

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОКИНЕТИКОВ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА НА ПРИМЕРЕ ДОМПЕРИДОНА (МОТИЛАКА)

Архипов В.В. Сереброва С.Ю.

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ;

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

Устранение у больного таких симптомов, как тошнота, рвота, диспепсия, чувство тяжести в эпигастрии и изжога, почти всегда является для врача первоочередной задачей, от решения которой зависит самочувствие и качество жизни больных. Только в развитых западных странах ежегодно на препараты, нормализующие моторику желудка, расходуется миллиарды долларов [1]. При этом спектр применения препаратов, воздействующих на моторику ЖКТ, не ограничивается собственно гастроэнтерологическими заболеваниями: их применяют при диабетической гастропатии (наблюдается почти у 45% больных сахарным диабетом [2]) и для устранения нежелательных эффектов при терапии онкологических больных или при использовании леводопы.

В группе препаратов, устраняющих тошноту, рвоту и другие перечисленные нами симптомы, центральное место принадлежит домперидону (Мотилак) – препарату с сочетанным гастрокинетическим и противорвотным действием. По своему механизму действия, органам–мишеням и химическим особенностям домперидон существенно отличается от других препаратов, влияющих на моторику желудка (табл. 1). По своей химической структуре домперидон близок к галоперидолу и другим транквилизаторам бутирофенонового ряда, но существенно отличается от метоклопрамида и цизаприда. Домперидон является высокоселективным блокатором периферических допаминовых рецепторов (DA₂–рецепторы) [5]. Препарат взаимодействует преимущественно с периферическими DA₂–рецепторами, так как практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, несмотря на хорошее распределение в тканях организма (объем распределения препарата составляет 5,71 кг–1) [6]. DA₂–рецепторы, в свою очередь, благодаря взаимодействию с холинергической системой [7], обуславливают ингибирующее влияние дофамина на мышечные волокна в ЖКТ [8,9]. Подавляя влияние дофамина, домперидон увеличивает спонтанную активность желудка [10], увеличивает давление нижнего пищеводного сфинктера и активизирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка [11]. Препарат также усиливает частоту, амплитуду и продолжительность сокращений двенадцатиперстной кишки и уменьшает время пассажа пищевых масс по тонкому кишечнику [12]. Эти эффекты обеспечивают способность препарата купировать тошноту, рвоту и другие диспепсические жалобы. При применении в терапевтических дозах (около 10–20 мг каждые 4–8 часов) домперидон практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, но при длительном использовании способен вызывать нежелательные эффекты, связанные с блокадой центральных допаминовых рецепторов (в частности, активацию пролактина) [13,14]. Потенциально нежелательные последствия также может иметь взаимодействие домперидона с DA₂–рецепторами сердечно–сосудистой системы. После приема внутрь домперидон быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность препарата составляет от 12,7 до 17,6% при приеме натощак, если препарат применяется на фоне приема пищи, биодоступность составляет до 23,6% [15]. Пониженная кислотность желудочного содержимого уменьшает абсорбцию домперидона. Максимальная концентрация препарата в крови достигается спустя 0,5–2,0 часа, при приеме натощак – 0,5–1,2 часа. Связывание домперидона с белками плазмы составляет 91–93%. Домперидон широко

распределяется в тканях организма. На сегодняшний день установлено, что за его метаболизм в организме отвечает изофермент цитохрома P450 CYP3A4. В экспериментах на человеческих печеночных микросомах было показано, что в результате метаболизма домперидон образует четыре метаболита (путем гидроксирования образуются метаболиты M1, M3 и M4, а метаболит M2 образуется путем N-дезалкилирования) [16]. Период полувыведения домперидона составляет $12,6 \pm 6,5$ часов. Препарат выводится через кишечник (66%) и почками (33%), в т.ч. в неизменном виде 10% и 1% соответственно [17]. Домперидон достаточно широко применяется в клинической практике. Даже в странах с жесткими требованиями к отпуску безрецептурных средств этот препарат обычно продается без рецепта, например в Великобритании он доступен при условии, что общая доза домперидона в упаковке не превышает 200 мг.

Общепринятые показания для назначения домперидона:

- Стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта у больных с диспепсическими явлениями (при отсутствии язвенной болезни) [18], рефлюксной болезнью пищевода (гастроэзофагальный рефлюкс, эзофагит, гастрит) [19].
- Терапия функциональной диспепсии [20].
- Профилактика и симптоматическая помощь при тошноте и рвоте у взрослых [21], получающих лечение цитостатиками или проходящих курс лучевой терапии, а также у больных, принимающих L-допу и/или бромкриптин по поводу болезни Паркинсона [22].

