

УДК: 616.329-002-085-089

Прокинетики и современные подходы к лечению ГЭРБ

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: прокинетики, ГЭРБ, лечение

Прокинетики - это фармакологические препараты, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. Широко известно их потенцирующее действие на моторику области желудка, двенадцатиперстной кишки, а в некоторых случаях – всей тонкой и даже толстой кишки. Однако полезность назначения препаратов этой группы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оспаривается многими ведущими гастроэнтерологами мира.

Целесообразно ли назначение прокинетиков при ГЭРБ?

Ещё в 2002 году J. de Caestecker [1] назвал прокинетики лекарствами, не исполнившими своих обещаний при гастроэзофагеальном рефлюксе. Чем вызвано данное утверждение?

Национальные и региональные стандарты о применении прокинетиков при ГЭРБ

В настоящее время существует целый ряд стандартов лечения ГЭРБ, в которых уделено определённое внимание значению прокинетиков и их роли в лечении рефлюксной болезни. Следует отметить, что различные национальные и международные общества гастроэнтерологов имеют разные, часто не вполне совпадающие мнения о возможностях данной группы препаратов.

Примерами подобных стандартов являются следующие:

- Азиатско-тихоокеанский консенсус по ГЭРБ 2007 года (Asia-Pacific Consensus on

the Management of Gastroesophageal Reflux Disease -2007)

Лицензирование прокинетиков в развитых странах

Даже сам процесс допуска препаратов группы прокинетиков на национальные фармацевтические рынки различных стран отличается большим своеобразием. Так, метоклопрамид является наиболее широко распространённым препаратом. Он зарегистрирован в Германии (Cerucal), Австрии (Metogastron), Швейцарии (Paspertin), США и большинстве других стран мира. Домперидон зарегистрирован в Германии (Domperidon - 1 A Pharma), Австрии (Motilium), Швейцарии (Motilium® lingual Gastrosan), Франции (Motillium), Великобритании (Motillium), но не зарегистрирован в США. Фирма-производитель этого препарата, Janssen Pharmaceutical, многократно представляла домперидон на рассмотрение FDA с 1990. Тем не менее, в июне 2004 г. U.S. Food and Drug Administration (FDA) выпустила письмо о том, что продажа домперидона в США незаконна, и что даже почтовые поставки этого препарата из-за рубежа будут досматриваться и конфисковаться.

Новый прокинетик итоприд зарегистрирован в Японии (Ganaton-Abbott Laboratories), но пока не зарегистрирован в Германии, США, Австрии, Швейцарии и Великобритании. Перспективы допуска его на рынки стран Европейского Союза пока не ясны.

Другой относительно новый препарат, мосаприд также зарегистрирован в Японии, но не зарегистрирован в Германии, США, Австрии, Швейцарии, Великобритании. Причины подобного подхода к

лицензированию новых прокинетики остаются не вполне понятными, поскольку данных об значимом отрицательном влиянии этих препаратов на пациентов практически нет, а их эффективность подтверждена рядом клинических исследований.

Механизмы действия прокинетики

Все рецепторы, регулирующие моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, можно разделить на несколько видов:

- холинергические
- адренергические
- допаминергические
- серотониновые
- мотилиновые
- холецистокининовые

Биологический эффект воздействия на эти рецепторы достаточно хорошо известен практикующим врачам. Следует пояснить, наверное, только роль рецепторов мотилина. В 1972 Brown и соавт. открыли полипептид из 22 аминокислот и назвали его motilin. Мотилин секретируется энтерохромаффинными клетками эпителия тонкой кишки. Выработка мотилина блокируется атропином. Мотилин ответственен за усиление мигрирующих моторных комплексов, двигательной активности желудка и кишечника («Housekeeper of the gut» – «Домохозяйка кишечника»). Он также стимулирует секрецию пепсина.

Классификация прокинетики

Таким образом, все прокинетики можно разделить на группы в соответствии с их активностью в отношении тех или иных рецепторов:

- Блокаторы допаминовых рецепторов:
 - ✓ неселективные (метоклопрамид);
 - ✓ селективные
- 1-го поколения (домперидон)
- 2-го поколения (итоприд).
- Агонисты 5-НТ4-рецепторов (тегасерон).
- Антагонисты 5-НТ3-рецепторов (ондансетрон, тропisetрон, алосетрон, силансетрон).

Механизм действия прокинетики достаточно сильно различается у препаратов, принадлежащих к различным фармакологическим группам и от химического строения препарата.

