

ROLA PROKINETYKÓW W LECZENIU WYBRANYCH CHORÓB GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

The role of prokinetics in the treatment of selected diseases of the upper gastrointestinal tract

Streszczenie

Prokinetyki stosowane są najczęściej w leczeniu zaburzeń czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak dyspepsja czynnościowa, gastropareza i choroba refluksowa przełyku. Obecnie dostępne są cztery grupy prokinetyków, o różnym mechanizmie działania: antagoniści receptora dopaminowego D2 (itopryd, domperidon); agoniści receptora serotoninowego 5-HT₄ (cyzapryd, tegaserod, mozapryd, prukalopryd); antagonist receptor D₂/agonista receptora 5-HT₄ (metoklopramid) oraz agoniści receptora motyliny (erytromycyna). Itopryd – lek, blokujący receptor dopaminowy – D₂, będący równocześnie inhibitorem acetylocholinesterazy. Wykazuje działanie prokinetyczne w górnym i w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, dobrze tolerowany, z wysokim profilem bezpieczeństwa, w tym kardiologicznego. Cyzapryd – preparat z grupy agoniści receptora serotoninowego 5-HT₄, z uwagi na wysokie ryzyko interakcji z innymi lekami i wystąpienia ciężkich powikłań kardiologicznych przeciwwskazany u pacjentów obciążonych chorobami serca mimo skutecznego działania prokinetycznego, wycofany w USA i w niektórych krajach Europy. Metoklopramid – antagonist receptorów dopaminowych D₂, o działaniu pobudzającym również receptory serotoninowe 5-HT₄ i stymulującym obwodowy układ cholinergiczny do uwalniania acetylocholiny. Jego działanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań neurologicznych i endokrynologicznych, może być więc stosowany tylko krótkotrwale, w celu zapobiegania i leczenia nudności oraz wymiotów. Erytromycyna – antybiotyk z grupy makrolidów o właściwościach agonistycznych w stosunku do receptora motylinowego. Wpływa stymulująco na częstość i amplitudę skurczów żołądka, przyspiesza jego opróżnianie, znalazła zastosowanie w leczeniu gastroparezy, może jednak spowodować wydłużenie odstępu QT, doprowadzając do zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu, dlatego też obecnie rzadko jest wykorzystywana jako lek prokinetyczny.

Wyniki wieloletnich badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania prokinetyków w chorobach czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego zachęcają do stosowania ich w codziennej praktyce klinicznej. Szczególnie itopryd charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną, dobrą tolerancją i wysokim profilem bezpieczeństwa, w tym kardiologicznego, przy niewielkim ryzyku interakcji lekowych i działań niepożądanych.

Ewa Walecka-Kapica

Klinika Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital
Weteranów
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska,
prof. UM

Adres do korespondencji:

Dr n. med. **Ewa Walecka-Kapica**
Klinika Gastroenterologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. WAM-CSW
pl. Hallera 1, 90-647 Łódź

Leki prokinetyczne – *prokinetyki* – to preparaty, które znajdują zastosowanie głównie w leczeniu zaburzeń funkcji motorycznej przewodu pokarmowego. Znane i stosowane od dawna, poprzez odpowiednie mechanizmy neurohumoralne wpływają na pobudzenie motoryki prze-

wodu pokarmowego, przede wszystkim górnego odcinka – perystaltyki przełyku, przyspieszenie opróżniania żołądka i skrócenie czasu pasażu jelitowego [1]. Najczęściej stosowane w leczeniu dyspepsji czynnościowej, gastroparezy, ale też choroby refluksowej przełyku, zaparć czyn-

nościowych czy postaci zaparciowej zespołu jelita nadwrażliwego.

W procesie regulacji neurohumoralnej motoryki przewodu pokarmowego główną rolę odgrywają acetylocholina, a także serotonina i dopamina.

Acetylocholina (ACh) jest głównym neuroprzekaźnikiem, syntetyzowanym w neuronach cholinergicznym. Jej wydzielanie w strefie post-synaptycznej jest różne w różnych częściach przewodu pokarmowego, co zapewnia prawidłowy pasaż treści pokarmowej. Prawidłowa czynność motoryczna zależy od skoordynowanej czynności zarówno neuronów cholinergicznym (poprzez receptory M3), uwalniających acetylocholinę, jak i neuronów o działaniu przeciwnym – hamującym – neuronów nitrergicznym, uwalniających tlenek azotu [2].

Serotonina (5-hydroksytryptamina – 5-HT) jest ważnym neuromodulatorem zarówno w ośrodkowym, jak i w trzewnym układzie nerwowym. Około 95% całkowitej puli serotoniny w organizmie produkowane jest w przewodzie pokarmowym, a jej źródłem są komórki enterochromatofinowe (EC) rozsiane na całej jego długości. Wydzielana w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego bierze udział w regulacji czynności wydzielniczej oraz motorycznej, wpływa także na procesy wchłaniania. Jej niedobór lub nadmiar może prowadzić do różnorodnych zaburzeń czynności przewodu pokarmowego. Na czynność motoryczną może bowiem wywierać wpływ zarówno skurczowy (przez receptory, głównie 5-HT₄, pobudza uwalnianie acetylocholiny z zakończeń nerwów cholinergicznym), jak i rozkurczowy (głównie przez receptory 5-HT₁ i 5-HT₃) [3].

Kolejnym ważnym neuroprzekaźnikiem jest amina katecholowa, dopamina (3,4-dihydroksyfenyloetyloamina), syntetyzowana i uwalniania przez neurony dopaminergiczne ośrodkowego układu nerwowego, ale także przez nieneuronalne komórki dopaminergiczne w błonie śluzowej układu pokarmowego. Spełnia wiele funkcji, z których jedną z ważniejszych jest regulacja motoryki przewodu pokarmowego. Jej działanie w organizmie objawia się poprzez wpływ na 5 typów receptorów dopaminowych (z rodziny D1-podobnych i D2-podobnych). Regulacja motoryki odbywa się przez receptory dopaminergiczne D2 – blokuje uwalnianie acetylocholiny na zakończeniach nerwów cholinergicznym, działając hamująco na motorykę przewodu pokarmowego [4]. Obniża też napięcie dolnego zwieracza przełyku, zmniejsza napięcie ścian żołądka i ciśnienie wewnątrzżołądkowe oraz osłabia koordynację antralno-dwunastniczą.

