

Itopryd w leczeniu zaburzeń kinetyki przewodu pokarmowego

Itopride in the treatment of kinetic disorders of gastrointestinal tract

Jan Chojnacki

Klinika Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (3): 139–145

DOI: 10.5114/pg.2011.23139

Słowa kluczowe: dopamina, receptor D2, acetylocholina, itopryd, aktywność prokinetyczna.

Key words: dopamine, receptor D2, acetylcholine, itopride, prokinetic action.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Jan Chojnacki, Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny, 90-647 Łódź, Plac Hallera 1, tel./faks +48 42 639 30 49, e-mail: jan.chojnacki@umed.lodz.pl

Streszczenie

Chlorowodorek itoprydu jest nowym lekiem prokinetycznym, który usprawnia aktywność ruchową przewodu pokarmowego, o podwójnym mechanizmie działania. Po pierwsze, zwiększa uwalnianie acetylocholino w splotcie trzewnym poprzez blokowanie receptorów dopaminowych D2 na zakończeniach nerwów cholinergicznym. Po drugie, zapobiega hydrolizie acetylocholino przez zmniejszenie aktywności acetylocholinesterazy w mięśniach gładkich przewodu pokarmowego. Wyniki wielu badań wskazują, że itopryd dzięki wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji może być uznany za lek z wyboru w leczeniu choroby refluksowej przełyku, dyspepsji czynnościowej, gastroparezy i innych zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.

Regulacja czynności motorycznej przewodu pokarmowego

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego należą do najczęstszych chorób w gastroenterologii, gdyż dotyczą 15–30% osób w różnych populacjach [1]. Mechanizm ich powstawania jest bardzo złożony i nie do końca poznany. W łańcuchu patogenetycznym wymienia się czynniki genetyczne, emocjonalne, środowiskowe i wiele innych. W ich następstwie dochodzi do dysregulacji czynności ruchowej mięśni gładkich, zaburzeń wydzielania i nadwrażliwości trzewnej. W leczeniu tych stanów stosuje się wiele preparatów, ale ciągle poszukuje się leków skutecznych i bezpiecznych. Niewątpliwym przełomem było wprowadzenie nowoczesnych leków hamujących wydzielanie żołądkowe, z grupy blokujących receptor histaminowy H2 oraz inhibitorów pompy protonowej. Podobnie wykrycie *Helicobacter pylori* i opracowanie sposobów jej eradykacji stanowi

Abstract

Itopride hydrochloride is a novel prokinetic which improves gastrointestinal motility by a dual mechanism of action. Firstly, it enhances the release of acetylcholine in the myenteric plexus by antagonizing the action of dopamine on the D2 receptors on the post-synaptic cholinergic nerves. Secondly, it prevents hydrolysis of the acetylcholine by acetylcholinesterase in the smooth muscles of the gastrointestinal tract. The results of many studies show that itopride, by virtue of its efficacy and tolerability may be considered as a drug of choice for the treatment of GERD, functional dyspepsia, gastroparesis and another functional disorders of gastrointestinal tract.

istotny postęp w terapii, natomiast leczenie nadwrażliwości trzewnej oraz zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego ciągle jest niewystarczająco skuteczne i pozostaje sprawą otwartą. Przyczyną są bardzo złożone mechanizmy regulacji czynności fizjologicznej, w których uczestniczą ośrodkowy i autonomiczny układ nerwowy, a także neurohormony i substancje biologicznie czynne [2].

Ponadto przewód pokarmowy ma własne rozruszniki bioelektryczne, które są częściowo autonomiczne, a także podlegają wpływom zewnętrznym.

Wszystkie bodźce pochodzące z różnych źródeł są integrowane na poziomie śródściennych splotów trzewnych, co warunkuje powstanie skoordynowanego kompleksu skurczowo-rozkurczowego, zapewniającego prawidłowy transport treści przez cały przewód pokarmowy. Kiedy wpływa się farmakologicznie na jeden z elementów tego złożonego systemu, nie ma pewności,

czy nie narusza się jego równowagi z innymi ogniwami fizjologicznej motoryki.

Wśród leków prokinetycznych znajdują się m.in. związki z grupy cholinergicznym, adrenolitycznym, wykazujących powinowactwo do receptorów serotoninowych, motylinowych, opioidowych. Dotychczas nie opracowano leku, który miałby cechy „inteligentnego” prokinetyku, oddziałującego wybiórczo na niesprawne odcinki przewodu pokarmowego.