Макролиды

Макролиды обладают выраженным прокинетиическим действием, хотя в большинстве стран в качестве прокинетики не применяются из-за мощного антибиотического эффекта.

К макролидам с доказанным прокинетиическим действием относятся:

Эритромицин
Азитромицин
Кларитромицин

Эритромицин

Эритромицин – агонист рецепторов мотилина. Он связывается с мотилиновыми рецепторами и в малых дозах (20-40 мг) индуцирует возникновение антральных мигрирующих моторных комплексов, а в больших (50-250 мг 4 раза в день) дозах вызывает мощные мышечные сокращения антрума. Эритромицин как прокинетики эффективен при гастропарезе (после ваготомии, диабетическом, и связанном с прогрессирующим системным склерозом, у больных в критическом состоянии)

Азитромицин

В настоящее время доказана высокая прокинетиическая активность азитромицина. Возможно, азитромицин будет более безопасным и эффективным прокинетики, чем эритромицин. Однако, для применения его в клинике требуются широкие плацебо-контролируемые исследования, в том числе у пациентов с гастропарезом.

Кларитромицин

Прокинетиическое действие кларитромицина также имеется, и по некоторым данным, оно не слабее, чем у эритромицина.

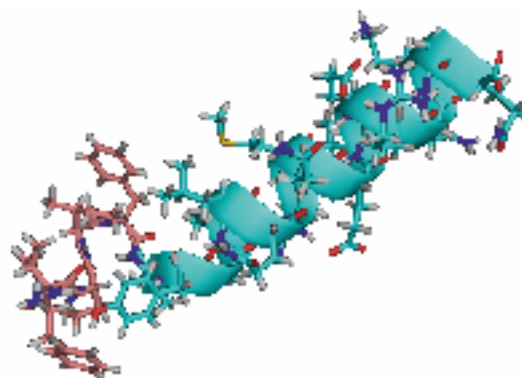


Рис. 1 Мотилин

Антагонисты D2-рецепторов

К антагонистам D2-рецепторов относят следующие лекарственные препараты:

- Метоклопрамид
- Домперидон
- Метоклопрамид

Метоклопрамид по химической структуре близок к сульпириду. Он одновременно выступает как блокатор дофаминовых (D2) и серотониновых рецепторов.

Биологический эффект метоклопрамида:

- повышает тонус НПС
- ускоряет опорожнение желудка
- ускоряет продвижение пищи по тонкой кишке
- стимулирует выработку пролактина

Остается дискуссионным вопрос о том, усиливает ли метоклопрамид сократительную активность

пищевода. Некоторые авторы утверждают что это так [59]. Однако большинство исследователей всё же склоняется к отрицательному ответу на этот вопрос [60, 61, 62].

Метоклопрамид хорошо изучен, и за время его применения в клинике накопились свидетельства о многочисленных побочных эффектах. Побочные действия метоклопрамида вызвали столь сильную тревогу в США, что в 2009 году U.S. Food and Drug Administration потребовала от всех производителей метоклопрамида указывать в «черной рамке» предостережение о возможности гиперкинезов при длительном или в высоких дозах приёме метоклопрамида

Домперидон

По химической структуре домперидон близок к нейрорептикам группы бутирофенона (дроперидол, пимозид). Он является антагонистом дофаминовых (D2) рецепторов. Положительным свойством этого препарата является то, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому практически не вызывает экстрапирамидных расстройств. Домперидон блокирует периферические и центральные D2 и D3 дофаминовые рецепторы триггерной зоны головного мозга – *area postrema* в дне 4-го желудочка и *fossa rhomboidalis*, повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка. В результате домперидон оказывает противорвотное действие, уменьшает икоту и тошноту.

К побочным действиям домепридола относят:

- переходящие спазмы кишечника
- экстрапирамидные расстройства (у детей и у лиц с повышенной проницаемостью ГЭБ)
- гиперпролактинемия (галакторея, гинекомастия, снижение либидо, нарушения менструального цикла, импотенция)
- единичные случаи нарушений ритма сердца и остановки сердца.

Клиническая эффективность домперидона при ГЭРБ в настоящее время подвергается серьёзному сомнению. Это вызвано тем, что на тонус нижнего пищевода сфинктера практически не действует, а следовательно не может эффективно влиять на патогенез этого заболевания.