Abstract

Prokinetics are most often used to treat functional disorders of the upper gastrointestinal tract, such as functional dyspepsia, gastroparesis and gastroesophageal reflux disease. Nowadays, four groups of prokinetics are available, with different mechanisms of action: dopamine D2 receptor antagonists (itopride, domperidone); 5-HT₄ serotonin receptor agonists (cisapride, tegaserod, mosapride, prucalopride); D2 receptor antagonist/5-HT₄ receptor agonist (metoclopramide) and motilin receptor agonists (erythromycin). Itopride – a dopamine receptor blocking drug – D2, which is also an acetylcholinesterase inhibitor. It manifests a prokinetic effect in the upper and lower gastrointestinal tract and is well tolerated, with a high safety profile, including cardiological protection. Cisapride – a drug from the group of 5-HT₄ serotonin receptor agonists, due to the high risk of interaction with other drugs and the occurrence of severe cardiac complications, contraindicated for patients with heart disease. Despite its effective prokinetic effects, withdrawn from use in the USA and in some European countries. Metoclopramide – an antagonist of dopamine D2 receptors, which also stimulates 5-HT₄ serotonin receptors and the peripheral cholinergic system to release acetylcholine. Its action is also associated with the risk of severe neurological and endocrine complications. For this reason, it can be used only for a short time, to prevent and treat nausea and vomiting. Erythromycin – an antibiotic from the macrolide group, is a motilin receptor agonists. It stimulates the frequency and amplitude of stomach cramps, accelerates its emptying, used in the treatment of gastroparesis. However, it can prolong the QT interval, leading to life-threatening ventricular arrhythmias, which is the reason for its rare use as a prokinetic drug.

The results of many years of research on the effectiveness and safety of the use of prokinetics in functional diseases of the upper gastrointestinal tract encourage us to use them in everyday clinical practice. Especially itopride is characterized by high therapeutic effectiveness, good tolerability and a high safety profile, including cardiological protection, with a low risk of drug interactions and side effects.

Jak już wspomniano, prokinetyki stosowane są najczęściej w leczeniu zaburzeń czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak dyspepsja czynnościowa, gastropareza i choroba refluksowa przełyku.

DYSPEPSJA CZYNNOŚCIOWA

Pod pojęciem dyspepsji czynnościowej rozumiemy występowanie w sposób uciążliwy przynajmniej jednego z następujących objawów: popośilkowego uczucia pełności, wczesnego uczucia sytości, bólu lub uczucia pieczenia w nadbrzuszu przy braku cech wskazujących na chorobę organiczną (także w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego), która mogłaby odpowiadać za ww. objawy [5]. Zgodnie z Kryteriami Rzymskimi IV może ona występować pod dwiema postaciami:

- 1) zespołu zaburzeń popośilkowych (*postprandial distress syndrome* – PDS), występujących co najmniej przez 3 dni w tygodniu;

Słowa kluczowe:

prokinetyki, itopryd, cizapryd, metoklopramid, erytromycyna

Key words:

prokinetics, itopride, cisapride, metoclopramide, erythromycin

2) zespołu bólu w nadbrzuszu (*epigastric pain syndrome* – EPS), odczuwanego co najmniej raz w tygodniu.

Zgaga nie jest objawem dyspeptycznym, ale może współistnieć u chorych z dyspepsją czynnościową.

Dane epidemiologiczne wykazują, że dyspepsja czynnościowa może dotyczyć od 10% do nawet 30% populacji świata. Jej patogenеза jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Do najważniejszych patomechanizmów należą: spowolnione (części) lub przyspieszone opróżnianie żołądka, zaburzenia akomodacji żołądka z nadmiernym gromadzeniem pokarmu w części przedodźwiernikowej, nadwrażliwość żołądka i dwunastnicy na rozciąganie, kwas i inne substancje (np. tłuszcze), zapalenie oraz zmiana przepuszczalności błony śluzowej dwunastnicy, ostre zakażenie czy czynniki psychospołeczne [5].

W leczeniu dyspepsji czynnościowej na pierwszy plan wysuwa się modyfikacja stylu życia i sposobu odżywiania. W leczeniu farmakologicznym leki prokinetyczne znajdują zastosowanie głównie u pacjentów z zespołem zaburzeń poposiłkowych – PDS, co dowiedziono w licznych pracach klinicznych [6]. W zespole bólu w nadbrzuszu – EPS – standardowe leczenie obejmuje preparaty zmniejszające wydzielanie kwasu solnego (inhibitory pompy protonowej, H₂-blokery, alkalia). W przypadku braku skuteczności – leki rozkurczowe i przeciwdepresyjne (amitryptylina).

CHOROBA REFLUKSOWA PRZEŁYKU

Choroba refluksowa przełyku, czyli GERD (*gastroesophageal reflux disease*) należy do najczęstszych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zgodnie z definicją montrealską z 2006 r. rozpoznaje się ją, gdy występuje wsteczne zarzucanie treści żołądkowej, wywołujące objawy choroby i/lub jej powikłania [7].

Częstość występowania GERD na świecie waha się od 2,5% do ponad 25%, w zależności od zastosowanych kryteriów, a także od lokalizacji geograficznej – w Europie i w Ameryce Północnej jest zdecydowanie wyższa i stanowi 10-25%, zaś w Azji – od 2,5% do 7,8%. Dodatkowo zarówno w Ameryce Północnej, Europie, jak i Azji Południowo-Wschodniej wzrosła ona o ok. 50% w stosunku do częstości występowania w latach 90. ubiegłego wieku [8]. Co więcej, dotyczy coraz młodszych pacjentów, na co mają wpływ prawdopodobnie zmiany w sposobie odżywiania

oraz wzrost nadwagi i otyłości obserwowany już nawet w populacji pediatrycznej [9].

W obrazie klinicznym choroby refluksowej dominują zgaga i kwaśne regurgitacje [8]. Mogą występować również objawy niespecyficzne, takie jak: nudności, odbijania, dysfagia, bóle w klatce piersiowej, a także oznaki ze strony układu oddechowego (przewlekły kaszel, chrypka, napady astmy) czy objawy stomatologiczne. Co ważne, aż u ok. 40% pacjentów choroba może przebiegać bezobjawowo, rozpoznawana na podstawie obrazu badania endoskopowego wykonywanego z innych przyczyn.