Podstawowym neuroprzekaznikiem w układzie pokarmowym jest acetylocholina, ale jej wydzielanie w strefie postsynaptycznej bywa także odmienne w różnych regionach przewodu pokarmowego. Gdyby wydzielana była w ten sam sposób i w tej samej ilości na całej jego długości, to doszłoby do niefizjologicznego chaosu skurczowego i niekontrolowanego pasażu treści pokarmowej. W dodatku prowadziłoby to do nadmiernego wydzielania soków trawiennych w obrębie ślinianek, żołądka, trzustki i jelit. Z tego powodu acetylocholina – czy jej analogi (betanechol) – nie może być wykorzystana w leczeniu przewlekłych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego, natomiast w niektórych stanach jego hipokinezy wykorzystuje się inhibitory cholinesterazy (neostygmina, distygmina), które zapobiegają nadmiernemu katabolizmowi acetylocholiny i podnoszą jej aktywność w tkankach [3].

Innym sposobem na zwiększenie jej aktywności jest stosowanie preparatów z grupy hamujących zwrotny wychwyt acetylocholiny (acotamina); leki te są obecnie testowane w klinikach.

W ciągłym poszukiwaniu przydatnych leków prokinetycznych zwrócono uwagę na rolę serotoniny w przewodzie pokarmowym, gdzie znajduje się ok. 90% całej jej puli w organizmie. Pełni ona funkcję neuroprzekaznika i bierze udział w regulacji wielu czynności tego narządu [4]. Na czynność motoryczną wywiera wpływ zróżnicowany, zarówno skurczowy (głównie przez receptory 5-HT₂ i 5-HT₄), jak i rozkurczowy (częściowo przez subreceptory 5-HT₁ i 5-HT₃). Kierunek i nasilenie tej aktywności zależy m.in. od ekspresji enzymów przekształcających egzogenne L-tryptofan w serotoninę, białek transportujących zwrotny wychwyt serotoniny (SERT) oraz aktywności enzymów, które ją katabolizują. Sprawność tego układu zapobiega jednocześnie przedostawaniu się nadmiernych ilości serotoniny do krążenia i pozwala uniknąć niebezpiecznych dla życia następstw.

Ważną właściwością serotoniny jest pobudzenie wydzielania acetylocholiny na zakończeniach nerwów cholinergicznym. Efekt ten występuje głównie po pobudzeniu receptorów 5-HT₄. Po rozpoznaniu tego zjawiska rozpoczęto pracę nad wyprodukowaniem leków agonistycznych do receptora 5-HT₄.

Pierwszym lekiem, który znalazł kliniczne zastosowanie, był cizapryd, który w istotnym stopniu nasilał motorykę, głównie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Efekt prokinetyczny jest nasilany przez antagonizm w stosunku do receptorów 5-HT₃. Wykazuje jednocześnie wpływ na transport potasu w kardiomiocytach, co powoduje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie i predysponuje do występowania niebezpiecznych komorowych zakłóceń rytmu (*long QT syndrom* – LQTS) [5]. Po opisanu kilkudziesięciu przypadków zgonów z tego powodu, cizapryd został w wielu krajach skreślony z listy leków [6]. W Polsce nadal jest dostępny, ale coraz rzadziej stosowany. Szczególną ostrożność należy zachować u osób z chorobą serca, z zaburzeniami elektrolitowymi oraz przy jednocześnie stosujących leki metabolizowane przez cytochrom P450 (CYP 3A4), takich jak antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze, przeciwhistaminowe, przeciwarytmiczne i antydepresyjne.

Inny lek z tej grupy – tegaserod, jest także nieselektywnym agonistą receptorów 5-HT₄, a także 5-HT₂, przez co nasila czynność skurczową jelita grubego. Jednocześnie przez powinowactwo do receptorów 5-HT₁ i antagonizm do receptorów 5-HT_{2a/2b} powoduje skurcz naczyń krwionośnych, co objawiało się m.in. ciężkim niedokrwieniem mięśnia sercowego i mózgu; doprowadziło to także do wycofania tego leku w wielu krajach [7].

Następne leki z tej grupy, tj. renzapryd i mozapryd, są bardziej selektywnymi agonistami receptora 5-HT₄ i antagonistami receptora 5-HT₃ i raczej nie zakłócają rytmu serca [8]. Wysoką selektywność do receptora 5-HT₄ wykazuje również prukalopryd.

Wszystkie powyższe leki są pochodnymi benzamidu, metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 i wchodzi w interakcje z wieloma innymi lekami. Z tych powodów trwają badania nad innymi agonistami receptora 5-HT₄ (ATI-7505, TD-5108) o odmiennej ścieżce metabolicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa.

