



# Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии

А.А. Шептулин<sup>1\*</sup>, Ю.С. Работягова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

**Цель обзора.** Оценить эффективность и безопасность применения нового прокинетического препарата акотиамида при лечении функциональной диспепсии.

**Основные положения.** Акотиамид является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и обратимым ингибитором активности ацетилхолинэстеразы. У пациентов с функциональной диспепсией акотиамид нормализует аккомодацию фундального отдела желудка и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Проведенные исследования подтвердили более высокую эффективность акотиамида по сравнению с плацебо в уменьшении выраженности таких симптомов функциональной диспепсии, как чувство переполнения и вздутия в подложечной области после еды, раннее насыщение. Преимуществом акотиамида по сравнению с другими прокинетиками (в частности, метоклопрамидом и домперидоном) является высокая безопасность применения и отсутствие влияния на продолжительность интервала Q-T.

**Заключение.** Высокая эффективность и безопасность применения делает целесообразным использование акотиамида в лечении больных с функциональной диспепсией.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, лечение, акотиамид

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

## Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia

Arkadiy A. Sheptulin<sup>1\*</sup>, Yulia S. Rabotyagova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the efficacy and safety of the new prokinetic drug acotiamide in the treatment of functional dyspepsia.

**Key findings.** Acotiamide is an antagonist of inhibitory muscarinic receptors of type 1 and 2 and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase activity. In patients with functional dyspepsia acotiamide normalizes the accommodation of the fundal part of the stomach and accelerates delayed gastric emptying. The conducted studies have confirmed the higher efficacy of acotiamide compared to placebo in reducing the severity of such symptoms of functional dyspepsia as a feeling of epigastric postprandial fullness and bloating, early satiation. The advantage of acotiamide in comparison to other prokinetics (in particular, metoclopramide and domperidone) is the high safety of use and the absence of influence on the duration of the Q-T interval.

**Conclusion.** The high efficacy and safety of the application makes it advisable to use acotiamide in the treatment of patients with functional dyspepsia.

**Keywords:** functional dyspepsia, prokinetics, acotiamide

**Conflict of interest:** the publication was supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**For citation:** Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра под «функциональной диспепсией» (ФД) понимают комплекс симптомов (боль и ощущение жжения в эпигастрии, чувство переполнения и вздутия в подложечной области, раннее насыщение), которые отмечаются у больного в течение трех последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями (такими как язвенная болезнь, хронический панкреатит и др.). В зависимости от того, какие симптомы ФД выступают на передний план в клинической картине заболевания, выделяют синдром боли в эпигастрии (СБЭ), когда ведущими жалобами оказываются боль и чувство жжения в подложечной области, и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), при котором превалируют такие жалобы, как чувство переполнения и вздутия в эпигастрии и раннее насыщение. Оба варианта ФД могут сочетаться друг с другом, а также с отрыжкой и тошнотой [1].

Актуальность проблемы ФД определяется прежде всего тем, что она относится к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний. Ее распространенность в США, Канаде и Великобритании составляет 8–12 % [1]. При этом на долю ППДС приходится 61 % случаев ФД, на долю СБЭ – 18 %, сочетание обоих вариантов встречается у 21 % пациентов [2]. У больных с ФД значительно снижается качество жизни. Они чаще берут больничный лист по сравнению с другими работниками, и государственное здравоохранение несет большие расходы на обследование и лечение таких пациентов [3].

Выбор лекарственных средств для лечения больных ФД определяется ее клиническим вариантом. Римские критерии IV пересмотра рекомендуют при СБЭ назначение антисекреторных препаратов: блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина, ингибиторов протонного насоса (ИПН), которые, по данным контролируемых исследований, оказываются на 10–15 % эффективнее по сравнению с плацебо. При ППДС применение антисекреторных лекарственных средств не приносит успехов. В таких случаях рекомендуются препараты, нормализующие моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. В предлагаемом обзоре рассматриваются эффективность и безопасность применения нового прокинетического препарата акотиамида.

### Фармакологические свойства и механизмы действия акотиамида

Акотиамид (акотиамида гидрохлорида тригидрат, или Z-338) полностью именуется «N-[2-[бис(1-метилэтил)амино]этил]-2-[(2-гидрокси-4,5-диметоксибензоил)амино]тиазол-4-карбоксамид», является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и имеет относительную молекулярную массу 450,6 г/моль [4].