Wyróżnić możemy trzy postacie kliniczne GERD:

1. Postać nienadżerkową (*non-erosive reflux disease* – NERD) – najczęstsza, stanowiąca 50-70% GERD.
2. Postać nadżerkową (*erosive reflux disease* – ERD) – czyli nadżerkowe zapalenie przełyku.
3. Przełyk Barretta (*Barrett's esophagus* – BE) – uznany za stan przedrakowy gruczolakoraka przełyku [10].

Patogeneza choroby refluksowej jest złożona i wieloczynnikowa. W jej powstawaniu mają znaczenie zarówno czynniki anatomiczne, jak i czynnościowe oraz środowiskowe.

Wśród czynników anatomicznych należy wymienić obecność przepukliny wślizgowej rozworu przełykowego przepony czy skrócenie (lub brak) podprzeponowego odcinka przełyku. Główną rolę wśród mechanizmów czynnościowych wydaje się odgrywać przede wszystkim zaburzenie czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES), przemieszczające relaksacje LES (*transient lower esophageal sphincter relaxations* – TLESR), zaburzone opróżnianie żołądkowe [10].

Choroba refluksowa może również mieć charakter wtórny do zmiany organicznej w górnym odcinku przewodu pokarmowego (np. zwężenia odźwiernika), do ciąży (na skutek obniżonego napięcia zwieracza i zwiększonego ciśnienia wewnątrzbrzusznego) lub do niektórych chorób ogólnoustrojowych, takich jak kolagenozy (głównie twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy), cukrzyca, choroby demielinizacyjne czy polineuropatia poalkoholowa [11].

Bardzo duże znaczenie w powstawaniu choroby refluksowej mają czynniki środowiskowe, przede wszystkim palenie tytoniu, picie alkoholu, dieta wysokokaloryczna bogata w tłuszcze [poiski bogate w tłuszcz stymulują wydzielanie cholecystokininy (CCK), co prowadzi do zmniejszenia napięcia LES], soki owocowe, cytrusy, kwaśne

napoje gazowane [12]. Ponadto brak aktywności fizycznej, a także zbyt intensywny wysiłek fizyczny. Umiarkowany wysiłek fizyczny wpływa ochronnie – zapobiega otyłości ze wszystkimi jej konsekwencjami, prowadzi do wzmocnienia odnóg przepony i poprawy opróżniania żołądka. Modyfikacja wymienionych czynników środowiskowych powinna być zatem pierwszym krokiem w terapii choroby refluksowej. Bardzo istotna jest redukcja masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością [13]. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia GERD wiąże się z otyłością brzuszną – czyli androidalną, zwaną popularnie otyłością typu „jabłko” – to typ sylwetki, w którym stosunek obwodu talii do bioder (*waist-hip ratio* – WHR) jest większy bądź równy 0,8 u kobiet lub 1,0 u mężczyzn [14].

Szeroko pojęta modyfikacja stylu życia powinna oczywiście obejmować znane już od dawna zalecenia, takie jak unikanie późnych wieczornych posiłków (ostatni posiłek nie później niż 2 godziny przed snem) czy uniesienie wezgłowia łóżka. Pomocne może być również spanie na lewym boku (poziom łączy przełykowo-żołądkowy jest w tej pozycji powyżej poziomu kwasu).

W leczeniu farmakologicznym stosowane są leki zobojętniające kwas solny, alginiany i alkalia, działające ochronnie na błonę śluzową przełyku, hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w tym antagoniści receptora histaminowego H₂ oraz inhibitory pompy protonowej, a także prokinetyki [15].

GASTROPAREZA

Gastropareza jest przewlekłym opóźnieniem opróżniania żołądka, niezwiązanym z istnieniem przeszkody mechanicznej. Najczęstszą przyczyną tego zaburzenia jest neuropatia autonomiczna w przebiegu cukrzycy (szczególnie typu 1), zwłaszcza w zakresie nerwu błędnego. Utrata napięcia nerwu błędnego i przewaga układu sympatycznego mogą prowadzić do zaburzenia częstości skurczów żołądka. Ponadto nerw błędny odpowiada również za uwalnianie motyliny, stymulującej motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz powoduje indukcję aktywności III fazy wędrującego kompleksu motorycznego (*migrating motor complex* – MMC), mającej największe znaczenie dla pasażu pokarmu. Dodatkowo do opóźnienia opróżniania żołądka przyczynia się hiperglikemia i to zarówno u osób chorych na cukrzycę, jak i u zdrowych. Stan hiperglikemii wiąże się bowiem ze zmniejszeniem

częstości skurczów dna żołądka, osłabieniem fali perystaltycznej, a także desynchronizacją czynności propulsywnej żołądka [16].

Z innych przyczyn brane są pod uwagę zabiegi operacyjne, podczas których mogło dojść do uszkodzenia nerwu błędnego (fundoplikacje, operacje bariatryczne, dystalne resekcje żołądka z zespoleniem na pętli Roux czy resekcje trzustki), leki (opioidy, leki cholinolityczne, agoniści GLP-1), choroby tkanki łącznej (twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy), choroby neurologiczne (choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane), amyloidoza. Przyczyna tego zaburzenia nie zawsze jest jednak jasna, w aż ok. 60% przypadków rozpoznajemy tzw. gastroparezę idiopatyczną [10].

Zaburzenie opróżniania żołądka prowadzi do zalegania w nim pokarmu i do rozciągnięcia ścian żołądka. Następstwem tego są najczęściej nudności i wymioty, ból lub dyskomfort w nadbrzuszu. Chory może odczuwać też pełność poposiłkową, wczesne uczucie sytości oraz wzdęcia brzucha. W ciężkich przypadkach może dojść do niedożywienia, odwodnienia, dyselektroliemii.

W leczeniu gastroparezy należy zwrócić uwagę na modyfikacje żywieniowe – zmniejszenie objętości przyjmowanych posiłków, w razie konieczności rozdrabnianie pokarmów (miksowanie, blendowanie). Posiłki powinny być spożywane minimum 4-6 razy dziennie, powoli przez ok. 30 minut i co ważne, z ograniczeniem w nich zawartości tłuszczów oraz błonnika. Po jedzeniu nie powinno się kłaść nawet przez 1-2 godziny [14]. Należy unikać napojów gazowanych, alkoholu, palenia tytoniu; u pacjentów z cukrzycą trzeba dążyć do normalizacji glikemii [17].