Rola układu dopaminergicznego

Drugą podstawową grupę leków prokinetycznym stanowią związki o powinowactwie do receptora dopaminowego D₂. Ich wprowadzenie do użytku poprzedziły liczne badania z zakresu neurofizjologii. Przy użyciu metod histochemicznych i immunohistochemicznych wykazano, że w przewodzie pokarmowym ssaków znajduje się również populacja neuronów noradrenergicznych, które zawierają dopaminę. Dopamina jest pośrednim metabolitem w tworzeniu noradrenaliny, ale znaczna jej ilość (ok. 46%) nie jest przekształcana w inne katecholaminy, co wskazywało na istnienie dodatkowego układu dopaminergicznego, niezależnego

od współczulnego układu adrenergicznego [9]. Zarówno u zwierząt, jak i u ludzi w przewodzie pokarmowym i w trzustce produkowana jest znaczna ilość dopaminy [10]. Jej źródłem są m.in. nieneuronalne komórki dopaminergiczne w błonie śluzowej układu pokarmowego. Fizjologicznie działanie dopaminy ujawnia się poprzez pobudzenie 5 typów receptorów (D1, D2, D3, D4, D5). Należą one do receptorów sprzężonych z białkami G [11]. Z tych pięciu podtypów D1 i D5 zaliczane są do nadrodziny receptorów D1-podobnych, natomiast D2, D3 i D4 zaklasyfikowano do nadrodziny receptorów D2-podobnych. Te dwie nadrodziny różnią się tym, że aktywacja receptorów D1-podobnych pobudza cyklazę adenylową, a aktywacja D2-podobnych ją hamuje [12]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że dopamina wywiera hamujący wpływ na motorykę przewodu pokarmowego, głównie przez receptory D2 [13]. Efekty pobudzenia przez pozostałe receptory są znacznie słabsze, ale także występują we wszystkich częściach przewodu pokarmowego [14].

Receptory D1 zlokalizowane są na komórkach efektorowych (postsynaptyczne), podczas gdy receptory D2 występują zarówno na post-, jak i presynapsach. Pobudzenie i hamowanie motoryki następuje poprzez aktywację powyższych receptorów dopaminergicznych, chociaż wiele badań wskazuje na interakcję dopaminy także z receptorami α 2- i β -adrenergicznymi.

Dopamina m.in. hamuje czynność skurczową, obniża napięcie dolnego zwieracza przełyku, zmniejsza napięcie ścian żołądka i ciśnienie wewnątrzżołądkowe oraz osłabia koordynację antralno-dwunastniczą. Efekt ten jest następstwem hamowania uwalniania acetylcholiny na zakończeniach trzewnych nerwów cholinergicznych [15].

Charakterystyka antagonistów receptorów D2

Wyniki badań doświadczalnych zostały potwierdzone w klinicznym zastosowaniu tej grupy leków (tab. I). Po wprowadzeniu do leczenia metoklopramidu i dompe-

ridonu obserwowano działania niepożądane z przewodu pokarmowego w postaci przyspieszenia pasażu, nawet biegunki. Podobny efekt o nasileniu zależnym od zalecanej dawki obserwowano po innych lekach blokujących centralne i obwodowe receptory D2, takich jak haloperidol czy sulpiryd. Efektem blokowania receptorów D2 w ośrodkowym układzie nerwowym było działanie regulujące czynności psychomotoryczne oraz przeciwdepresyjne i przeciwwymiotne. Działanie obwodowe objawia się wzmożeniem motoryki przewodu pokarmowego, szczególnie w górnym odcinku. Jest to następstwo wzrostu wydzielania acetylcholiny po zablokowaniu receptorów D2, pobudzenia receptorów 5-HT4 oraz hamowania 5-HT3 [16].

Ze względu na wiele działań niepożądanych związanych z blokowaniem receptorów D2 w OUN, takich jak objawy pozapiramidowe, zespół neuroleptyczny, hiperprolaktynemia, ginekomastia i wiele innych, większość tych leków nie znalazła powszechnego zastosowania w gastroenterologii [17–19]. Wyjątek stanowi metoklopramid, który także nie jest pozbawiony działań niepożądanych i może być stosowany krótkotrwale. Ponadto lek ten wykazuje stosunkowo słabe działanie w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, gdzie występuje wysoka aktywność cholinesterazy, która rozkłada wydzielaną acetylcholinę. Z tego powodu poszukiwano nowych leków pozbawionych aktywności w stosunku do centralnych neuroreceptorów D2, dobrze tolerowanych i bezpiecznych. W badaniach prowadzonych w Japonii wykazano, że tą substancją może być chlorowodorek itoprydu (HSR-803). Na modelu doświadczalnym stwierdzono, że itopryd zwiększa kurczliwość i opróżnianie żołądka oraz przyspiesza perystaltykę jelit. W dalszych badaniach wykazano, że mechanizm ten wiąże się ze znoszeniem hamującego wpływu dopaminy na uwalnianie acetylcholiny. Ponadto stwierdzono inną cenną właściwość itoprydu, a mianowicie zdolność do hamowania aktywności acetylcholinesterazy [20, 21]. Ten podwójny mechanizm zapewniał u zwierząt doświadczalnych wysoką skuteczność prokinetyczną,