Константа ингибирования (inhibition constant,  $K_i$ ) акотиамида в отношении  $M_1$ - и  $M_2$ -мускариновых рецепторов человека составляет 27 и 31 мкмоль/л соответственно, что позволяет ему осуществлять свои фармакодинамические эффекты.

Кроме того, акотиамид оказывает также обратимое ингибирующее действие на активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Средняя ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration,  $IC_{50}$ ) акотиамида в отношении АХЭ человека составляет 3 мкмоль/л. Прокинетическое действие акотиамида полностью устраняется при предварительном введении атропина. В отличие от метоклопрамида, домперидона и мозаприда акотиамид не проявляет аффинности к  $D_2$ -допаминовым и серотониновым receptorам [5, 6].

В результате взаимодействия акотиамида с  $M_1$ - и  $M_2$ -мускариновыми ацетилхолиновыми receptorами и ингибирования АХЭ у пациентов с ФД нормализуется аккомодация фундального отдела желудка и ускоряется его замедленное опорожнение [7–9]. Характерно, что при оценке эвакуаторной функции желудка с помощью  $^{13}\text{C}$ -дыхательного теста с уксусной кислотой у здоровых добровольцев акотиамид в дозе 100 и 300 мг перед едой не влиял на эвакуацию у них жидкой пищи [10, 11].

### Эффективность акотиамида в лечении пациентов с функциональной диспепсией

K. Matsueda et al. [12] провели в Японии многоцентровое исследование, включавшее в себя 892 пациента, из которых 450 больных получали в течение 4 недель акотиамид по 100 мг 3 раза в день, а 442 пациента — плацебо. Оценивалась общая эффективность лечения (overall treatment effect) и частота устранения симптомов, связанных с приемом пищи (ощущение переполнения в подложечной области после еды, вздутие в эпигастрии, раннее насыщение). При этом использовалась шкала Лайкерта, содержащая 7 вариантов динамики клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием: «выраженное улучшение», «улучшение», «незначительное улучшение», «отсутствие изменений», «незначительное ухудшение», «ухудшение» и «выраженное ухудшение».

Общая эффективность лечения в этом исследовании была отмечена у 52,2 % больных, получавших акотиамид, и у 34,8 % больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Через 4 недели лечения исчезновение всех трех симптомов, связанных с приемом пищи, было отмечено у 15,3 % больных, получавших акотиамид, и у 9,0 % пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,004$ ). Чувство переполнения в подложечной области исчезло в группах больных, получавших акотиамид и плацебо, в 22,7 и 16,6 % случаев ( $p = 0,026$ ) соответственно, вздутие в эпигастрии — в 34,5 и 28,5 % ( $p = 0,084$ ), раннее насыщение — в 25,4 и 37,8 % случаев ( $p < 0,001$ ). При этом в основной группе по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, достоверно

улучшилось качество жизни пациентов. Частота побочных эффектов в основной и контрольной группах была одинаковой, при этом значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено не было.

S. Shinozaki et al. [13] наблюдали 33 больных с СБЭ и 41 больного с ППДС, получавших в течение 3 месяцев акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день. Через 1 месяц лечения в группе больных с СБЭ улучшение отметили 63 % пациентов, а полное исчезновение жалоб — 42 %. Через 3 месяца лечения указанные показатели составили 69 и 39 % соответственно. В группе больных с ППДС выраженно уменьшилась через месяц у 56 % пациентов, через 3 месяца — у 78 % ( $p = 0,021$ ). Полное исчезновение жалоб отмечалось через месяц у 17 % пациентов, через 3 месяца — у 46 % ( $p = 0,004$ ). Эффективность лечения была ниже при тяжелом течении ФД ( $p = 0,013$ ). Авторы сделали вывод, что акотиамид эффективен как при СБЭ, так и при ПДС.

S. Porika et al. [14] наблюдали в Индии 132 пациентов (85 мужчин и 47 женщин) с ФД, принимавших в течение 4 недель акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в сутки. При этом в конце 2-й и 4-й недель с помощью шкалы Лайкерта оценивались общая эффективность лечения ППДС, СБЭ и сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, отрыжки), а также качество жизни. Эффективность акотиамида через 2 и 4 недели лечения составила у больных с ППДС 51,5 и 65,9 % соответственно, у пациентов с СБЭ — 31,8 и 41,7 %. Исчезновение тошноты, рвоты и отрыжки через 2 недели наблюдалось у 18,2, 17,4 и 16,7 % больных соответственно, через 4 недели — у 18,2, 17,4 и 18,2 % пациентов. У больных также достоверно улучшилось качество жизни. Побочные эффекты были выявлены лишь у 7 больных (5,3 %). При этом у 4 человек отмечалось головокружение, у 3 — головная боль, у 1 — тошнота.