W przypadkach o ciężkim przebiegu konieczne bywa włączenie żywienia enteralnego lub pozajelitowego. W leczeniu farmakologicznym na pierwszy plan wysuwają się leki prokinetyczne. Działają one agonistycznie w stosunku do receptora motylinowego, pobudzając motorykę żołądka, co przyspiesza jego opróżnianie. Działają także antagonistycznie na receptor dopaminowy D₂ i agonistycznie w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT₄, powodując uwalnianie acetylocholiны i kurczenie mięśniówki gładkiej. Objawowo można stosować preparaty o działaniu przeciwymiotnym – antagonistów receptora 5-HT₃, pochodne fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem amitryptyliny z uwagi na jej działanie cholinolityczne) [18].

Obecnie są dostępne następujące grupy prokinetyków, o różnym mechanizmie działania:

- 1) antagoniści receptora dopaminowego D2 (itopryd, domperidon);
- 2) agoniści receptora serotoninowego 5-HT₄ (cyzapryd, tegaserod, mozapryd, prukalopryd);
- 3) antagoniści receptora D₂/agoniści receptora 5-HT₄ (metoklopramid);
- 4) agoniści receptora motyliny (erytromycyna).

ANTAGONIŚCI RECEPTORA DOPAMINOWEGO

Itopryd

Chlorowodorek itoprydu jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania. Należy do grupy medykamentów blokujących receptor dopaminowy – D₂, przez co stymuluje uwalnianie acetylocholino, ale jest równocześnie inhibitorem acetylocholinesterazy [19]. Wykazuje działanie prokinetyczne zarówno w górnym, jak i w dolnym odcinku przewodu pokarmowego. Bardzo ważną jego właściwością jest przestrzenna budowa cząsteczki, która uniemożliwia przechodzenie przez barierę krew–mózg. W ten sposób lek wpływa wyłącznie na obwodowe receptory dopaminergiczne D₂. Jest więc pozbawiony ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, związanych z blokowaniem receptorów D₂ w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym przede wszystkim objawów pozapiramidowych, zespołu neuroleptycznego czy hiperprolaktynemii [20].

Drugą ważną właściwością itoprydu jest selektywność jego działania. Polega ona na braku powinowactwa do innych receptorów (w tym histaminowych i tryptaminowych). Co ważne, itopryd nie jest metabolizowany przez cytochrom P450 (CYP 450), lecz przez system monoooksydaz wątrobowych – monoooksygenazę flawinozależną (FMO3). Zmniejszone jest tym samym zdecydowanie ryzyko interakcji lekowych i związanych z nimi działań niepożądanych, przede wszystkim kardiologicznych. Itopryd nie wpływa na receptory 5-HT₄ ani 5-HT₃, nie wydłuża odstępu QT [3].

Po podaniu doustnym itopryd jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w surowicy osiąga po ok. 35 minutach. Czas półtrwania T_{1/2} wynosi ok. 6 godzin, wydalanany jest głównie przez nerki w postaci nieaktywnych metabolitów. Lek jest dobrze tolerowany, a jego najczęstsze działania niepożądane to biegunka i bóle brzucha.

Jedno z głównych wskazań do stosowania itoprydu stanowi dyspepsja czynnościowa. Pierwsze prace dotyczące wykorzystania itoprydu w tym

wskazaniu pojawiły się już przed prawie 20 laty. Przykładem są badania Shenoya i wsp. [21] – oceniano w nich bezpieczeństwo i skuteczność itoprydu w dyspepsji niewrzodowej (*non-ulcer dyspepsia*). Lek podawano w dawce standardowej, tj. 50 mg 3 razy dziennie, okres leczenia wynosił 2 tygodnie. Po tym czasie zdecydowana większość chorych (73%) odczuła umiarkowane lub całkowite ustąpienie objawów, a tylko 10% odnotowało brak poprawy. U żadnego z pacjentów nie obserwowano wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG [21].

Podobne wyniki osiągnęli autorzy australijscy – Holtmann i wsp. [22], którzy badali skuteczność itoprydu w dawce 50 mg, 100 mg oraz 200 mg 3 razy dziennie *vs* placebo u pacjentów z dyspepsją czynnościową. Po 8 tygodniach leczenia przeanalizowano 3 podstawowe punkty końcowe: zmianę ciężkości objawów dyspepsji czynnościowej w stosunku do wartości wyjściowej (ocenianej w kwestionariuszu dyspepsji Leeds – *Leeds Dyspepsia Questionnaire*), ogólną ocenę skuteczności pacjentów (odsetek pacjentów bez objawów lub pacjentów z wyraźną poprawą) oraz nasilenie bólu lub uczucia pełności. Chociaż poprawę samopoczucia obserwowano we wszystkich 4 grupach, to jednak itopryd w większych dawkach, tj. 100 mg i 200 mg był zdecydowanie skuteczniejszy niż placebo (różnica znamionna statystycznie). Co ciekawe, nieliczne działania niepożądane – głównie bóle brzucha, biegunki, zaparcia i nudności – obserwowane były zarówno po itoprydzie (1,2%), jak i po placebo (2,8%).

Podobnych prac na przestrzeni ostatnich 20 lat było wiele. Jedną z ciekawszych wydaje się praca zespołu japońskiego – Kamiya i wsp., dotycząca wielośrodowego randomizowanego badania, porównującego skuteczność inhibitora pompy protonowej, rabeprazolu i itoprydu u pacjentów z dyspepsją czynnościową (badanie NAGOYA) [23]. Dyspepsję rozpoznawano na podstawie Kryteriów Rzymskich III, wyróżniając 2 postacie kliniczne – zespół zaburzeń poposiłkowych (PDS) oraz zespół bólu w nadbrzuszu (EPS). Pacjenci losowo przydzielani byli do 2 grup – otrzymujących rabeprazol w dawce 10 mg/dobę *vs* itopryd w dawce 150 mg/dobę (50 mg 3 razy dziennie) przez okres 4 tygodni. Badanych poproszono o subiektywną ocenę objawów podmiotowych przed leczeniem oraz po 1, 2 i 4 tygodniach leczenia. W tym celu wykorzystano skalę *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS). Skala ta obejmuje 15 pytań dotyczących odczuwania objawów ze strony przewodu pokarmowego (objawy refluksu, ból brzucha, niestrawność, biegunka i zaparcia), a odpowiedzi udzielane są w postaci

punktów – 7-punktowa skala Likerta od „wcale” aż do „nie do zniesienia”. Skuteczność itoprydu wykazano głównie w grupie pacjentów z dominującym zespołem zaburzeń poposiłkowych (PDS). Terapia inhibitorem pompy protonowej – rabeprazolem – okazała się skuteczna w obu badanych grupach.