Tabela I. Charakterystyka farmakologiczna leków – antagonistów receptora D2
Table I. Pharmacological characteristic of the drugs – D2 receptor antagonists

Leki	Receptory			Działanie	
	D2 ↓	5-HT4 ↑	5-HT3 ↓	OUN	PP
domperidon	++	–	–	++	+
haloperidol	++	+	+	+++	+
lewosulpiryd	++	+	+	+++	+
metoklopramid	++	+	+	++	++
itopryd	++	–	–	–	+++

OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PP – przewód pokarmowy, ↑ – działanie agonistyczne, ↓ – działanie antagonistyczne, + – stopień aktywności

zarówno w górnym odcinku przewodu pokarmowego, jak i w obrębie jelit. Najważniejszą jednak cechą itoprydu jest budowa przestrzenna uniemożliwiająca przechodzenie przez barierę krew–mózg, co zapewnia działanie wyłącznie na obwodowe receptory D2 i chroni przed występowaniem wymienionych wcześniej działań niepożądanych [22]. Lek nie zmienia wydzielania gastryny i kwasu solnego przez żołądek. Jest metabolizowany przez system monoooksydaz, a nie przez cytochrom P450. Nie oddziałuje na receptory 5-HT4 i 5-HT3, tym samym jest „bezpieczny dla serca” [22, 23].

Kliniczne zastosowanie itoprydu

Od kilkunastu lat wyniki badań doświadczalnych nad itoprydem są weryfikowane w praktyce klinicznej. Pierwsze badania kliniczne wykonywano w Japonii i krajach azjatyckich. Itopryd zalecano najczęściej w dawce 3 × 50 mg przed posiłkiem przez 2–8 tyg. Zainteresowanie skierowano m.in. na ocenę jego skuteczności w chorobie refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) i wykazano, że przewyższa pod tym względem inne leki z tej grupy, tj. domperidon i metoklopramid [24]. Uważa się, że itopryd w znacznie większym stopniu i szybciej poprawia motorykę przełyku i napięcie jego dolnego zwieracza, a także usprawnia opróżnianie żołądka [22].

Inoue i wsp. [25], stosując itopryd w dawce 3 × 50 mg u 30 pacjentów z GERD (stopień A-C/LA), już po 2 tyg. uzyskali ustąpienie uporczywej zgagi i bólów za mostkiem u 44,8% pacjentów, a po 6 tyg. odsetek ten zwiększył się do 66,7%. W tym samym czasie zmiany zapalne przełyku wygoiły się u 34,6% pacjentów.

W badaniach wielośrodkowych (IV faza) przeprowadzanych w populacji hinduskiej itopryd w dawce 3 × 50 mg podawano przez 2 tyg. u 1060 osób z GERD [26]. Użytko wyniki bardzo dobre u 55,4%, dobre u 36,7%, średnie u 7,5%, a słabe tylko u 3,2% (31) pacjentów. Tolerancję leku określono jako bardzo dobrą u 714 osób (67,8%), a u 336 (31,7%) jak dobrą. U 31 pacjentów wystąpiły działania niepożądane w postaci biegunki (10), bólów głowy (6), zaparc (5), zawrotów głowy (4), zaczerwienienia i świądu skóry (4) oraz ślinotoku (3). W 75% przypadków były to objawy łagodne, a w 25% średnio nasilone; lek odstawił tylko u 1 pacjenta z powodu biegunki. Powyższe objawy w 60% były prawdopodobnie, a w 5,5% zdecydowanie związane z przyjmowaniem itoprydu. W trakcie leczenia, a także po jego zakończeniu nie stwierdzono zmian w EKG.

Obiektywnej oceny dokonali Kiru i wsp. [27], którzy u 26 pacjentów z GERD (I i II stopień zmian zapalnych przełyku wg Savary’ego-Millera) stosowali przez 30 dni itopryd w dawce 3 × 50 mg (I grupa) lub 3 × 100 mg (II grupa). Przed leczeniem i po leczeniu wykonywano

24-godzinny zapis pH w przełyku. Po leczeniu wskaźnik DeMeestera zmniejszył się w grupie I z 32,50 pkt do 22,89 pkt, a w grupie II z 44,48 pkt do 19,56 pkt. Nie obserwowano działań niepożądanych, tylko u 2 osób przy dawce 3 × 100 mg zwiększyło się stężenie prolaktyny powyżej 15 µg/ml, ale bez objawów klinicznych.

