

УДК 616.33/34-085

Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Modern options of application of domperidone in gastroenterology

A.A. Sheptulin

Chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных применению прокинетики домперидона (Д) при лечении различных гастроэнтерологических заболеваний.

Основные положения. Данные литературы показывают, что антагонист допаминовых рецепторов Д является эффективным препаратом для лечения таких заболеваний, как функциональная диспепсия, диабетический и идиопатический гастропарез, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (в составе комбинированной терапии), а также для устранения тошноты и рвоты, вызванных приемом цитотоксичных препаратов. Побочные эффекты при использовании Д обусловлены возможностью гиперпролактинемии, которая редко имеет клиническое значение.

Заключение. Домперидон может с успехом применяться для лечения гастроэнтерологических заболеваний, сопровождающихся первичными или вторичными нарушениями моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, прокинетики, домперидон.

The aim of review. To carry out analysis of the publications devoted to application of prokinetic drug *domperidone* (D) at various gastroenterological diseases.

Key points. Literature data demonstrate, that dopamine receptor antagonist D is effective drug for treatment of such diseases, as functional dyspepsia, diabetic and idiopathic gastroparesis, gastroesophageal reflux disease (within combined treatment modes), and for relief of nausea and vomiting, caused by cytotoxic agents as well. Side effects at application of D are determined by risk of hyperprolactinemia, which rarely clinically relevant.

Conclusion. Domperidone can be successfully applied for treatment of gastroenterological diseases accompanying primary or secondary disorders of stomach and duodenum motility.

Key words: disorders of motility of the stomach and duodenum, prokinetics, domperidone.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow State medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university

В последние годы большое внимание привлекает класс лекарственных препаратов, оказывающих стимулирующее действие на моторику верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и получивших название прокинетики. Это связано с широкой распространенностью заболеваний, при которых важную патогенетическую роль играет ослабление тонуса и перистальтики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В зависимости от того, на каком этапе проявляют себя данные нарушения, выделяют заболевания с первичным расстройством моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, идиопатический гастропарез) и вторичными расстройствами двигательной функции верхних отделов ЖКТ (например, диабетический гастропарез, болезни оперированного желудка и др.).

Стимулирующее действие на моторику ЖКТ могут оказывать лекарственные препараты различных фармакологических групп: агонисты холинэргических рецепторов (карбахолин, бетанехол, физостигмин), агонисты 5-HT₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), агонисты мотилинорных рецепторов (эритромицин), антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и пр.

Между тем в реальной гастроэнтерологической практике *карбахолин* и *физостигмин* не применяются вследствие выраженных побочных эффектов. Агонист мотилинорных рецепторов *эритромицин* назначается иногда в течение короткого курса (до 5–7 дней) для лечения острого гастропареza. Более длительное применение этого препарата не рекомендуется из-за риска развития осложнений, связанных с продолжительным приемом антибиотиков. В настоящее время изучается эффективность в лечении нарушений моторики желудка препаратов, также являющихся по своему механизму действия агонистами мотилинорных рецепторов (*алемцинал*, *мителцинал*, *атилмотин* и др.), но лишенных антибактериальной активности. Однако первые результаты свидетельствуют о том, что и прокинетики свойства перечисленных лекарственных средств оказываются существенно менее выраженными, чем у эритромицина [8].

Мотилинорподобный пептид *грелин* (агонист грелиновых рецепторов) проявил себя как хороший прокинетик, усиливающий тонус желудка и улучшающий его опорожнение. Но при этом установлено, что он обладает серьезными побочными эффектами: проникает через гематоэнцефалический барьер и увеличивает выработку гормона роста, приводит к развитию ожирения и повышает риск возникновения акромегалии [8].

Первоначально хорошо зарекомендовавшие себя агонисты 5-HT₄-рецепторов *цизаприд* и *тегасерод* были отозваны в большинстве стран с

фармацевтического рынка из-за опасности возникновения при их приеме серьезных кардиологических осложнений (в первом случае — удлинение интервала Q–T, во втором — повышение относительного риска острых сердечно-сосудистых нарушений). Еще один потенциальный прокинетик — агонист рецепторов холецистокинина *локсиглу-мид* до сих пор находится на стадии клинических исследований.