K. Matsueda et al. [15] провели сравнительное исследование наиболее эффективной суточной дозы акотиамида в лечении ФД [15]. В течение 4 недель 115 больных ФД получали акотиамид в дозе 50 мг 3 раза в сутки, 108 пациентов — в дозе 100 мг 3 раза в сутки, 116 человек — в дозе 300 мг 3 раза в сутки, 112 больных получали плацебо. Общая эффективность лечения оценивалась с использованием шкалы Лайкерта.

Уменьшение выраженности симптомов ФД наблюдалось у 49,1 % пациентов, принимавших плацебо, у 48,7 % больных, принимавших акотиамид в суточной дозе 150 мг, у 58,3 % пациентов, получавших акотиамид в суточной дозе 300 мг, и у 56,9 % больных, принимавших акотиамид в суточной дозе 900 мг. У пациентов, принимавших акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день, частота устранения ощущения переполнения желудка после приема пищи была существенно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Авторы

сделали вывод, что указанная доза препарата является при лечении ФД наиболее эффективной.

Проведенный метаанализ 6 работ показал, что вероятность уменьшения выраженности симптомов ФД (hazard ratio, HR) у пациентов, получавших акотиамид, по сравнению с больными, принимавшими плацебо, составила 1,29 ( $p < 0,00001$ ). Акотиамид был эффективен у больных с ППДС ( $HR = 1,29$ ;  $p = 0,003$ ), но его влияние на СБЭ не отличалось от такого при применении плацебо ( $HR = 0,92$ ;  $p = 0,39$ ). Частота побочных эффектов не различалась в группах пациентов, получавших акотиамид и плацебо. Наиболее эффективной оказалась доза 100 мг 3 раза в день [16].

Изучался вопрос о частоте рецидивирования симптомов ФД после прекращения приема акотиамида. S. Shinozaki et al. [17] показали, что к концу года после прекращения лечения ремиссия заболевания сохранялась у 51 % больных. Было установлено, что предиктором рецидива является наличие у больных смешанного варианта ФД (сочетания СБЭ и ППДС). Возобновление приема акотиамида приводило к концу первого месяца к уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания. В другом исследовании эти авторы наблюдали 79 пациентов с ФД (в среднем в течение 1,9 года) после успешного лечения акотиамилом. Рецидивы клинических симптомов заболевания наблюдались у 25 % больных. Чаще всего они отмечались при очень выраженной клинической картины ФД (отношение шансов (ОШ) составило 15,04;  $p = 0,013$ ). Продолжение приема акотиамида в течение года достоверно уменьшало частоту рецидивов (ОШ = 0,16;  $p = 0,004$ ) [18].

Как известно, ФД часто сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), что обуславливается увеличением частоты спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера при нарушении аккомодации фундального отдела желудка [3]. K. Muta et al. [19] наблюдали 29 пациентов с ФД, у которых одновременно имелись клинические симптомы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом. В течение 2 недель больные принимали акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в сутки. На фоне лечения у пациентов уменьшилась выраженность клинических симптомов, связанных как с ФД, так и с ГЭРБ. Y. Funaki et al. [20] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 16 пациентов с ФД, у которых дополнительно отмечалась изжога, обусловленная незрозивной формой ГЭРБ и отличавшаяся резистентностью к применению ИПН. Добавление акотиамида привело не только к уменьшению чувства переполнения в эпигастральной области после еды, но и к снижению выраженности изжоги.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности комбинированного применения акотиамида и антисекреторных препаратов (ИПН, блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина). Так, было показано, что комбинированное применение

акотиамида (в дозе 300 мг в сутки) и рабепразола (в суточной дозе 10 мг) достоверно уменьшало выраженность жалоб как у больных с СБЭ, так и у пациентов с ППДС [21]. S. Mayanagi et al. [22] применяли акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день у больных ФД, у которых монотерапия эзомепразолом в дозе 20 мг в день была недостаточно эффективной. Через 2 недели комбинированной терапии у 78 % пациентов отмечалось уменьшение выраженности как симптомов СБЭ, так и симптомов ППДС.