W tym samym czasie w wielu ośrodkach oceniano skuteczność terapeutyczną itoprydu w dyspepsji czynnościowej. Wyniki były ogólnie podobne, ale kryteria włączenia pacjentów do badań różnicowane.

W większości ośrodków przyjmowano Kryteria Rzymskie II, ale nie wszyscy pacjenci spełniali dokładnie te warunki. Przykładowo w badaniach przeprowadzonych przez Mam Chandra [28] w grupie 26 osób z objawami dyspepsji wrzodopodobnej (*non-ulcer dyspepsia* – NUD) u 12 stwierdzono współistnienie zapalenia przełyku, a u 6 zapalenie żołądka i/lub dwunastnicy. Po zastosowaniu przez 2 tyg. itoprydu (3 × 50 mg) u 16 pacjentów (62%) uzyskano ustąpienie dolegliwości, a tylko u 4 (20%) nieznaczną poprawę.

Ostrzejsze kryteria zastosowali Kumar i wsp. [29] u 24 osób z NUD bez zmian organicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego i po 14 dniach leczenia (3 × 50 mg) u 22 (85%) także uzyskali ustąpienie dolegliwości lub znaczną poprawę. W tej stosunkowo małej grupie pacjentów u 5 wystąpiły działania niepożądane, tj. luźne stolce (2), bóle (4) i zawroty głowy (3) oraz bóle brzucha (2). Nie zaobserwowano natomiast żadnych zmian w EKG i badaniach laboratoryjnych.

W następnych latach Ghosh i wsp. [30] przeprowadzili badania u 46 osób z NUD, ale ze współistniejącymi objawami refluksu żołądkowo-przełykowego (*non erosive reflux disease* – NERD). W leczeniu zastosowali itopryd łącznie z rabeprazolem (preparat Rabeto-plus) i po 4 tyg. uzyskali bardzo dużą poprawę u 93% pacjentów.

Z kolei Chiba i wsp. [31] w grupie 18 osób z dyspepsją czynnościową porównywali skuteczność itoprydu (3 × 50 mg) z ranitydyną (2 × 150 mg) i stwierdzili, że itopryd był bardzo skuteczny u osób z dyspepsją dysmotoryczną, natomiast ranitydyna w grupie z dyspepsją wrzodopodobną.

Suzuki i wsp. [32] u 12 pacjentów stosowali przez 2 tyg. itopryd (3 × 50 mg) i stwierdzili znaczny wzrost aktywności motorycznej żołądka (metoda z kontrastem) z jednoczesną poprawą kliniczną.

W innych badaniach Otsubo i wsp. [33] u 11 pacjentów z NUD po 2 tyg. leczenia itoprydem (3 × 50 mg) uzyskali poprawę kliniczną u 8 (72,7%). U wszystkich stwierdzono przyspieszenie opróżniania żołądkowego (metodą z użyciem acetaminofenu) oraz poprawę czynności bioelektrycznej żołądka w elektrogastrografii – normogastria zwiększyła się z 67,2% do 81,4%, co głównie było następstwem zmniejszenia tachygastrii.

Savant i wsp. [34] porównali skuteczność itoprydu (3×50 mg) i domperidonu (3×10 mg) w dyspepsji czynnościowej w grupie 28 osób. Po 2 tyg. itopryd przyniósł poprawę u 81%, a domperidon u 70% pacjentów. Itopryd był bardzo dobrze tolerowany i nie zmieniał zapisu EKG.

Kamath i wsp. [35] w wieloośrodkowych badaniach prospektywnych (II faza) przeprowadzanych w Indiach zastosowali itopryd u 3741 osób, w tym u 2108 z dyspepsją czynnościową i 573 chorych na cukrzycę z objawami dyspeptycznymi [36]. Lek (3×50 mg) podawano większości pacjentów (78,9%) przez 2 tyg., ale u części osób od 3 do 12 tyg. Ogólnie 49,4% pacjentów oceniło skuteczność terapii bardzo dobrze, a 39,4% dobrze. Tolerancja itoprydu u 65,1% osób była bardzo dobra, a u 33,9% dobra. W sumie u 135 pacjentów wystąpiły działania niepożądane: biegunka (51 osób), bóle głowy (16), zawroty głowy (16), zaparcia (13) i wysypka skórna (10). W 71,9% przypadków były to objawy łagodne, a w 26,3% średnio nasilone.

Z wielu doniesień z rejonu Azji wynika, że działania niepożądane zarejestrowano u 2,45% Japończyków i 6,14% Hindusów [wg 37]. Wielu pacjentów włączonych do badań musiało jednocześnie przyjmować leki hamujące wydzielanie żołądkowe, hipotensyjne, przeciwuczkrycowe i inne, ale nie zaobserwowano interakcji z itoprydem.