Таким образом, сегодня в качестве прокинетиков реально применяются лишь антагонисты допаминовых рецепторов — **метоклопрамид**, **домперидон** (Д) и новый прокинетический препарат с комбинированным механизмом действия — **итоприда гидрохлорид** [1]. При этом домперидон (мотилиум) относится к числу наиболее часто назначаемых прокинетических средств.

Д является известным препаратом, получившим распространение в 58 странах. Опыт его применения нашел отражение в различных оригинальных статьях и обзорах, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе [4, 5]. Возобновление интереса к этому препарату в последние годы обусловлено тем, что он, наконец, был разрешен авторитетной американской организацией по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (Food and Drug Administration — FDA) к применению в США для лечения гастроэнтерологических заболеваний, резистентных к другим медикаментам [13]. Это делает целесообразным еще раз рассмотреть особенности фармакокинетики и фармакодинамики Д, спектр показаний для его назначения, побочные проявления.

Фармакокинетика и фармакодинамика. Молекулярная масса Д составляет 425,9. При пероральном приеме его биодоступность оказывается достаточно низкой (13–17%), что объясняется выраженностью эффекта первого прохождения через печень. Максимальная концентрация в крови достигается через 30–60 мин. В крови Д связывается с белками плазмы и быстро метаболизируется в печени, выделяясь затем в виде неактивных метаболитов с мочой (32%) и калом (66%). Период его полувыведения составляет у здоровых лиц около 7,5 ч и может удлиняться у больных со сниженной функцией почек.

Преимуществом Д по сравнению с метоклопрамидом является то, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер [3] и соответственно не оказывает влияния на центральную нервную систему [13]. Фармакологические эффекты обоих препаратов связаны с блокадой допаминовых рецепторов. При этом если метоклопрамид обладает как центральным, так и периферическим антидопаминэргическим действием, то Д влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Д повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную способность желудка и препятствует его релаксации, ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, улучшает антродуоденальную координацию. Несмотря на отсутствие влияния на центральную нервную систему, Д оказывает противорвотный эффект за счет действия на хеморецепторы триггерной зоны, расположенной в четвертом желудочке вне пределов гематоэнцефалического барьера.

Эффективность клинического применения.

Наибольшее число исследований было посвящено применению Д при лечении *функциональной диспепсии* (ФД) — заболевания функциональной природы, проявляющегося четырьмя основными диспепсическими симптомами: болями или ощущением жжения в эпигастрии, чувством переполнения в подложечной области после еды, ранним насыщением [16]. В нашей стране такие больные до сих пор часто расцениваются как больные хроническим гастритом, протекающим с клиническими проявлениями [2].

Учитывая важную роль в патогенезе ФД таких нарушений моторики желудка, как расстройства аккомодации в ответ на прием пищи, нарушения ритма перистальтики, ослабление моторики антрального отдела с нарушением эвакуаторной функции, расстройства антродуоденальной координации, прокинетики, наряду с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), являются основным классом лекарственных препаратов, использующихся при лечении данного заболевания.

Мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков значительно превышала таковую при назначении плацебо (соответственно 61 и 41%). При этом показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) при использовании прокинетиков оказался равным 4 [11]. Последний мета-анализ, охвативший 1844 больных, принимавших прокинетики, и 1591 больного, получавшего плацебо, доказал положительное влияние курсового приема прокинетиков на частоту и выраженность симптомов диспепсии [7].

Были опубликованы материалы 8 плацебоконтролируемых исследований, свидетельствовавших о более высокой эффективности Д в лечении больных ФД по сравнению с плацебо [13], и одной работы об одинаковом влиянии Д и итиоприда гидрохлорида [14]. Оценка 4 исследований (качество которых позволяло взять их для проведения мета-анализа), включавших 211 пациентов с ФД, подтвердила более высокую эффективность Д по сравнению с плацебо [17]. Недавно была опубликована работа, в которой отмечена способность Д устранять симптомы диспепсии, возникавшие в

ночное время в результате дуоденогастрального рефлюкса желчи [15].

Принимая во внимание хроническое течение ФД, одной из нерешенных проблем остается возможность длительного применения прокинетиков (в том числе Д) [13].