Агонисты серотонина и ацетилхолина

Другой группой прокинетиков являются агонисты серотонина и ацетилхолина. К ним относят следующие препараты:

- Цизаприд
- Мосаприд
- Итоприд

Цизаприд

Синтез этого лекарственного средства осуществлён Janssen Pharmaceutica в 1980 году.

по своему биологическому действию это агонист

рецепторов серотонина 5-HT₄ и непрямого парасимпатикомиметик: он усиливает выделение серотонина в холинергических нервах ауэрбаховского сплетения, стимулирует выработку мотилина, повышает тонус нижнего пищевода сфинктера, ускоряет продвижение пищи по пищеводу и её эвакуацию из желудка и ДПК, усиливает сокращения жёлчного пузыря и кишечную перистальтику.

Он с успехом применялся в странах Европы для лечения ряда функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и считался перспективным препаратом, способных заменить устаревшие метоклопрамид и домперидон. Однако вскоре стали известны и его побочные эффекты: синдром удлиненного интервала QT и аритмии, которые в некоторых случаях привели к смерти пациентов, применявших цизаприд. Из этого U.S. Food and Drug Administration (FDA) удалила цизаприд с рынка США в 2000 г. За этим последовал повсеместный отзыв и запрещение этого препарата в Европе и других странах. Интересно, что цизаприд по сей день продолжает активно применяться в ветеринарной практике при функциональной патологии ЖКТ у животных.

Мосаприд

Новым препаратом этой группы является синтезированный в Японии мосаприд, который потенциально лишён опасных для жизни побочных действий цизаприда при высоком клиническом эффекте. Механизм действия этого препарата: агонист серотониновых (5-HT₄) рецепторов нейронных сплетений мышечной стенки пищевода и нижнего пищевода сфинктера, стимулирующих освобождение ацетилхолина. Мосаприд не имеет антидопаминергических свойств и, не проявляет побочных действий, характерных для антагонистов D2-рецепторов. Мосаприд отличается тем, что оказывает влияние на нижний пищеводный сфинктер, повышая его тонус, и таким образом, перспективен для лечения ГЭРБ.

Итоприд

Итоприд – это производное бензамида, в отличие от метоклопрамида и домперидона. В Украине он зарегистрирован и представлен на рынке с 2008 года. Этот препарат отличается двойным механизмом действия: блокирует ацетилхолинэстеразу и, вместе с тем, блокирует D2-рецепторы.

Клинический эффект итоприда:

- повышает тонус НПС
- стимулирует моторику желудка
- улучшает гастродуоденальную координацию

Антихолинергические препараты ослабляют действие итоприда.

Итоприд относится к тем прокинетикам, которые положительно влияют на тонус нижнего пищевода сфинктера. Поэтому он показан для применения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюкс-

ной болезнью.

Перспективы прокинетиков

В последние годы проводятся многообещающие исследования, направленные на разработку более эффективных прокинетических препаратов, основанных на других механизмах действия. К таким препаратам относятся, например, агонисты рецепторов грелина. Грелин — (growth hormone release) - пептидный гормон, стимулирующий чувство голода. Он регулирует моторику желудка и ускоряет его эвакуацию. Такие препараты могут быть эффективны для лечения больных с ГЭРБ.

Продолжаются также научные работы по созданию новых агонистов рецепторов мотилина, которые не обладали бы антибиотическим действием.