Домперидон в сочетании с блокаторами протонной помпы показан для терапии больных гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), а в виде монотерапии – при эндоскопически негативной форме заболевания и катаральном эзофагите [23]. Для лечения ГЭРБ предложен ступенчатый подход. Так, при начальных признаках заболевания больному следует рекомендовать изменение образа жизни и назначить антацидные препараты. Если симптомы ГЭРБ сохраняются, в качестве второго этапа лечения назначают прокинетики или комбинацию H₂-блокаторов и прокинетиков. При неэффективности, в качестве 3-го этапа, применяют блокаторы протонной помпы или их комбинацию с прокинетиками. Домперидон повышает давление нижнего пищеводного сфинктера, пищеводный клиренс и уменьшает внутрижелудочное давление (благодаря восстановлению желудочной аккомодации к приему пищи, улучшению опорожнения желудка за счет нормализации антрально-дуоденальной координации, устранению дуодено-гастрального рефлюкса) [24]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2000 г.), в качестве прокинетики пациентам с ГЭРБ показано назначение домперидона в связи с наличием у метоклопрамида системных побочных эффектов.

Pritchard D.S. с соавт. проанализировали данные клинических исследований по использованию домперидона у детей с гастроэзофагальным рефлюксом. Для этого был проведен поиск в Кохрейновском регистре клинических исследований [25] и Medline (PubMed) [26]. В одном из исследований домперидон оказался эффективным у 93% детей (в группе плацебо положительный эффект наблюдался в 33% случаев; $p < 0,05$). В другом из исследований, включенных Pritchard D.S. в свой анализ, спустя 2 недели исследования рвота прекратилась у 75% больных, получавших домперидон, в группе метоклопрамида и плацебо эффективность лечения по этому параметру составляла 43% и 7% соответственно. Также у больных, получавших домперидон, были выявлены положительные изменения при проведении pH-метрического исследования. Авторы обзора подчеркивали, что для

уточнения вопроса об эффективности домперидона для терапии гастроэзофагального рефлюкса у детей требуются дополнительные наблюдения [27].

В проведенном в 2004 г. исследовании у больных с неязвенной диспепсией эффективность домперидона оценивалась в сравнении с новым прокинетиком – итопридом. В этом исследовании приняли участие 56 больных. Чтобы исключить органические причины диспепсии, у всех больных была приведена ЭГДС. Эффективность терапии и выраженность симптомов оценивались по 4–балльной шкале. Средний период наблюдений в исследовании составил 4 недели. Оба препарата одинаково хорошо переносились и достоверно не отличались по своей эффективности [28]. При функциональной диспепсии домперидон не уступает по эффективности другим, в том числе более новым препаратам. В 7 из 7 проведенных исследований у больных с диспептическими явлениями на фоне язвенной болезни желудка домперидон оказался более эффективным, чем плацебо [30,31]. Важно отметить, что по своему влиянию на диспептические расстройства прокинетики превосходят по эффективности препараты, снижающие кислотность [32]. Эффективность домперидона при диабетической гастропатии была изучена в сравнении с плацебо и другими препаратами, влияющими на моторику ЖКТ, в целом ряде исследований (табл. 2). Применение домперидона у этой категории в настоящее время поддерживается целым рядом руководств по клинической практике [2]. По сравнению с другими прокинетиками домперидон представляется наиболее безопасным препаратом. По частоте и выраженности экстрапирамидных эффектов домперидон существенно безопаснее другого популярного в нашей стране прокинетики первого поколения – метоклопрамида, при приеме которого описаны судороги мимической мускулатуры, тризм, непроизвольное выпячивание языка, судороги глазодвигательных мышц, часто проявляющиеся в виде непроизвольного вращения глазами, неестественного положения головы и плеч, опистотонуса. При клинических исследованиях домперидона экстрапирамидные расстройства наблюдались лишь у 0,05% пациентов [40]. Наконец, важным и нежелательным последствием приема домперидона является пролактинемия, приводящая к развитию гинекомастии, галакторреи и аменореи. Это нежелательное явление столь хорошо воспроизводимо, что прием домперидона используется для создания экспериментальной пролактинемии [41].

С другой стороны, это нежелательное явление становится клинически значимым лишь при длительном применении препарата (например, если домперидон назначается у больных болезнью Паркинсона). Так, при применении домперидона в суточной дозе 80 мг (в течение 12 лет) частота нежелательных явлений не отличается от плацебо, при этом препарат переносится лучше, чем метоклопрамид в дозе 40 мг/сут. Зависимые от пролактина нежелательные явления даже при длительном (12 лет) приеме отмечались лишь у 10–20% больных [42]. В среднем же частота развития гиперпролактинемии у больных, получавших домперидон не столь длительное время, оценивается на уровне 1,3%.