Interesujące badania przeprowadzili także Van den Houde i wsp. [24]. Badali oni wpływ 2 preparatów prokinetycznych – itoprydu oraz domperidonu – na napięcie ścian żołądka i odczuwanie wzdęcia żołądka u zdrowych ochotników. Badanie przeprowadzono na 15 ochotnikach, którzy zostali losowo przydzieleni do 4 grup otrzymujących: itopryd 50 mg, itopryd 100 mg, domperidon 10 mg lub placebo. We wszystkich badanych grupach leki przyjmowane były 3 razy dziennie. Stwierdzono, że u osób zdrowych itopryd w dawce 50 mg (ale nie w dawce 100 mg) i domperidon w dawce 10 mg 3 razy dziennie w sposób porównywalny zmniejszają napięcie ścian żołądka związane z posiłkiem.

Niestety domperidon, będący również antagonistą receptora dopaminowego, nie jest dostępny w Polsce.

Należy podkreślić, że nie wszystkie badania dotyczące skuteczności stosowania itoprydu u pacjentów z dyspepsją czynnościową skutkowały podobnymi wynikami. Przykładem może być praca Abida i wsp. [25]. Badacze ocenili m.in. wpływ itoprydu na objętość żołądka oraz szybkość opróżniania żołądkowego. Grupę badaną, jak poprzednio, stanowili pacjenci z dyspepsją czynnościową, zdiagnozowaną na podstawie Kryteriów Rzymskich III. Grupa nie była liczna – 31 chorych, podzielonych losowo na 2 podgrupy – przyjmujących itopryd 150 mg/dziennie *vs* otrzymujących placebo. Czas leczenia wynosił 4 tygodnie. W celu oceny akomodacji żołądka wykonywano jego scyntyografię; opróżnianie żołądkowe oceniano testem oddechowym. Stwierdzono, że itopryd nie miał wpływu na akomodację żołądka, ocenianą zarówno na czczo, jak i po 20, 30, 40, 50, 60, 90 oraz 120 minutach po posiłku. Opróżnianie żołądkowe również nie wykazało znaczącej różnicy między grupą pacjentów przyjmujących itopryd a grupą placebo.

Różnice w uzyskanych wynikach mogą być związane z mało precyzyjnymi kryteriami włączenia do badań, z różnicami populacyjnymi, a także ze współistnieniem innych dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Itopryd znalazł również zastosowanie w leczeniu innych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym w leczeniu choroby refluksowej przełyku. Jedną z pierwszych prac była

praca Kima i wsp. [26]. Oceniali oni skuteczność 4-tygodniowej terapii itoprydem w dawce 150 mg *vs* 300 mg/dobę w leczeniu GERD o niewielkim stopniu nasilenia. Przed i po leczeniu wykonywano badanie pH-metryczne. W ocenie skuteczności leczenia brano pod uwagę zarówno wyniki badania pH-metrycznego (liczbę epizodów refluksu, liczbę epizodów refluksu trwających ponad 5 minut, czas trwania najdłuższych epizodów, odsetek epizodów z pH < 4, wynik w skali DeMeestera), jak i subiektywną ocenę poprawy samopoczucia pacjenta. Po leczeniu wskaźnik DeMeestera w obu grupach pacjentów obniżył się, odpowiednio, z 32,50 pkt do 22,89 pkt w grupie pacjentów przyjmujących itopryd w dawce 150 mg/dobę i z 44,48 pkt do 19,56 pkt w grupie pacjentów otrzymujących wyższą dawkę itoprydu. Co ważne, nie obserwowano działań niepożądanych, poza bezobjawowym zwiększeniem stężenia prolaktyny w surowicy krwi powyżej 15 µg/ml u dwojga pacjentów leczonych itoprydem w dawce 300 mg.

Podobnie Kumar i wsp. – również oni badali skuteczność leków prokinetycznych w chorobie refluksowej przełyku [27]. Siedemdziesięciu pacjentów z GERD (stopnia 0-IV zmian zapalnych przełyku według Savary’ego-Millera) podzielono losowo na 2 grupy, z których jedna otrzymywała itopryd 50 mg 3 razy dziennie, natomiast druga – domperidon 10 mg również 3 razy dziennie. Obie grupy chorych przyjmowały również rabeprazol w dawce 20 mg raz dziennie. Terapia trwała 8 tygodni. Co 2 tygodnie przeprowadzano subiektywną ocenę ustępowania dolegliwości za pomocą dedykowanych kwestionariuszy (głównie brano pod uwagę występowanie zgagi, regurgitacji, dysfagii, odynofagii, uczucie przeszkody w przełyku). Co 4 tygodnie wykonywano gastroscopię. Gojenie się zmian zapalnych po 4 tygodniach obserwowano u 68,57% pacjentów przyjmujących itopryd i u 60% otrzymujących domperidon, zaś po 8 tygodniach – u 88,57% chorych przyjmujących itopryd i 85,71% – domperidon. W obu przypadkach różnica nie była znamieną statystycznie. Podobnie było z ustępowaniem objawów podmiotowych GERD. I tutaj łagodzenie objawów było szybsze w grupie chorych otrzymujących terapię łączoną itoprydu z rabeprazolem, chociaż różnica nie była istotna statystycznie.

Kilka lat później Pradeepkumar i wsp. również stosowali u pacjentów z GERD podobną kombinację leków [28]. Stu pacjentów z GERD (stopnia I-III zmian zapalnych przełyku według Savary’ego-Millera), podzielono losowo na 2 równe grupy. W obu grupach pacjenci otrzymywali pantoprazol w dawce 40 mg 2 razy dziennie.