Литература

- de Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Jan;14(1):5-7.
- Huang J, Tian Y, Zhang ZJ, Li J, Cao X. Pharmacokinetics and bioequivalence study of two mosapride citrate formulations after single-dose administration in healthy Chinese male volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(3):167-72.
- Inamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, Ito M, Hirayama T, Saito Y, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. The effect of metoclopramide in capsule endoscopy. *Hepatogastroenterology.* 2010 Nov-Dec;57(104):1356-9.
- Yousef M, Ebrahim N, Ebrahim A, Hossain B. Comparison the effects of metoclopramide and droperidol associated with dexamethasone on post operative nausea and vomiting. *Pak J Biol Sci.* 2010 Dec 15;13(24):1219-22.
- Marchetti F, Maestro A, Rovere F, Zanon D, Arrighini A, Bertolani P, Biban P, Da Dal L, Di Pietro P, Renna S, Guala A, Mannelli F, Pazzaglia A, Messi G, Perri F, Reale A, Urbino AF, Valletta E, Vitale A, Zangardi T, Tondelli MT, Clavenna A, Bonati M, Ronfani L. Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2011 Feb 10;11:15.
- Ekinci O, Malat I, Iştmangil G, Aydın N. A randomized comparison of droperidol, metoclopramide, tropisetron, and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(1):59-65. *Epub* 2010 Dec 15.
- Matsunaga Y, Tanaka T, Yoshinaga K, Ueki S, Hori Y, Eta R, Kawabata Y, Yoshii K, Yoshida K, Matsumura T, Furuta S, Takei M, Tack J, Itoh Z. 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 Mar;336(3):791-800. *Epub* 2010 Dec 1.
- Miwa H, Inoue K, Ashida K, Kogawa T, Nagahara A, Yoshida S, Tano N, Yamazaki Y, Wada T, Asaoka D, Fujita T, Tanaka J, Shimatani T, Manabe N, Oshima T, Haruma K, Azuma T, Yokoyama T; Japan TREND study group. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease - a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(3):323-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04517.x. *Epub* 2010 Dec 1.
- DeDea L. Metoclopramide for migraines: how to stock a first aid kit. *JAAAPA.* 2010 Nov;23(11):16. No abstract available.
- van Pinxteren B, Sijgerman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002095. Review.
- Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, Hurdle JA, Sachdeva P, Gaughan JP, Krynetskiy E. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan;56(1):115-24. *Epub* 2010 Nov 10.
- Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Dec;72(6):1138-45.
- van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010 Nov 1;33(11):1003-14.
- Lu CW, Jean WH, Wu CC, Shieh JS, Lin TY. Antiemetic efficacy of metoclopramide and diphenhydramine added to patient-controlled morphine analgesia: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Dec;27(12):1052-7.
- Kuo P, Bellon M, Wishart J, Smout AJ, Holloway RH, Fraser RJ, Horowitz M, Jones KL, Rayner CK. Effects of metoclopramide on duodenal motility and flow events, glucose absorption, and incretin hormone release in response to intraduodenal glucose infusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Dec;299(6):G1326-33. *Epub* 2010 Sep 9.
- Barrett TW, DiPersio DM, Jenkins CA, Jack M, McCain NS, Storrow AB, Singleton LM, Lee P, Zhou C, Slovits CM. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *Am J Emerg Med.* 2011 Mar;29(3):247-55. *Epub* 2010 Mar 26.
- Sidhu R, Drew K, Sanders DS, Sood R, McAlindon ME. Does the selective use of metoclopramide improve the completion rate of small-bowel capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2010 Sep;72(3):670-1; author reply 671. No abstract available.
- Entezariasi M, Khosbaten M, Isazadehfar K, Akhavanakbari G. Efficacy of metoclopramide and dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: a double-blind clinical trial. *East Mediterr Health J.* 2010 Mar;16(3):300-3.
- Nassaji M, Ghorbani R, Frozeshfar M, Mesbahian F. Effect of metoclopramide on nosocomial pneumonia in patients with nasogastric feeding in the intensive care unit. *East Mediterr Health J.* 2010 Apr;16(4):371-4.
- Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med.* 2010;49(15):1469-76. *Epub* 2010 Aug 2.
- Atia MS, Aboaly MM. Highly sensitive and selective spectrofluorimetric determination of metoclopramide hydrochloride in pharmaceutical tablets and serum samples using Eu³⁺ ion doped in sol-gel matrix. *Talanta.* 2010 Jun 30;82(1):78-84. *Epub* 2010 Apr 8.
