H2 receptor agonists; PPIs – proton pump inhibitors; SNRIs – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors; 5-HT1A agonists – agonists-5-HT1A agonist receptors; синим цветом обозначена эффективность препарата.

Рис. 1. Доказанная эффективность итоприда по отношению к плацебо

Возможность длительного приема без побочных эффектов и хорошие результаты терапии выгодно отличают итоприд от других прокинетики [11]. И хотя восьминедельное пилотное контролируемое исследование у пациентов с функциональной диспепсией, получавших итоприд, не показало более значимых результатов по сравнению с плацебо, именно у этих больных наблюдалось значительно более выраженное улучшение симптоматики [12]. И.Г. Никитин и А.А. Алиева продемонстрировали высокие эффекты препарата итоприд производства фармкомпании «Северная Звезда» [13].

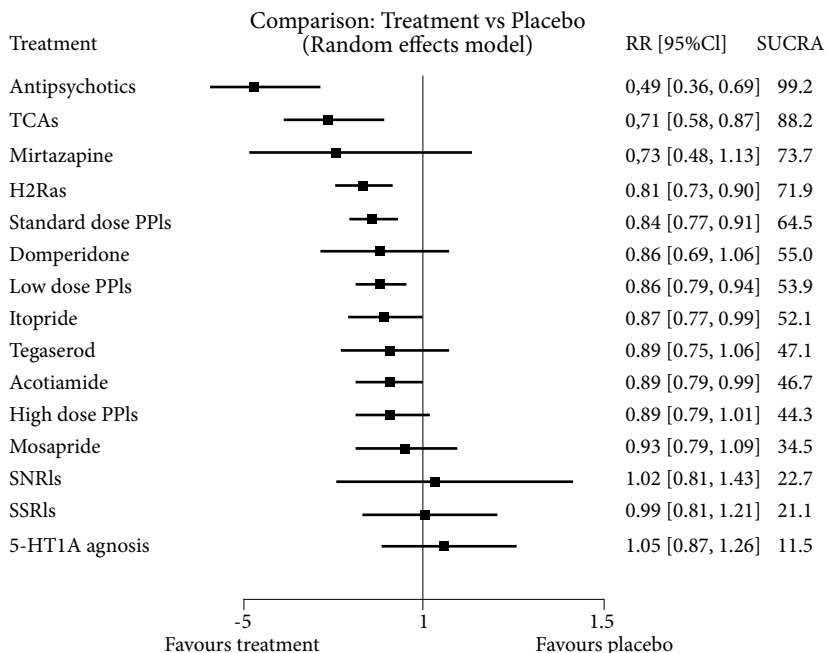


Рис. 2. Рандомизированная эффективность итоприда в сравнении с плацебо

Достаточно высокая эффективность итоприда при гастроэзофагеальном рефлюксе. У больных бронхиальной астмой с рефлюксом итоприд повышает первоначально сниженный тонус пищеводного сфинктера и способствует таким образом уменьшению микроаспирации в бронхи содержимого желудка [14, 15].

Уменьшение ощущения изжоги и «кома в горле» было более значимым в группе лиц, получавших лансопризол в комбинации с итопридом, нежели у тех, кто получал только лансопризол. И хотя итоприд не показал каких-либо преимуществ в виде значительного улучшения симптоматики рефлюкса по сравнению с монотерапией лансопризолом, он способствовал ускорению купирования симптомов. Исследователи считают, что итоприд можно рассматривать в качестве вторичного аддитивного агента при назначении ингибиторов протонной помпы пациентам с гастроэзофагеальным рефлюксом [16].

Комбинация итоприда с ингибиторами протонной помпы и урсодезоксихолевой кислотой была предложена еще в 2012 г. При необходимости в назначении прокинетики все чаще отдается предпочтение итоприду гидрохлориду, препарату с комбинированным механизмом действия, который отличается от других прокинетики своей безопасностью и отсутствием серьезных побочных эффектов [17, 18].

У больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), страдающих избыточным весом или ожирением, оценивали не только клиническую выраженность симптоматики ГЭРБ, но и результаты инструментальных методов обследования – эзофагогастроуденоскопии, суточной рН-импедансометрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также проводили психометрическое тестирование. Препаратами выбора для лечения ГЭРБ у больных с избыточным весом и ожирением были названы мультитаргетные молекулы – итоприда гидрохлорид, урсодезоксихолевая кислота и ребамипид [19].

Тридцатидневная терапия итопридом у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим *Helicobacter*-ассоциированным гастритом способствовала уменьшению клинических и эндоскопических симптомов, характерных для диабетического гастропараеза [20, 21].

Метаанализ показал, что альфа-липоевая кислота в сочетании с прокинетики агентами и, в частности, с итопридом без каких-либо побочных реакций может значительно ускорить опорожнение желудка и снизить уровень сывороточного мотилина и гастрина [22].

Комбинированная схема терапии, включающая итоприд, рекомендуется пациентам с билиарным гастритом [23].

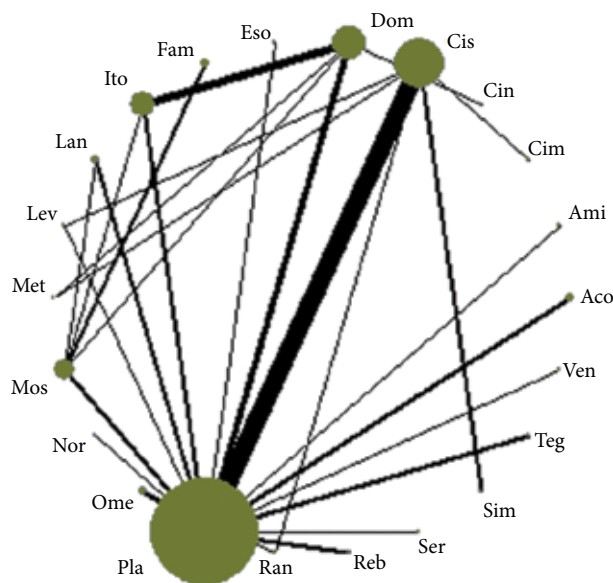
Важное значение придается эффективности итоприда при ковидных и постковидных расстройствах [24–26].

Добавление итоприда может привести к снижению потребности в использовании слабительных у паллиативных пациентов с хроническим запором [27]. Рандомизированное двойное слепое исследование моторики желудка и кишечника с помощью методов двухмерной ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии (прикроватные исследования) у больных с нарушением двигательных и речевых функций, находящихся в палатах интенсивного наблюдения, показало статистически достоверную высокую эффективность итоприда по сравнению с метоклопрамидом для улучшения процессов переваривания и усвоения пищи [28].

Рандомизированное изучение показателей выживаемости тяжелых больных, умирающих от цирротического асцита с гепаторенальным синдромом, выявило лучшие показатели по отношению к развитию спонтанного бактериального перитонита у группы лиц, получавших комбинацию антибиотика норфлоксацина и прокинетики итоприда для вторичной профилактики этого тяжелейшего состояния, нежели в группе больных, получавших только норфлоксацин [29].

В заключение приводим данные двух систематических обзоров и сетевой метаанализа.

Первый из них включал данные 71 рандомизированного клинического исследования с участием более 19 000 человек. Рисунки 1 и 2 демонстрируют эффективность итоприда по отношению к плацебо (наряду с рядом препаратов других фармгрупп) [30]. Последний систематический обзор и сетевой метаанализ указывают на достаточную эффективность итоприда при лечении функциональной диспепсии (рис. 3) [31]. ●



Примечание. Сетевая карта для сравнения различных вмешательств: Aco – акотиамид; Ami – амитриптилин; Cim – циметидин; Cin – циннаприд; Cis – цизаприд; Dom – домперидон; Eso – эзомепразол; Fam – фамотидин; Ito – итоприд; Lan – лансопризол; Lev – левосульпирид; Met – метоклопрамид; Mos – мосаприд; Nor – нортриптилин; Ome – омепразол; Pla – плацебо; Ran – ранитидин; Reb – ребамипид; Ser – сертралин; Sim – симетикон; Teg – тегасерод; Ven – венлафаксин; синим цветом обозначена эффективность препарата.