Исследования, посвященные изучению эффективности использования Д при *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), проводились еще в эру до широкого применения ингибиторов протонной помпы, которые в дальнейшем заняли основное место в терапии данного заболевания, вытеснив прокинетики и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

В последние годы, когда была выявлена резистентность значительного числа больных ГЭРБ к ИПП, вопрос о возможности назначения прокинетиков вновь стал актуальным, «поскольку ГЭРБ — это заболевание с первичным нарушением моторики и прокинетики могли бы быть идеальными препаратами для ее лечения» [19]. Предпосылками к применению этих препаратов (в частности, Д) служит замедление опорожнения желудка, которое часто обнаруживается при ГЭРБ [13]. В настоящее время многие алгоритмы лечения ГЭРБ предполагают включение в них — в качестве средства дополнительной терапии (add-on medication) — прокинетиков, способных улучшить результаты терапии таких пациентов [9].

Как известно, прокинетики занимают важное место в лечении *гастропареза* — состояния, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции желудка, сопровождающееся чувством переполнения в подложечной области, тошнотой, повторными эпизодами рвоты. В клинической практике чаще всего встречаются диабетический гастропарез, возникающий в результате поражения нервных окончаний стенки желудка (диабетической нейропатии), идиопатический гастропарез, наблюдающийся преимущественно у женщин молодого возраста и обусловленный нередко психопатологическими факторами (например, скрыто протекающей депрессией), а также гастропарез, возникающий после операций на желудке (в частности, после ваготомии).

Препаратом первой линии для лечения гастропареза длительное время считался метоклопрамид. Однако его длительное применение ограничивается высокой (до 40%) частотой центральных побочных эффектов, включающих в себя головную боль, головокружение, сонливость, двигательное беспокойство, депрессию, экстрапирамидные реакции, а также гормональные нарушения (гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия и др.) [8].

В литературе опубликованы данные нескольких плацебоконтролируемых исследований, которые свидетельствуют об эффективности приема Д в высоких дозах (80–120 мг/сут) и в течение

длительного времени (до 6 мес): уменьшалась выраженность клинических симптомов диабетического гастропареза, улучшалось качество жизни больных [13]. Важно при этом, что при одинаковой эффективности Д и метоклопрамида частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы при использовании Д была существенно ниже, чем при терапии метоклопрамидом [12]. Кроме того, как показали проведенные исследования, длительное (в среднем около 14 мес) применение Д у больных с диабетической гастропатией сопровождалось улучшением течения сахарного диабета и уменьшением потребности в инсулине [6].

Известный специалист по изучению нарушений моторики желудка R.W. McCallum представил результаты продолжительного (в среднем около 20 мес) приема Д в высоких дозах (до 120 мг/сут) при лечении больных с тяжелым идиопатическим гастропарезом с оценкой эффективности препарата и выраженности его пролактинстимулирующего действия. В ходе терапии пациенты прибавили в весе (в среднем 7 кг), сократилось число госпитализаций каждого больного (в среднем с 5 до 1). Что касается максимального повышения уровня пролактина в крови на фоне столь длительного применения Д, то при верхней границе нормы в 40 нг/мл и минимальном содержании, необходимом для появления галактореи, 120 нг/мл он составил 50 нг/мл. Это позволило авторам сделать вывод не только о высокой эффективности Д в лечении идиопатического гастропареза, но и о безопасности его длительного применения в высоких дозах (цит. по [4]).

Использование Д эффективно для устранения *тошноты и рвоты*, возникающих у больных *после операции*, а также *при приеме цитотоксических лекарственных препаратов*. В открытых неконтролируемых исследованиях была отмечена, кроме того, эффективность Д для ликвидации тошноты и рвоты у больных с дисменореей, черепно-мозговыми травмами, мигренью, у пациентов, находящихся на гемодиализе, у лиц, получающих лучевую терапию и противопаркинсонические препараты. Д может оказаться полезным и в педиатрической практике при устранении указанных симптомов у детей, страдающих нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ (в частности, ГЭРБ), гастроэнтеритом, инфекционным гепатитом и получающих цитотоксические препараты [13].

Говоря об оптимальных дозах Д и длительности его применения при наличии гастропареза, тошноты и рвоты, следует иметь в виду, что назначаемые практикующими врачами разовые и суточные дозы (соответственно 10 и 30 мг) нередко оказываются недостаточными. Обычная доза, с которой рекомендуется начинать лечение, должна составлять 20 мг 3 раза в день за 15–30 мин

до еды и перед сном. При отсутствии эффекта в течение 2–4 нед эта доза может быть увеличена до 30 мг 4 раза в сутки. Детям препарат назначается в виде суспензии (0,3 мг/мл 3 раза в день перед едой и на ночь). При сниженной концентрационной способности почек кратность приема Д, с учетом увеличения периода его полувыведения, уменьшается до 1–2 раз в сутки [13].