T. Takeuchi et al. [23] провели исследование, в которое были включены больные с сочетанием ФД и ГЭРБ, у которых монотерапия рабепразолом, проводившаяся в течение 8 недель, оказалась недостаточно эффективной. Больные были разделены на две группы: пациентам 1-й группы к лечению был добавлен акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день, у больных 2-й группы была удвоена доза рабепразола. Уменьшение выраженности таких симптомов, как изжога, боль в эпигастрии и чувство переполнения в подложечной области более чем на 50 % было отмечено в 1-й группе у 40,8 % больных, во 2-й группе — у 46,9 % пациентов (различия недостоверны). Авторы сделали вывод, что в случае резистентности больных с сочетанием ФД и ГЭРБ к рабепразолу комбинация акотиамида и рабепразола может быть альтернативой удвоению дозы ИПН.

M. Hojo et al. [24] провели рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности применения у 50 больных ФД (по 25 человек в каждой группе) в течение 28 дней комбинации акотиамида (по 100 мг 3 раза в день) и фамотидина (по 10 мг 2 раза в день), а также комбинации акотиамида и плацебо. При оценке общей эффективности лечения существенных различий между группами выявлено не было, однако число пациентов с СБЭ, у которых показатели по шкале выраженности боли уменьшились более чем на 50 % по сравнению с исходными, в группе больных, получавших акотиамид и фамотидин, оказалось выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо.

### Сравнительная эффективность и безопасность применения акотиамида и других прокинетиков

В ряде работ сопоставлялась эффективность акотиамида и других прокинетиков. Так, S. Sinha et al. [25] провели сравнительное исследование, включавшее 220 больных с ППДС, принимавших в течение 4 недель либо акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в сутки, либо прокинетик мозаприд в дозе 5 мг 3 раза в сутки. Общая эффективность лечения при анализе с позиций терапевтических намерений (intention to treat, ITT) составила для акотиамида 95,15 %, для мозаприда — 89,81 %, при анализе «по протоколу» (per protocol) — 98 и 93,3 % соответственно. Оба препарата хорошо переносились. Авторы сделали вывод об одинаковой эффективности обоих препаратов.

Y.J. Yang et al. [26] провели метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 4473 пациента с ФД. При оценке результатов рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Так, эффективность акотиамида и итоприда оказалась одинаковой (ОШ = 1,1). Эффективность акотиамида при сравнении с домперидоном (ОШ = 1,51), тримебутином (ОШ = 2,32) и метоклопрамидом (ОШ = 3,07) была более низкой.

В то же время достаточно остро стоит вопрос о безопасности применения прокинетиков (прежде всего метоклопрамида и домперидона). Наиболее частыми побочными эффектами метоклопрамида, являющегося агонистом серотониновых рецепторов 4-го типа, а также антагонистом центральных и периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа, служат экстрапирамидные нарушения, нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы, гиперпролактинемия.

При назначении антагониста периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа домперидона указанные побочные эффекты встречаются реже и выражены в значительно меньшей степени. В свою очередь, домперидон оказался способным блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять fazу деполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q-T с возможностью развития серьезных нарушений ритма. Данное осложнение характерно также для агонистов серотониновых рецепторов (цизаприд, мозаприд, прукалоприд) [27].

В отличие от упомянутых препаратов акотиамид не действует на дофаминовые рецепторы 2-го типа и не влияет на продолжительность интервала Q-T [5]. Было показано, что частота таких побочных эффектов, как повышение уровня пролактина, аланинаминотрансферазы и билирубина в крови у больных ФД, получавших акотиамид и плацебо, не различалась [28]. Высокий профиль безопасности применения акотиамида при ФД был отмечен и другими авторами [7].

Поскольку у больных ФД нередко выявляется сопутствующая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), представляла интерес возможность влияния терапии акотиамидом на результаты тестирования на наличие данной инфекции. Было установлено, что применение акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в сутки не влияло на показатели <sup>13</sup>С-уреазного дыхательного теста на *H. pylori* [29].

С учетом эффективности и безопасности акотиамида рекомендации Японского и Британского обществ гастроэнтерологов рассматривают его в качестве препарата первой очереди для лечения ФД [30, 31]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД также содержат информацию о данном препарате [32]. Предполагаемая регистрация акотиамида в России сделает возможным его применение и в нашей стране.