Рис. 3. Эффективность итоприда по отношению к плацебо при лечении функциональной диспепсии

## Литература

- Maneerattanaporn M., Chang L., Chey W.D. Emerging pharmacological therapies for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011; 40 (1): 223–243.
- Mushiroda T., Douya R., Takahara E., et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metabol. Dispos.* 2000; 28: 1231–1237.
- Choung R.S., Talley N.J., Peterson J., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19 (3): 180–187.
- Bhatia M., Dass R., Rath G. RP-HPLC bioanalytical method of itopride hydrochloride for determination and its pharmacokinetic applications. *Res. J. Pharm. Technol.* 2022; 15 (9): 4012–4016.
- Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (12): 8–12.
- Звягинцева Т.Д. Патогенетически обоснованная стратегия лечения ФГИР: фокус на прокинетики. *Гастроэнтерология.* 2020; 1 (55): 18–20.
- Talley N.J., Tack J., Ptak T., et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008; 57: 740–746.
- Mei L.I. One case of galactorrhoea induced by itopride hydrochloride tablets. *Chinese J. Pharmacovigilance.* 2018; 15 (6): 374.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Гастрит и дуоденит». Возрастная категория: взрослые. 2021.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель 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; 8: 5–117.
- Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Ополонский Д.В. Лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 3 (175): 47–53.



12. Carbone F, Vandenberghe A., Holvoet L., et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022; 34 (8): e14337.
13. Никитин И.Г., Алиева А.М. Итоприд как ключевой элемент лечения функциональной (неязвенной) диспепсии у взрослых. *Лечебное дело.* 2022; 2: 93–98.
14. Нурмагомаева З.С. Бронхиальная астма и желудочно-пищеводный рефлюкс. *Дневник Казанской медицинской школы.* 2020; 2: 17–20.
15. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит.* 2020; 37: 11–16.
16. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013; 270 (4): 1385–1390.
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012; 26: 18–23.
18. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (резолуция экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 29 (6): 7–14.
19. Тихонов С.В. и др. Мультиадресная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит.* 2021; 6: 8–13.
20. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Эффективность прокинетика итоприда при сахарном диабете 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 9 (181): 35–39.
21. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Желудочно-кишечные осложнения пациентов с сахарным диабетом: вопросы диагностики и лечения. *Лекарственный вестник.* 2018; 12 (2): 14–22.
22. Yao J., Peng B., Shi X.-Y., et al. Efficacy and safety of  $\alpha$ -lipoic acid combined with prokinetic agents in the treatment of diabetic gastroparesis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019; 12 (10): 12113–12122.
23. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2002; 6 (5): 244–251.
24. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. *Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 7 (179): 4–51.
25. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 40 (3): 39–44.
26. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (3): 120–152.
27. Dzierzanowski T., Kozlowski 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 (5): 1271–1278.
28. Elmokadem E.M., El Borolossy M., Bassiouny A.M., et al. 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 (1): 1–13.
29. Younes A.Y.M., Abd-Elsalam S., Attia G.F., Shehata M.A.H. Norfloxacin with itopride versus norfloxacin alone in secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized trial. *Egypt. Liver J.* 2021; 11 (1): 1–7.
30. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 53 (1): 8–21.
31. 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.* 2022; 67 (1): 187–207.

### **Itopride Hydrochloride – a Broad-Based Prokinetic: Data from Meta-Analyses and Systematic Reviews**

L.B. Lazebnik, PhD, Prof.

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

Contact person: Leonid B. Lazebnik, leonid.borisl@gmail.com

*Itopride hydrochloride is an effective modern prokinetic that implements motor-evacuation activity of the hollow organs of the gastrointestinal tract, but mainly in its upper parts (the level of credibility of recommendations – B, the level of reliability of evidence – 1), which is confirmed by the results of multicenter double-blind randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. The drug is practically devoid of undesirable effects, is easily tolerated and does not enter into competitive relations with drugs of other pharmaceutical groups.*

**Key words:** *itopride, itopride hydrochloride, prokinetic, functional dyspepsia, functional disorders of the digestive system*