W Europie pierwsze badania (II faza) z randomizacją przeprowadzili Holtman i wsp. [37]. Program obejmował 523 osoby z dyspepsją czynnościową spełniające Kryteria Rzymskie II, ale bez podziału na podgrupy. Itopryd zalecano przez 8 tyg. w różnych dawkach – 3×50 mg, 3×100 mg i 3×200 mg. Zaobserwowano, że większe dawki leku w większym stopniu usuwały dolegliwości – poprawę uzyskano odpowiednio u 57%, 59% i 64% osób; w porównaniu z placebo różnice były statystycznie znamienne ($p < 0,05$). W szczególności ustąpienie bólu i pełności w nadbrzuszu uzyskano u 63% osób otrzymujących placebo i u 73% osób otrzymujących itopryd ($p = 0,04$). Działania niepożądane w postaci bólu brzucha, biegunki lub zaparcia i nudności wystąpiły zarówno po itoprydzie (1,2%), jak i placebo (2,8%).

Wyniki badań wzbudziły u niektórych klinicystów zastrzeżenia z powodu mało precyzyjnych kryteriów włączenia, braku określenia nasilenia dolegliwości i współistnienia objawów refluksu żołądkowo-przetykowego [38]. Z tych powodów w następujących dwóch trialach (III faza) – północnoamerykańskim i międzynarodowym – wykluczono osoby z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz odczuwających zgagę więcej niż jeden raz w tygodniu [39]. Ponadto objawy dyspepsji musiały mieć przynajmniej średnie natężenie [powyżej 9 pkt w skali Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)]. W leczeniu zastosowano itopryd w dawce 3×100 mg, objawy oce-

niono po 2, 4 i 8 tyg. W programie międzynarodowym potwierdzono wyższą skuteczność itoprydu w porównaniu z placebo – odpowiednio 62,0% i 52,7% ($p = 0,04$), natomiast w badaniach północnoamerykańskich nie uzyskano znaczących różnic (46,9% vs 44,8%). Tolerancja i bezpieczeństwo itoprydu i placebo były także porównywalne, z wyjątkiem częstszego zwiększenia stężenia prolaktyny – po itoprydzie u 18 pacjentów spośród 579 badanych (3,1%), a po placebo u 1 osoby w grupie 591 badanych (0,1%).

Różnice wyników uzyskanych w obu badaniach nie są znane i być może wynikają z przyczyn populacyjnych. Niewielkie zwiększenie prolaktyny u pojedynczych osób, w tym po placebo, może wynikać także z wcześniej nieujawnionych zaburzeń regulacji wydzielania tego hormonu. Badacze uważają, że itopryd należy zaliczyć do leków bezpiecznych.

Uzyskane wyniki nie osłabiają także opinii o jego skuteczności, gdyż korzystny wpływ na motorykę przewodu pokarmowego został wcześniej wystarczająco udowodniony. Występowanie u części pacjentów biegunki jako działania niepożądanego może także potwierdzać prokinetyczne właściwości itoprydu.

Duże znaczenie mają korzystne wyniki uzyskane po itoprydzie u osób z gastroparzą cukrzycową. W badaniach wieloośrodkowych (IV faza) u 573 osób z cukrzycą typu 1 i 2 oraz ze znacznie nasilonymi objawami dyspeptycznymi itopryd (3×50 mg) stosowano przez 2 tyg. i uzyskano poprawę bardzo dobrą u 255 (44,5%) i dobrą u 230 osób (40,1%). Tylko u 10 pacjentów objawy dyspeptyczne się nie zmniejszyły. Lek był dobrze tolerowany, a działania niepożądane wystąpiły tylko u kilkunastu chorych, w tym u 10 objawiały się biegunką [40].

W innym badaniu wieloośrodkowym z udziałem 743 chorych na cukrzycę obu typów itopryd stosowano przez 3 tyg. łącznie z pantoprazolem, uzyskując podobne efekty, a odsetek wyników bardzo dobrych i dobrych wyniósł aż 91% [41].

Dobrą ocenę itoprydu wspierają także wyniki innych prac. Kojecky i wsp. [42] stosowali u chorych na cukrzycę ten lek w dawce 3×50 mg przez 3 mies. i uzyskali normalizację opróżniania żołądka. W trakcie leczenia i po leczeniu nie zaobserwowano wpływu na profil glikemii i stężenie hemoglobiny glikowanej.

W późniejszych badaniach Stevens i wsp. [43] u 26 chorych na cukrzycę badali metodą scyntygraficzną opróżnianie żołądka przed przyjmowaniem itoprydu i po 7 dniach przyjmowania tego leku w dawce 3×200 mg i stwierdzili, że w porównaniu z placebo poprawia się opróżnianie żołądka zarówno z posiłków płynnych, jak i stałych.