- Kusunoki H, Haruma K, Hata J, Kamada T, Ishii M, Yamashita N, Inoue K, Imamura H, Manabe N, Shiotani A. Efficacy of mosapride citrate in proximal gastric accommodation and gastrointestinal motility in healthy volunteers: a double-blind placebo-controlled ultrasonographic study. *J Gastroenterol.* 2010 Dec;45(12):1228-34. *Epub* 2010 Jul 24.
- Hsu YC, Yang TH, Hsu WL, Wu HT, Cheng YC, Chiang MF, Wang CS, Lin HJ. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;70(2):171-9.
- Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Sep;19(9):881-8.
- Ebrahim Soltani A, Mohammadinasab H, Goudarzi M, Arabi S, Moharam R, Afkham K, Momenzadeh S, Darabi ME. Acupressure using ondansetron versus metoclopramide on reduction of postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery. *Arch Iran Med.* 2010 Jul;13(4):288-93.
- Koshino K, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Nakata S, Tanimura T, Miki M, Kinoshita Y. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;25(6):1066-71.
- Bigin TE, Birbicer H, Ozer Z, Doruk N, Tok E, Oral U. A comparative study of the antiemetic efficacy of dexamethasone, ondansetron, and metoclopramide in patients undergoing gynecological surgery. *Med Sci Monit.* 2010 Jul;16(7):CR336-41.
- Schwartz BG. Metoclopramide and digoxin cause 22 episodes of bradyarrhythmias. *Am J Med.* 2010 Jun;123(6):e5-6. No abstract available.
- Chen S, Seeman P, Liu F. Antipsychotic drug binding in the substantia nigra: an examination of high metoclopramide binding in the brains of normal, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Multiple Sclerosis patients, and its relation to tardive dyskinesia. *Synapse.* 2011 Feb;65(2):119-24. doi: 10.1002/syn.20825.
- Taylor SJ, Manara AR, Brown J. Treating delayed gastric emptying in critical illness: metoclopramide, erythromycin, and bedside (corrta) nasointestinal tube placement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 May-Jun;34(3):289-94.
- Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback SP, Moffatt M. WITHDRAWN: Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD003502. Review.
- Inoue S, Abe R, Kawaguchi M, Kobayashi H, Furuya H. Metoclopramide does not prolong duration of action of landiolol attenuating the hemodynamic response to induction of anesthesia and tracheal intubation. *J Anesth.* 2010 Aug;24(4):649-52. *Epub* 2010 May 8.
- Argikar UA, Gomez J, Ung D, Parkman HP, Nagar S. Identification of novel metoclopramide metabolites in humans: in vitro and in vivo studies. *Drug Metab Dispos.* 2010 Aug;38(8):1295-307. *Epub* 2010 Apr 27.
- Larrain A, Kapur VK, Gooley TA, Pope CE 2nd. Pharmacological treatment of obstructive sleep apnea with a combination of pseudoephedrine and domperidone. *J Clin Sleep Med.* 2010 Apr 15;6(2):117-23.
- Tan PC, Khine PP, Vallikannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):975-81.
- Randale SA, Dabhi CS, Tekade AR, Belgamar VS, Gattani SG, Surana SJ. Rapidly disintegrating tablets containing taste masked metoclopramide hydrochloride prepared by extrusion-precipitation method. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2010 Apr;58(4):443-8.
- Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf.* 2010 Jul 2;5(3):257-62. Review.
- Shabriari A, Khoosbideh M, Heidari MH. Prevention of nausea and vomiting in caesarean section under spinal anaesthesia with midazolam or metoclopramide? *J Pak Med Assoc.* 2009 Nov;59(11):756-9.
- Inamadugu JK, Damaramadugu R, Mullangi R, Pommeri V. Sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of metoclopramide in human plasma: application to a bioequivalence study. *Biomed Chromatogr.* 2010 Sep;24(9):1006-14.
- Contreras F, Foullionx C, Lares M, Bolivar H, Hernández RH, Velasco M, Cano R, Chacin M, Bermúdez V. Effects of metoclopramide and metoclopramide/dopamine on blood pressure and insulin release in normotensive, hypertensive, and type 2 diabetic subjects. *Am J Ther.* 2010 May-Jun;17(3):320-4.
- Yan M, Li HD, Chen BM, Liu XL, Zhu YG. Determination of metoclopramide in human plasma by LC-ESI-MS and its application to bioequivalence studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Apr 1;878(11-12):883-7. *Epub* 2010 Feb 13.
- Dale E, Hårsaker V, Kristoffersen DT, Bruland O, Olsen DR. CT density in lung cancer patients after radiotherapy sensitized by metoclopramide. A subgroup analysis of a randomized trial. *Strahlenther Onkol.* 2010 Mar;186(3):163-8. *Epub* 2010 Feb 22.
- Chen SL, Ji JR, Xu P, Cao ZJ, Mo JZ, Fang JY, Xiao SD. Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients.