К числу менее значимых нежелательных реакций, возникающих при использовании домперидона, следует отнести сухость во рту (1,9%), головную боль (1,2%), диарею (0,2%) и кожную сыпь (0,1%). Таким образом, можно сделать вывод о том, что использование домперидона (в том числе длительное) по существующим и принятым показаниям, сравнительно безопасно для пациентов, а в плане риска нежелательных реакций часто более предпочтительно, чем лечение метоклопрамидом.

В последние годы значительно возрос интерес различных специалистов, работающих в отечественном здравоохранении, к производимым в России медикаментозным препаратам высокого качества, одним из которых является Мотилак (домперидон). Препарат выпускается в виде таблеток по 10 мг № 30. На российском рынке препарат

находится с 2002 года и за время своего существования прошел ряд серьезных клинических испытаний в ведущих клиниках страны, таких как УНЦ МЦ УД Президента РФ под руководством главного гастроэнтеролога УНЦ МЦ УД Президента РФ проф. Минушкина О.Н., в Государственном институте усовершенствования врачей в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко – «Оценка эффективности и безопасности монотерапии мотилаком диспепсии при ГЭРБ» под руководством к.м.н. А.Ф. Логинова, в Санкт–Петербурге, в межрайонном Гастроэнтерологическом центре №1 под руководством заведующего межрайонного Гастроэнтерологического центра №1 Старостина Б.Д. и др. В октябре 2007 г. выходит новая форма Мотилака – таблетки для рассасывания, что открывает новые перспективы для такого хорошо известного средства. Новая форма быстро всасывается в ротовой полости, что обеспечивает более быстрое начало эффекта. Отсутствие необходимости запивать препарат водой создает дополнительные удобства для больных, испытывающих неприятные и труднопереносимые симптомы, в особенности у пациентов с нарушением глотания и рвотой. Кроме того, новый Мотилак удобно применять в дороге, в путешествиях или на природе.

Таблица 1. Основные точки воздействия на организм препаратов, регулирующих моторную функцию ЖКТ [3,4]			
Особенности действия	Препарат		
	Домперидон	Метоклопрамид	Цизаприд
<i>Хеморецепторы триггерных зон рвотного рефлекса</i>			
в ЦНС	+	+	–
в базальных ганглиях	–	+	–
<i>Верхние отделы ЖКТ</i>			
желудок	±	+	+
двенадцатиперстная кишка	+	+	+
<i>Кишечник</i>	–	+	+

+ = препарат активен; – = препарат не активен

Таблица 2. Исследования домперидона при диабетической гастропатии			
Исследование	Доза/продолжительность	Влияние на симптомы	Влияние на пассаж пищи
Horowitz et al. [33]	Д: 20 мг трижды в сутки 35–51 день	Д>П (выраженность симптомов в баллах по 12–балльной шкале: в группе Д – 1,5; а в группе П – 4,5; $p<0,05$)	Твердая пища Д=П ($p>0,05$); жидкая пища Д>П ($p<0,05$)
Braun [34]	Д: 10–20 мг четыре раза в сутки 1 мес.	Д>П (Д–67% хороший ответ на лечение, П–25%; $p<0,05$)	–
Patterson et al. 1993 [35]	Д: 20 мг четыре раза в сутки 1 мес.	Д>П (Д–74% хороший ответ на лечение, П–38%; $p<0,01$)	–
Patterson et al. 1994 [36]	Д: 20 мг четыре раза в сутки М: 10 мг четыре раза в сутки 1 мес.	Д=М ($p>0,5$)	–
Champion et al. [37]	Д: 20 мг четыре раза в сутки Ц: 10 мг четыре раза в сутки 1 мес.	Д>Ц ($p<0,001$)	Д=Ц
Patterson et al. 1977 [38]	Д: 20 мг четыре раза в сутки	Д>П ($p<0,001$)	–
Silvers et al. [39]	4 нед.	Д>П ($p=0,02$)	–

Литература

1. Reynolds JC. Prokinetic agents: a key in the future of gastroenterology. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:437–57.
2. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1995;237:403–9.
3. Malagelada J–R, Azpiroz F, Mearin F. Gastroduodenal motor function in health and disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:486–508.