W grupie pierwszej w monoterapii, w grupie drugiej dodatkowo włączono itopryd 50 mg 3 razy dziennie. Leczenie trwało 4 tygodnie. Endoskopowe objawy gojenia błony śluzowej przełyku były podobne w obu badanych grupach (odpowiednio 72% i 74%), natomiast zmniejszenie objawów podmiotowych GERD było istotnie statystycznie większe w grupie chorych otrzymujących pantoprazol i itopryd (74,5% vs 62,5% w grupie stosującej pantoprazol w monoterapii). W obu grupach wystąpiły nieliczne działania niepożądane, głównie biegunka, bóle brzucha oraz bóle głowy.

Wyniki przedstawionych prac potwierdzają słusność stosowania itoprydu w chorobie refluksowej przełyku w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej.

Itopryd wykorzystuje się również w leczeniu gastroparezy. Wymaga to jednak zwykle stosowania większych dawek niż w terapii dyspepsji czynnościowej czy choroby refluksowej przełyku. W badaniach u 743 chorych na cukrzycę typu 1 oraz 2 stosowano itopryd łącznie z pantoprazolem przez okres 3 tygodni i uzyskano podobne efekty, a odsetek wyników bardzo dobrych i dobrych wynosił aż 91% [29].

AGONIŚCI RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT₄

Cyzapryd

Cyzapryd należy do grupy nieselektywnych agonistów receptora 5-HT₄, ma jednak także słabe antagonistyczne działanie w stosunku do receptorów 5-HT₃ i 5-HT₁. Działa on pobudzająco na motorykę przewodu pokarmowego, szczególnie górnego odcinka. Cyzapryd, w odróżnieniu od itoprydu, metabolizowany jest przez cytochrom P450 (CYP450) – izoenzym CYP3A4, co zwiększa ryzyko interakcji z innymi lekami i wystąpienia działań niepożądanych, w tym ciężkich powikłań kardiologicznych. Może wywołać zaburzenia rytmu serca, arytmie komorowe zagrażające życiu (nawet *torsades de pointes*), związane z jego potencjałem do wydłużania odstępu QT. Działania niepożądane wiążą się również z blokowaniem kanałów potasowych kardiomiocytów, od których zależy I_{KR}, czyli wewnętrzny korygujący prąd potasowy kardiomiocytów. Cyzapryd jest więc absolutnie przeciwwskazany u pacjentów obciążonych chorobami serca, szczególnie z wydłużonym odstępem QT czy z bradykardią.

Ponadto przed decyzją o włączeniu cyzaprydu należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący jednocześnie stosowanych przez pacjenta leków hamujących cytochrom P450, takich jak leki antyarytmiczne klasy IA i III, antybiotyki makrolidowe, preparaty przeciwgrzybicze, leki przeciwdepresyjne (amitrypylina). Przeciwwskazane jest także picie soku grejpfrutowego z uwagi na występowanie w nim furanokumaryn, blokujących układ enzymatyczny CYP450 [30]. Cyzapryd w 2000 r. został wycofany w USA i w niektórych krajach Europy. W Polsce jest stosowany sporadycznie u pacjentów dorosłych w gastroparezie idiopatycznej i cukrzycowej.

Z innych leków z grupy agonistów receptora serotoninowego 5-HT₄, takich jak tegaserod, mozapryd czy prukalopryd, tylko ten ostatni dostępny jest obecnie w Polsce, stosowany głównie w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego z zaparciem czy w terapii przewlekłych zaparć.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA D₂/AGONIŚCI RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT₄

Metoklopramid

Metoklopramid jest antagonistą receptorów dopaminowych D₂, ma również działanie pobudzające receptory serotoninowe 5-HT₄ i stymulujące obwodowy układ cholinergiczny do uwalniania acetylocholin. Działa więc ośrodkowo – przeciwymiotnie oraz obwodowo – stymulując motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz zwiększając napięcie dolnego zwieracza przełyku. Wprowadzony do lecznictwa już w 1964 r., początkowo stosowany w leczeniu GERD, gastroparezy cukrzycowej i idiopatycznej oraz w pooperyacyjnej atonii jelita cienkiego. Jednak stosowanie metoklopramidu wiązało się z ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych, takich jak senność, uczucie znużenia lub pobudzenia, bóle głowy; powikłań neurologicznych – objawów pozapiramidowych (niepokoju ruchowego, niezdolności ruchowej, drżeń mięśniowych, a nawet parkinsonizmu [31]), a także endokrynologicznych, związanych z hiperprolaktynemią – powiększeniem gruczołów piersiowych, mlekotokiem, zaburzeniami miesiączkowania. Dlatego też w 2014 r. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* – EMA) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikowały raport, dotyczący zaktualizowanych wskazań do stoso-

wania metoklopramidu. Zgodnie z ww. raportem czas terapii metoklopramidem nie może przekraczać 5 dni, a wskazania to zapobieganie oraz leczenie nudności i wymiotów (również związanych z chemo- i radioterapią, leczeniem operacyjnym, a także w leczeniu migren). Maksymalna dawka dobową, niezależnie od drogi podania, nie powinna przekraczać 30 mg.

AGONIŚCI RECEPTORA MOTYLINY

Erytromycyna

Antybiotyk z grupy makrolidów o właściwościach agonistycznych w stosunku do receptora motylinowego. Wpływa stymulująco na częstość i amplitudę skurczów żołądka, przyspiesza jego opróżnianie. Działa prokinetycznie już w dawce odpowiadającej 1/4 dawki dobowej stosowanej w terapii zakażeń, a jej wpływ na kurczliwość układu pokarmowego ujawnia się zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. Erytromycyna znalazła więc zastosowanie jako lek I rzutu w leczeniu gastroparezy, podawana dożylnie może być stosowana w leczeniu ciężkich postaci tej choroby [32]. Jednak przy przyjmowaniu jej przez dłuższy czas może dojść do osłabienia wrażliwości receptorów motylinowych na erytromycynę (*down regulation*). Co więcej, erytromycyna, podobnie jak i inne antybiotyki makrolidowe, może spo-

wodować wydłużenie odstępu QT dwiema drogami – przede wszystkim hamując kanały potasowe kardiomiocytów, ale także, będąc inhibitorem cytochromu P450 izoenzymu CYP3A4, wzmacnia działanie wielu innych leków wydłużających odstępy QT, metabolizowanych przy udziale tego cytochromu. Z piśmiennictwa wynika, że erytromycyna może odpowiadać nawet za 77% przypadków polekowego *torsade de pointes*.