World J Gastroenterol. 2010 Feb 7;16(5):613-7.

44. Lee AC. A cautionary note on the use of intravenous metoclopramide. *Hong Kong Med J*. 2010 Feb;16(1):75. No abstract available.
45. Chang SY, Fancher RM, Zhang H, Gan J. Mechanism-based inhibition of human cytochrome P4503A4 by domperidone. *Xenobiotica*. 2010 Feb;40(2):138-45.
46. Ganesan P, Sharma A, Mohanti BK, Gogia A. Protracted cisplatin-induced vomiting responding to mosapride. *Indian J Cancer*. 2010 Jan-Mar;47(1):73-4. No abstract available.
47. Robottom BJ, Shulman LM, Anderson KE, Weiner WJ. Metoclopramide-induced encephalopathy in Parkinson disease. *South Med J*. 2010 Feb;103(2):178-80.
48. Nam JS, Nam JY, Yoo JS, Cho M, Park JS, Ahn CW, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC. The effect of mosapride (5HT₄ receptor agonist) on insulin sensitivity and GLUT4 translocation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Mar;87(3):329-34. Epub 2010 Jan 13.
49. Jung IS, Kim JH, Lee HY, Park H, Lee SI. Endoscopic evaluation of gastric emptying and effect of mosapride citrate on gastric emptying. *Yonsei Med J*. 2010 Jan 31;51(1):33-8. Epub 2009 Dec 29.
50. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, Ledwidge JM, Caddell K, Allen VM, Dooley KC. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e107-14. Epub 2009 Dec 14.
51. Futagami S, Inakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuke M, Tanaka Y, Kawami N, Gndis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol*. 2010 Apr;45(4):413-21. Epub 2009 Dec 10.
52. Lau KK, Chan KW, Lok CM, Lam AW, Lee HH, Luk WF, Mak CM, Ching CK, Lo J, Li SM, Chan AY. Circulatory collapse in a patient with gastrinoma after metoclopramide administration. *Hong Kong Med J*. 2009 Dec;15(6):478-81.
53. Dickerson RN, Mitchell JN, Morgan LM, Maish GO 3rd, Croce MA, Minard G, Brown RO. Disparate response to metoclopramide therapy for gastric feeding intolerance in trauma patients with and without traumatic brain injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Nov-Dec;33(6):646-55.
54. Ueno N, Inui A, Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):27-32. Epub 2009 Nov 3.
55. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):11-9. Epub . Review.
56. Huerta-Franco MR, Vargas-Lama M, Capaccione KM, Yañez-Roldán E, Hernández-Ledeźna U, Morales-Mata I, Córdora-Fraga T. Effects of metoclopramide on gastric motility measured by short-term bio-impedance. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 14;15(38):4763-9.
57. Gounaris A, Costalos C, Varchalama E, Kokori F, Grivea IN, Konstantinidi K, Syrogianopoulos GA. Gastric emptying of preterm neonates receiving domperidone. *Neonatology*. 2010;97(1):56-60. Epub 2009 Jul 31.
58. Günlemez A, Babağlı A, Arisoy AE, Türker G, Gökalp AS. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. *J Perinatol*. 2010 Jan;30(1):50-3. Epub 2009 Jul 23.
59. Javanbakht M, Shaabani N, Akbari-Adergani B. Novel molecularly imprinted polymers for the selective extraction and determination of metoclopramide in human serum and urine samples using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B - Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Aug 15;877(24):2537-44. Epub 2009 Jun 7.
60. Dilavari JB, Misiewicz JJ. Action of metoclopramide on the gastroesophageal junction in man. *Gut* 1973;14:380-382.
61. Behar J, Biancani P. Effect of oral metoclopramide on gastroesophageal reflux in the postcibal state. *Gastroenterology* 1976;70:331-335.
62. Grande L, Lacima G, Ros E, et al. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis; a randomized, double blind study. *Dig Dis Sci* 1992;37:583-588.
63. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study Luis Grande, Gloria Lacima, Emilio Ros, Juan Carlos Garcia-Valdecasas, José Fuster, José Visa and Cristóbal Peru *Dig Dis Sci*. 1992 Apr;37(4):583-8.

Прокінетики і сучасні підходи до лікування ГЕРХ

І. Л. Кляритська, Ю. О. Мошко

Стаття присвячена огляду застосування прокінетиків в лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Проаналізовано зареєстровані в Україні препарати прокінетиків. Розглянуто основні групи прокінетичних препаратів: антагоністи D₂-рецепторів, агоністи серотоніну, ацетилхоліну та препарати подвійної дії. Приділяється увага також перспективам лікування ГЕРХ прокінетиками.

Ключові слова: прокінетики, ГЕРХ, лікування

Prokinetics and modern approaches to the treatment of GERD

IL Klyaritskaya, YA Moshko

This article reviews the use of prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease. The registered in Ukraine prokinetic drugs were analyzed. The main groups of prokinetic agents: D₂-receptor antagonists, serotonin agonists, acetylcholine, and double-acting drugs are considered. Attention is paid as well to the prospects for treatment of GERD with prokinetics agents.

Keywords: prokinetics, GERD, treatment