4. Joseph A Barone. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine₂-Receptor Antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33:429–40.
5. Longo WE, Vernava AM III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* 1993;36:696–708.
6. Brogden R, Carmine A, Heel R et al. Domperidon: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drug* 1988; 1 (Jan); 1–34.
7. Johnson AG. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. In: Scarpignato C, ed. *Advances in drug therapy of gastroesophageal reflux disease*, vol. 20. *Front Gastrointestinal Research*. Basel: Karger, 1992:45–53.
8. Longo WE, Vernava AM III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* 1993;36:696–708.
9. Valenzuela JE, Dooley CP. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(suppl 96):127–36.
10. Van Neuten J. Effects of domperidon on gastric motility: a study on isolated stomach of the pig. *Janssen Pharmaceutica; Janssen Research information service*, 1977. *Preclinical Research Report R33 812/30*.
11. Weihrauch T, Forster C, Krieglsten J. Evaluation of the effect of domperidon on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgraduate Med J* 1979; 55 (Suppl. 1): 7–11.
12. Baeryens R, van de Velde E, de Schepper A et al. Effects of intravenous and oral domperidon on the motor function of the stomach and small intestine. *Postgraduate Med J* 1979; 55 (Suppl. 1): 19–23.
13. Hilland U, Bohnet H, Blank M. Domperidon simulated prolactin secretion in normal male and female volunteers. *Endokrinologie* 1981; 77: 363–366
14. Millan M.J., Peglion, J.L., Vian, J. et al. Functional correlates of dopamine D₃ receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist, (1)-S 14297: 1—activation of postsynaptic D₃ receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D₂ receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995 275: 885–898
15. Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, Michiels M, Scheygrond H, Reyntjens H. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981;6:61–70.
16. Meuldermans W, Hurkmans R, Swysen E, Hendrickx J, Michiels M, Lauwers W, et al. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dog and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1981;6:49–60.
17. Huang Y-C, Colaizzi JL, Bierman RH, Woestenborghs R, Heykants JJP. Pharmacokinetics and dose proportionality of domperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1986;26:628–32.
18. Spiller RC. ABC of the upper gastrointestinal tract: Anorexia, nausea, vomiting, and pain. *BMJ* 2001;323:1354–1357
19. Galmiche JP, Letessier E and Scarpignato C. Fortnightly review: Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *BMJ* 1998;316:1720–1723
20. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239–55.
21. AGA Technical Review on Nausea and Vomiting. American Gastroenterological Association (AGA) Clinical Practice and Practice Economics Committee. *GASTROENTEROLOGY* 2001;120:263–
22. Quinn N. Fortnightly Review: Drug treatment of Parkinson's disease. *BMJ* 1995;310:575–579 (4 March)

23. De Vault K.R. et al. ACG Treatment Guideline: Updated Guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. 1999; 94(6): 1434–1442.
24. Arora A.S., Castell D.O. Medical Therapy for gastroesophageal reflux disease. Mayo Clin. Proc. 2001; 76: 102–106.
25. Cochrane Library. Central Register of Controlled Trials and Database of Systematic Reviews. www.cochrane.org
26. PubMed. A service of National Library of Medicine and National Institutes of Health. www.pubmed.gov
27. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. Br J Clin Pharmacol. 2005 Jun;59(6):725–9.
28. Sawant P, Das HS, Desai N, Kalokhe S, Patil S. J Assoc Physicians India. 2004 Aug;52:626–8. Related Articles, Links. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia.
29. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):689–96.
30. Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia — a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Clin Gastroenterol 1989;11:169–77.
31. Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. Am J Gastroenterol 1996;91:660–73.
32. Halter F, Miazza B, Brignoli R. Cisapride or cimetidine in the treatment of functional dyspepsia: results of a double-blind, randomized, Swiss multicentre study. Scand J Gastroenterol 1994;29:618–23.
33. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, Collins PJ, Shearman DJC. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. Dig Dis Sci 1985;30:1–9.
34. Braun AP. Domperidone in the treatment of symptoms of delayed gastric emptying in diabetic patients. Adv Ther 1989;6:51–62.
35. Patterson D, Koch K, Abell T, Wald A, Falk GW, Long J. A multi-center placebo-controlled study of domperidone in diabetic gastroparesis (abstract). Gastroenterology 1993;104(4 pt 2):A564.
36. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J, Long J. A doubleblind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in treatment of diabetic gastroparesis (abstract). Annual Meeting of the American Gastroenterological Association and the American Association for the Study of Liver Disease, New Orleans, May 15–18, 1994.
37. Champion MC, Braaten J, Gulenchyn K. Domperidone (Motilium) compared to cisapride (Prepulsid) in the management of gastroparesis (abstract). Meeting of the 10th World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994:1122P.
38. Patterson D, Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Quigley HMM, Mc-Callum R, et al. Does gastric emptying status in patients with diabetes influence the effectiveness of domperidone (abstract) Gastroenterology 1997;112:A804.
39. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EMM, Mc-Callum R, et al. Domperidone significantly improves gastrointestinal symptoms associated with diabetic gastroparesis (abstract). Gastroenterology 1997;112:A826.
40. Physicians' Desk Reference. <http://www.pdr.net>
41. Therapeutic Drugs. Edited by Colin Dollery. Churchill Livingstone. London 1999; Volume 1, p.
42. Fideleff HL, Azaretzky M, Boquete HR et al. Tumoral versus non-tumoral hyperprolactinemia

in children and adolescents: possible usefulness of the domperidone test. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Feb;16(2):163–7.