Ponadto, jak każdy antybiotyk, stwarza ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Częste działania niepożądane, jak nudności, biegunka, bóle brzucha, mogą wynikać również z przyspieszenia opróżniania żołądkowego i skrócenia czasu pasażu jelitowego [33]. W związku z tym erytromycyna nie jest często wykorzystywana jako lek prokinetyczny. Obecnie prowadzone są badania nad motylidami, czyli związkami będącymi agonistami receptora motyliny, pozbawionymi aktywności przeciwbakteryjnej [34].

Podsumowując, wyniki wieloletnich badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania prokinetyków w chorobach czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego zachęcają do stosowania ich w codziennej praktyce klinicznej. Szczególnie itopryd charakteryzuje się dużą skutecznością terapeutyczną, dobrą tolerancją i wysokim profilem bezpieczeństwa, w tym kardiologicznego, przy niewielkim ryzyku interakcji lekowych i działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Quigley E.M.M.: Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2015, 21, 330-336.
2. Mulak A.: Leki prokinetyczne w Polsce – kiedy i jak stosować? *Gastroenterol Klin* 2014, 6 (4), 134-142.
3. Chojnacki J.: Itopryd w leczeniu zaburzeń kinetyki przewodu pokarmowego. *Przegl Gastroenterol* 2011, 6 (3), 139-145.
4. Hartmann D., Lanau F.: Diversity of dopamine receptors: new molecular and pharmacological developments. *Pol J Pharmacol* 1997, 49, 191-199.
5. Gajewski P. (red.): *Interna Szczeklika*. Med Prakt 2019.
6. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. i wsp.: Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017, 17 (1), 83.
7. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. i wsp.: Global prevalence of and risk factors for gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018, 67, 430-440.
8. Richter J.E., Rubenstein J.H.: Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018, 154, 267-276.
9. El-Serag H.: The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008, 53 (9), 2307-2312.
10. Dąbrowski A. (red.): *Wielka interna*. Gastroenterologia. Medical Tribune 2019.
11. Savarino E., de Bortoli N., De Cassan C. i wsp.: The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus* 2017, 30 (2), 1-9.
12. Gąsiorowska A., Janiak M., Waśko-Czopnik D. i wsp.: Postępowanie u pacjentów z objawami choroby reflu-

- sowej przetyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019, 3-4, 245-265.
13. Chang P., Friedenberg F.: Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014, 43 (1), 161-173.
 14. Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H. i wsp.: Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016, 14 (2), 175-182.
 15. Gąsiorowska A.: Nowości w leczeniu choroby refluksowej przetyku z uwzględnieniem terapii dodanej. *Gastroenterol Klin* 2017, 9 (4), 98-105.
 16. Krzyżewska M., Maroszek P., Mrozikiewicz-Rakowska B. i wsp.: Gastropareza cukrzycowa: czy wiesz, jak ją rozpoznać oraz skutecznie leczyć? *Diabet Klin* 2014, 3 (4), 157-166.
 17. Camilleri M., Parkman H., Shafi M. i wsp.: Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013, 108 (1), 18-37.
 18. Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K. i wsp.: Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013, 14 (9), 1171-1186.
 19. Rai R.R., Banerjee T.K.: Itopride: a prokinetic agent with dual mode of action and positive safety profile for the management of upper gastrointestinal dysmotility disorders. *Int J Curr Med Pharm Res* 2017, 3 (10), 2549-2558.
 20. Shah S., Madan S., Agrawal S.: Formulation and evaluation of microsphere based orodispersible tablets of itopride HCl. *DARU J Pharm Sci* 2012, 20 (1), 24.
 21. Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B.: Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2003, 101 (6), 387-388.
 22. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. i wsp.: A placebo-controlled trial in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006, 354 (8), 832-840.
 23. Kamiya T., Shikano M., Kubota E. i wsp.: A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *J Clin Biochem Nutr* 2017, 60 (2), 130-135.
 24. Van den Houte K., Carbone F., Pauwels A. i wsp.: Influence of itopride and domperidone on gastric tone and on the perception of gastric distention in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2019, 31 (4): e13544. doi: 10.1111/nmo.13544.
 25. Abid S., Jafri W., Zaman M.U. i wsp.: Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017, 8 (1), 74-80.
 26. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. i wsp.: Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005, 11 (27), 4210-4214.
 27. Kumar R., Singh B., Sharma P. i wsp.: Comparative evaluation of itopride and domperidone in gastroesophageal reflux disease. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014, 3 (3), 437-441.
 28. Pradeepkumar B.T., Mamatha K.R., Nagesh N.S. i wsp.: A comparative prospective study to assess the clinical efficacy and safety of pantoprazole monotherapy versus pantoprazole and itopride dual therapy in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016, 5, 1953-1957.
 29. Venkatesh V., Kulkarni K.P.: Itopride and pantoprazole outcomes in diabetes gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc* 2008, 106, 814-815.
 30. Kakar S.M., Paine M.F., Stewart P.W. i wsp.: 6'-7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 75 (6), 569-579.
 31. Lai C.H., Yeh Y.C., Chen Y.Y.: Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf* 2019, 10, 1-10.
 32. Roe N.A., Sakaan S., Swanson H. i wsp.: Evaluation of prokinetic agents used in the treatment of gastroparesis. *J Drug Assess* 2017, 6 (1), 6-9.
 33. Dworacka M.: Arytmogenne działanie leków przeciwinfekcyjnych. *Farm Współ* 2012, 5, 21-25.
 34. Hasler W.L.: Emerging drugs for the treatment of gastroparesis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014, 19 (2), 261-279.



opakowanie

50 mg × 90 tabl.