Безопасность применения и побочные эффекты. Д является достаточно безопасным препаратом и обычно хорошо переносится. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, противорвотное действие Д проявлялось в дозе 7 мкг/кг массы тела, а центральный седативный эффект — в дозе 2260 мкг/кг массы тела (т. е. в 323 раза большей). Такое соотношение между терапевтическими и потенциально токсическими дозами свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата. Этого нельзя было сказать о метоклопрамиде и клеопримиде, у которых указанное соотношение составило соответственно 4,5 и 3,9 [10].

Нарушения сердечного ритма описаны при внутривенном введении Д. Эта лекарственная форма для клинического применения, как известно, не выпускается. Поскольку потенциально Д все же способен удлинять интервал $Q-T$ (особенно при сопутствующей гипокалиемии), то перед началом лечения рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ и определять уровень калия в сыворотке крови. Продолжительность $Q-T > 450$ мс служит противопоказанием для назначения препарата [18].

В отличие от метоклопрамида Д не вызывает побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (в первую очередь, экстрапиримидных расстройств). К наиболее частым побочным реакциям Д, возникающим у 1,8–7% больных, относятся головная боль, утомляемость, сухость во рту, диарея. Как и все антагонисты допаминовых рецепторов, Д может повышать содержание пролактина в крови, что, однако, редко имеет клиническое значение (развитие галактореи, нарушений менструального цикла, гинекомастии) и, как правило, не служит причиной отмены препарата [13].

Заключение

Домперидон является современным прокинетиком, оказывающим эффективное действие при различных заболеваниях, протекающих с ослаблением моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и проявляющихся тошнотой, рвотой — при лечении ФД (хронического гастрита с симптомами диспепсии), идиопатического и диабетического гастропареза, ГЭРБ (в составе комбинированной терапии), устранении тошноты и рвоты другого происхождения.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка: Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 1–30.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Guidelines on investigation and treatment of patients with disorders of motor function of the stomach: Manual for practitioners. — М., 2003. — P. 1–30.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А.* Функциональная диспепсия. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 112 с.
2. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A.* Functional dyspepsia. — М.: MEDpress-inform, 2011. — 112 p.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — 2-е изд. — М.: Литтерра, 2011. — С. 49–58.
3. A rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs / ed.: *V.T. Ivashkin*. — 2 изд. — М.: Litterra, 2011. — P. 49–58.
4. *Шептулин А.А.* Прокинети́ческий препарат мотилиум: фармакологические свойства и возможности клинического применения // *Клин. мед.* — 1997. — № 11. — С. 48–50.
4. *Sheptulin A.A.* Prokinetic drug motilium: pharmacological properties and options for clinical application // *Klin. med.* — 1997. — N 11. — P. 48–50.
5. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // *Drugs*. — 1982. — Vol. 24. — P. 360–400.
6. *Daboul I., Taleb N., Alkhesen M., Abell T.L.* Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12. — P. 480.
7. *Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K.* et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 304–310.
8. *Karamanolis G., Tack J.* Promotility medications — now and in the future // *Dig. Dis.* — 2006. — Vol. 24. — P. 297–307.
9. *Malfertheiner P.* Gastroesophageale Refluxkrankheit // *Falk Gastro-Kolleg.* — 2009. — N 2. — S. 21–41.
10. *Michiels M., Hendriks R., Heykants J.* On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. II. Tissue distribution, placental and milk transfer of domperidone in the Wistar rat // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1981. — Vol. 6. — P. 37–48.
11. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
12. *Paterson D., Abell T., Rothstein R.* et al. Comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1230–1234.
13. *Reddymasu S.C., Soykan I., McCallum W.* Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. Clinical reviews // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2036–2045.
14. *Sawant 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 // *J. Assoc. Physicians India.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
15. *Sheng-Liang Chen, Jie-Ru J., Ping Hu.* Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 613–617.
16. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
17. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J.* Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 689–696.
18. *Wolbrette D.L.* Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 39–44.
19. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the future of GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 204–208.