**Литература / References**

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Aziz A., Palsson O.S., Törnbom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
3. Ивашин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис Б.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Ivashin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis B.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2017. (In Russ.)].
4. Doi Y., Murasaki O., Kaibara M., Uezono Y., Hayashi H., Yano K., et al. Characterization of functional effects of Z-338, a novel gastropotokinetic agent, on the muscarinic M1, M2, and M3 receptors expressed in Xenopus oocytes. *Eur J Pharmacol.* 2004;505(1–3):31–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.10.003
5. Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K., Ueki S., Hori Y., Eta R., et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(3):791–800. DOI: 10.1124/jpet.110.174847
6. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
7. Sun Y., Song G., McCallum R.W. Evaluation of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(8):1161–8. DOI: 10.1517/17425255.2014.920320
8. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., 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 ultrasoundography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):540–5. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
9. Nakamura K., Tomita T., Tadayuki O., Asano H., Yamasaki T., Okugawa T., et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2017;52(5):602–10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
10. Kaai M., Inamori M., Matsura M., Iwata Y., Iida H., Fujita K., et al. Early effects of acotiamide or mosapride intake on gastric emptying: A randomized 3-way crossover study using the <sup>13</sup>C breath test. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;68(3):264–7. DOI: 10.3164/jcbn.20-162
11. Zai H., Matsueda K., Kusano M., Urita Y., Saito Y., Kato H. Effect of acotiamide on gastric emptying in healthy adult humans. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(12):1215–21. DOI: 10.1111/eci.12367
12. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454
13. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest.* 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230
14. Porika S., Veliganda K.C., Muni S.K., Acharya S., Mehta S.C., Sharma A.D. Real-world, non-interventional, observational study to evaluate effectiveness and tolerability of acotiamide hydrochloride hydrate in treatment of functional dyspepsia. *Adv Ther.* 2018;35(11):1884–93. DOI: 10.1007/s12325-018-0814-x
15. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(6):e168–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
16. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950
17. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kobayashi Y., Miura Y., et al. Timing and predictors of recurrence of dyspepsia symptoms after cessation of acotiamide therapy for functional dyspepsia: A long-term observational study. *Digestion.* 2020;101(4):382–90. DOI: 10.1159/000500134
18. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Kawarai Lefor A., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointestinal Liver Dis.* 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
19. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochiai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion.* 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010
20. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
21. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805
22. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237
23. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970
24. Hojo M., Nagahara A., Asaoka D., Takeda T., Izumi K., Matsumoto K., et al. A randomized, double-blind, pilot study of the effect of famotidine on acotiamide treatment for functional dyspepsia. *Digestion.* 2017;96(1):5–12. DOI: 10.1159/000477345
25. Sinha S., Chary S., Thakur P., Talluri L., Reddy M., Mohan J.M., et al. Efficacy and safety of acotiamide versus mosapride in patients with functional dyspepsia associated with meal-induced postprandial distress syndrome: A phase III randomized clinical trial. *Cureus.* 2021;13(9):e18109. DOI: 10.7759/cureus.18109
26. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
27. Giudicessi J.R., Ackerman M.J., Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: A focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):e13302. DOI: 10.1111/nmo.13302

28. Shrestha D.B., Budhathoki P., Subedi P., Rhadka M., Rarki P., Sedhai Y.R., et al. Acotiamide and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20532. DOI: 10.7759/cureus.20532
29. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Ogawa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on <sup>13</sup>C-urea breath test for Helicobacter pylori diagnosis. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jcbn.20-17
30. 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. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
31. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenios M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gut-jnl-2022-327737
32. Ивашин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Карташевко 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. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartashenko 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.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

### Сведения об авторах

**Шептулин Аркадий Александрович\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: arkalshep@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Работягова Юлия Сергеевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com;  
295006, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

### Information about the authors

**Arkadiy A. Sheptulin\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Yulia S. Rabotyagova** — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: yliyarabotyagova@gmail.com;  
295006, Simferopol, Lenina blvrd, 5/7.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Поступила: 17.05.2023 Принята: 24.07.2023 Опубликована: 29.02.2024  
Submitted: 17.05.2023 Accepted: 24.07.2023 Published: 29.02.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author