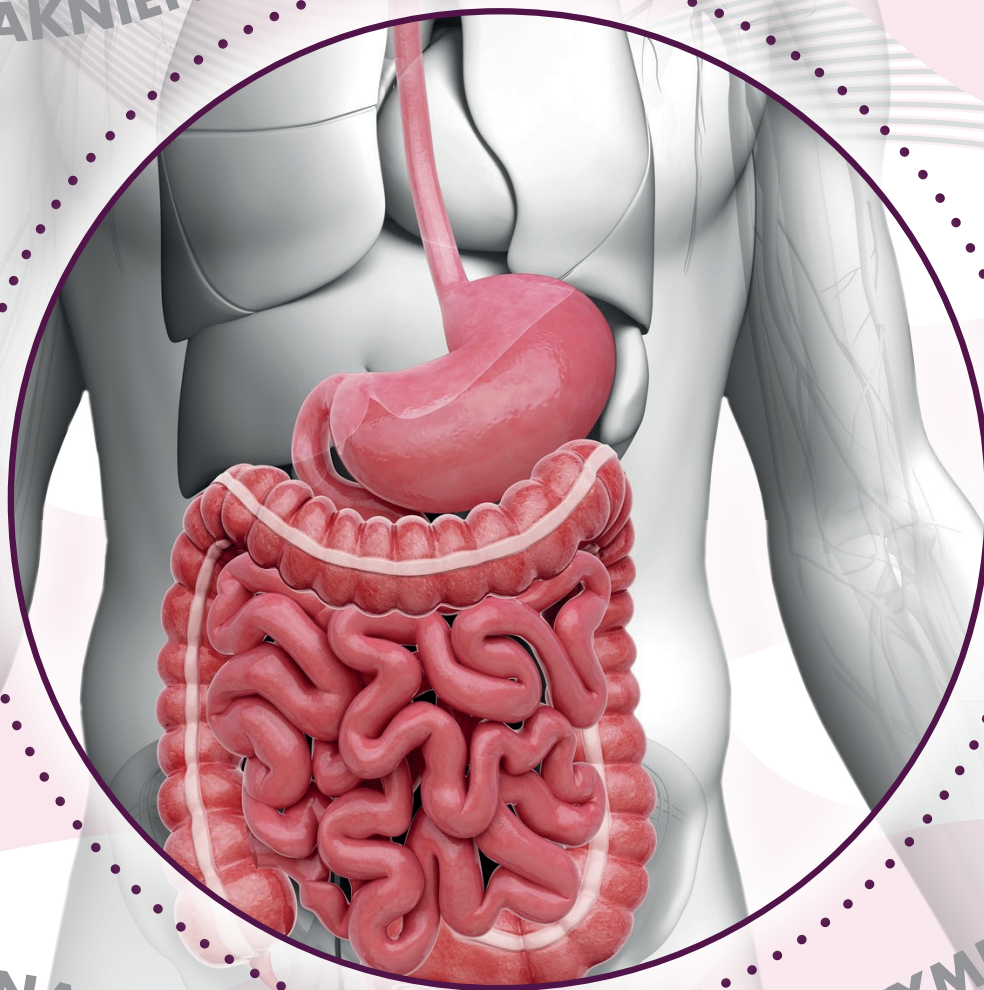
Leczy objawy żołądkowo-jelitowe¹

WZDĘCIA

DYSKOMFORT

ZGAGA

BRAK ŁAKNIENIA



BÓL W NADBRZUSZU

NUDNOŚCI I WYMIOTY

PRK-R22-02-20

Prokit 50 mg

itopridi hydrochloridum

50 mg x 40 tabl.
50 mg x 90 tabl.
50 mg x 100 tabl.



stosuj

3 x  x **30 DNI** = **opakowanie 90 TABL.**

Prokit: Jedna tabletkę powlekana zawiera 50 mg chlorowodoru itoprydu. **Wskazania:** Leczenie objawów żołądkowo-jelitowych czynnościowej, niestrawności nie związanej z chorobą wrzodową, takich, jak uczucie wzdęcia brzucha, uczucie nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, brak łaknienia, zgaga, nudności i wymioty. **Dawkowanie:** Zalecana dawka u dorosłych wynosi 150 mg na dobę, tj. 1 tabletkę 3 razy na dobę, przed posiłkiem. Dawka może być zmniejszona w zależności od przebiegu choroby. Dokładne dawkowanie produktu oraz czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. W badaniach klinicznych czas trwania leczenia wynosił do 8 tygodni. **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności itoprydu u dzieci. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną (itopryd) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie wolno stosować produktu Prokit u pacjentów, u których przyspieszone opróżnianie żołądka może być szkodliwe, np. u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego, z niedrożnością mechaniczną lub perforacją. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Itopryd wzmacnia działanie acetylocholin i może powodować działania niepożądane pochodzenia antycholinergicznego. Nie ma dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itoprydu. Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Itopryd wpływa na motorykę przewodu pokarmowego, co może wpływać na wchłanianie jednocześnie stosowanych leków doustnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na leki o wąskim indeksie terapeutycznym, leki o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej i powlekane dojelitowe postacie farmaceutyczne. Substancje o działaniu antycholinergicznym mogą zmniejszać działanie itoprydu. Substancje takie jak: cymetydyna, ranitydyna, teprenon i cetraksat nie wpływają na działanie prokinetyczne itoprydu. **Ciąża i laktacja:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania itoprydu w okresie ciąży. Z tego względu itopryd może być stosowany w okresie ciąży lub u kobiet, u których nie można wykluczyć ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko. Nie zaleca się stosowania itoprydu u kobiet karmiących piersią, ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu w okresie karmienia piersią. **Działania niepożądane:** *Niezbyt często:* Leukopenia, ból głowy, zaburzenia snu, zawroty głowy, biegunka, zaparcia, bóle brzucha, nadmierne wydzielanie śliny, ból w klatce piersiowej lub ból pleców, hiperprolaktynemia, zmęczenie, drażliwość. *Rzadko:* Wysypka, rumień, świąd. *Nie znana:* Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP i fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny, trombocytopenia, drżenie, nudności, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) i kreatyniny, ginekomastia, reakcje rzekomoanafilaktyczne, żółtaczka. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Republika Czeska. MZ-Nr pozw na dop do obr: 21664. **Informacji udziela:** PRO. MED. PL Sp. z o.o., Al. Korfantego 141, 40-154 Katowice. Dostępne opakowania: tabl. 50 mg x 40szt., tabl. 50 mg x 90 szt., tabl. 50 mg x 100szt. www.promed.pl

1. Leczenie objawów żołądkowo-jelitowych czynnościowej niestrawności niezwiązanej z chorobą wrzodową, takich jak uczucie wzdęcia brzucha, uczucie nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, brak łaknienia, zgaga, nudności i wymioty. Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Prokit.

PRK-R22-02-20

 **PRO.MED.PL**