Tych bogatych doświadczeń klinicznych nie mogą podważyć wyniki badań przeprowadzonych w małych

grupach zdrowych ochotników. W bieżącym roku Scarpellini i wsp. [44] u 12 ochotników nie stwierdzili istotnego wpływu 50 mg i 100 mg itoprydu na perystaltykę przetyku i ciśnienie w dolnym jego zwieraczu. Niemniej zaobserwowali zmniejszenie liczby epizodów poposiłkowych rozkurczów tego zwieracza. W ostatnich miesiącach Nonaka i wsp. [45] opublikowali wyniki badań dotyczących opróżniania żołądkowego z użyciem testu oddechowego u 8 zdrowych ochotników wskazujące, że 50 mg itoprydu nie przyspiesza opróżniania żołądkowego. Sugerują jednocześnie, że korzystne efekty w leczeniu dyspepsji czynnościowej mogą wynikać z jego wpływu na inne ogniwa złożonej patogeny tej choroby, takie jak zaburzona akomodacja dna żołądka, nadwrażliwość trzewna czy dysregulacja osi korowo-trzewnej.

Stosunkowo mało jest badań nad wpływem itoprydu na dolną część przewodu pokarmowego. W badaniach doświadczalnych wykazano, że lek ten wykazuje aktywność prokinetyczną na całej długości przewodu pokarmowego, w tym w jelicie grubym. Poza tym ma przewagę nad cizaprydem i mozaprydem, gdyż podnosi nie tylko aktywność skurczową, ale działa propulsywnie [46]. Jego skuteczność z użyciem placebo oceniano m.in. w usuwaniu objawów hipokinezy przewodu pokarmowego u 50 osób po cholecystektomii laparoskopowej i stwierdzono szybszą normalizację czynności mioelektrycznej żołądka (EGG) oraz zmniejszenie objawów klinicznych, takich jak nudności czy wymioty [47].

W innych badaniach u 613 pacjentów porównano skuteczność itoprydu i mozaprydu w przygotowaniu do kolonoskopii. Oba preparaty nie zmieniały znacząco efektu czyszczenia, ale poprawiały komfort badania dla pacjentów [48].

Przedstawiony materiał nie wyczerpuje możliwości zastosowania itoprydu w gastroenterologii. Stany hipokinezy przetyku, żołądka i jelit towarzyszą wielu chorobom układu pokarmowego, nerwowego, a także zaburzeniom endokrynologicznym, psychicznym i innym. Osobną, ale ciągle zwiększającą się grupę stanowią poplekowe zaburzenia motoryki. W każdym przypadku współistnienie objawów GERD, dyspepsji czy zaparcia należy ustalić ich przyczynę i rozważyć racjonalne sposoby ich usunięcia, w tym z użyciem środków prokinetycznych.

Podsumowanie

Wyniki 20-letnich badań nad właściwościami i skutecznością terapeutyczną itoprydu pozwalają uznać ten lek za przydatny w leczeniu różnorodnych stanów hipokinezy przewodu pokarmowego. Należy jednak podkreślić, że patogeny zaburzeń czynnościowych jest bardzo złożona, a niedobór acetylocholino w regionach synaptycznych nerwowego układu trzewnego nie jest jedyną przyczyną dysregulacji motorycznej.

Itopryd ma jednak szczególnie korzystne właściwości, a mianowicie:

- blokuje wybiórczo na obwodzie receptory dopaminowe D2,
- stymuluje uwalnianie acetylocholino na zakończeniach nerwów cholinergicznym,
- hamuje aktywność acetylocholinesterazy tkankowej,
- nie przenika bariery krew–mózg,
- nie ma powinowactwa do innych receptorów, w szczególności histaminowych i tryptaminowych,
- w organizmie metabolizowany jest przez system monoooksydaz, a nie przez cytochrom P450,
- nie wchodzi w interakcje z innymi lekami,
- jest dobrze tolerowany,
- nie wywołuje istotnych działań niepożądanych, szczególnie ze strony serca.

Z powyższych powodów wprowadzenie itoprydu do użytku w Polsce jest w pełni uzasadnione, gdyż uzupełnia głęboki niedobór leków prokinetycznych, tak potrzebnych w praktyce lekarskiej.

Piśmiennictwo

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: 1-5.
2. Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (Suppl 3): 211-6.
3. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690-6.
4. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414.
5. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1585-91.
6. Glessner MR, Heller DA. Changes in related drug class utilization after market withdrawal of cisapride. *Am J Manag Care* 2002; 8: 243-50.
7. Thompson CA. Novartis suspends tegaserod sales at FDA's request. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1020-24.
8. Halleräck BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 959-67.
9. Palermo-Neto J. Dopaminergic systems. Dopamine receptors. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 705-21.
10. Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3864-71.
11. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 125-32.
12. Sidhu A. Coupling of D1 and D5 dopamine receptors to multiple G proteins: Implications for understanding the diversity in receptor-G protein coupling. *Mol Neurobiol* 1998; 16: 125-34.
13. Hartman DS, Civelli O. Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives. *Prog Drug Res* 1997; 48: 173-94.

14. Dhasmana KM, Villalón CM, Zhu YN, Parmar SS. The role of dopamine (D2), alpha and beta-adrenoceptor receptors in the decrease in gastrointestinal transit induced by dopamine and dopamine-related drugs in the rat. *Pharmacol Res* 1993; 27: 335-47.
15. Takahashi T, Kurosawa S, Wiley JW, Owyang C. Mechanism for the gastrokinetic action of domperidone. In vitro studies in guinea pigs. *Gastroenterology* 1991; 101: 703-10.
16. Tonini M, De Giorgio R, Spelta V. 5-HT4 receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiride in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 244-50.
17. Gatto G, Ricca T, Randazzo M. Clinical efficacy and safety of Levosulpiride and domperidone in the management of chronic functional dyspepsia: a double blind, randomized clinical trial. *Curr Ther Res* 1992; 51: 715-22.
18. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *J Gastroenterol* 1996; 28: 317-23.
19. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-90.
20. Iwanaga Y, Miyashita N, Morikawa K, et al. A novel water-soluble dopamine-2 antagonist with anticholinesterase activity in gastrointestinal motor activity. Comparison with domperidone and neostigmine. *Gastroenterology* 1990; 99: 401-8.
21. Iwanaga Y, Miyashita N, Saito T, et al. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride and its action mechanisms in conscious dogs. *Jpn J Pharmacol* 1996; 71: 129-37.
22. Goswami BJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and role of prokinetics: focus on itopride hydrochloride. *The Ind Prac* 2003; 46: 831-4.
23. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1231-7.
24. Satapathy T. Drug therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD): focus on itopride hydrochloride. *Indian Pract* 2003; 56: 827-30.
25. Inoue K, Sanada Y, Fijimura J, Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clin Med* 1999; 15: 1803-8.
26. Gonaton Groups Study. The efficacy and safety of gonaton (Itopride hydrochloride) in the the management of gastroesophageal reflux disease. *IJCP* 2004; 11: 1-11.
27. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4210-4.
28. Mam Chandra, Mittal M. Clinical evaluation of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterol Today* 2003; 7: 1-4.
29. Kumar R, Venketakrishnan L, Kuruvilla A. Clinical evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia of chronic gastritis. *IJCP* 2003; 13: 1-5.
30. Ghosh A, Halder S, Mandal S, et al. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 752-4.
31. Chiba T, Tokunaga Y, Ikeda K, et al. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1878-81.
32. Suzuki T, Yamamoto Y, Odnuki J, et al. Efficacy of itopride hydrochloride in functional dyspepsia patients – using capsules containing contrast medium. *Pharma Media* 2000; 18: 175-9.
33. Otsuba T, Mizokami Y, Shiraishi T, et al. Effect of itopride hydrochloride on non-ulcer dyspepsia. *Clin Med* 1998; 14: (Suppl 14): 1-5.
34. Sawant P, Das HS, 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; 52: 626-8.
35. Kamath S, Vinod K, Verghese J. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAMA India* 2003; 2: 95-8.
36. Gonaton Study Group. Post marketing surveillance study of gonaton (itopride hydrochloride) in the management of functional dyspepsia. *Gastroenterol Today* 2004; 8: 1-8.
37. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832-40.
38. Veldhuyzen Van Zanten SJ. Pitfalls in designing trials of functional dyspepsia: the ascent and demise of itopride. *Gut* 2008; 57: 723-4.
39. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740-6.
40. Gonaton Study Group. Post marketing surveillance study of gonaton (itopride hydrochloride) in the management of diabetic gastroparesis. *Indian Practit* 2004; 57: 367-75.
41. Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 814-5.
42. KojeckyV, Bernatek J, Bakala J, et al. The influence of itopride on rate and course of the evacuation of stomach of the diabetic patients and their relationship to diabetes control. *Ces a Slov Gastroent at Hepatol* 2005; 59: 17-20.
43. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 456-63.
44. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 99-105.
45. Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, et al. Does postprandial itopride intake affect the rate of gastric emptying? A crossover study using the continuous real time 13C breath test (BreathID system). *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 224-8.
46. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-93.
47. Gürlich, R. Frasko, P. Maruna I. Randomized clinical trial of itopride for the treatment of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. *Chir Gastroenterol* 2004; 20: 61-5.
48. Mishima Y, Amano Y, Okita K. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion* 2008; 77: 166-72.