

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

домперидон (5-хлор-1-1-3-(2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазол-1-ил)пропил-4-пиперидинил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он) — стимулятор моторики ЖКТ. Механизм действия обусловлен блокадой допаминовых (D2) рецепторов, благодаря чему устраняется ингибирующее влияние доamina на моторику ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет опорожнение желудка, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Не влияет на желудочную секрецию. Оказывает противорвотное действие, обусловленное сочетанием гастрокинетического эффекта и антагонизма к рецепторам доamina в триггерной зоне хеморецепторов, расположенной вне ГЭБ. Устраняет икоту и тошноту.

Быстро и достаточно полно всасывается в пищеварительном тракте. Подвергается интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени, в результате чего имеет низкую биодоступность — около 15%. Прием пищи и снижение кислотности желудочного сока замедляют и уменьшают всасывание домперидона. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 60 мин после приема. Связывание с белками плазмы крови — 91–93%. Плохо проникает через ГЭБ. Проникает в грудное молоко, где его уровень составляет приблизительно 1/4 концентрации в плазме крови. Биотрансформируется путем гидроксилирования и N-дезалкилирования. Период полувыведения составляет 7–9 ч, при выраженной почечной недостаточности он увеличивается. Выводится из организма с калом (66%) и мочой (33%), в том числе в неизменном виде (7–10% и 0,4–1% соответственно).

ПОКАЗАНИЯ

комплекс диспептических симптомов, обусловленных замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюкс-эзофагитом (ощущение переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия желудка, боль в верхней части живота, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, изжога с забросом содержимого желудка в рот или без заброса); тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного или диетического происхождения, а также вызванные лучевой или химиотерапией.

ПРИМЕНЕНИЕ

взрослым и подросткам в возрасте старше 12 лет с массой тела 35 кг и более при хронической диспепсии Домперидон-Стома назначают по 10 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки и, при необходимости, перед сном. При недостаточной эффективности лечения дозу препарата можно удвоить. При выраженной тошноте и рвоте назначают по 20 мг (2 таблетки) 3–4 раза в сутки. Таблетки рекомендуют принимать за 15–30 мин до еды. Максимальная суточная доза — 80 мг. При почечной недостаточности необходимо снизить частоту приема препарата (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Средняя продолжительность начального курса лечения — 4 нед. После этого следует оценить состояние пациента и определить необходимость дальнейшего применения препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

желудочно-кишечное кровотечение, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, пролактинома, гиперпролактинемия, период беременности и кормления грудью, возраст до 12 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, экстрапирамидные расстройства;

со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, жажда, кишечная колика, запор;

со стороны эндокринной системы: повышение уровня пролактина в плазме крови, галакторея, гинекомастия;

аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

таблетки содержат лактозу. Их не следует назначать пациентам с непереносимостью лактозы, галактозы и при нарушении абсорбции глюкозы или галактозы.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина — более 6 мг/100 мл или 0,6 ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивался с 7,4 до 20,8 ч, но уровни препарата в плазме крови были ниже, чем у здоровых добровольцев. Поскольку незначительное количество препарата выводится с мочой в неизменном виде, однократную дозу можно не корректировать, однако при длительном применении домперидона кратность приема препарата следует уменьшить до 1–2 раз в сутки (в зависимости от тяжести нарушений функций почек). Пациенты должны находиться под медицинским контролем.

Не применять для профилактики рвоты в послеоперационном периоде.

В период лечения препаратом следует воздержаться от управления автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

при одновременном применении с М-холинолитиками и наркотическими анальгетиками снижается влияние домперидона на моторно-эвакуаторную функцию желудка и кишечника. Антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность домперидона. Домперидон снижает гипопролактинемический эффект бромокриптина и каберголина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

симптомы: сонливость, дезориентация, экстрапирамидные расстройства. Лечение: отмена препарата, назначение активированного угля, симптоматическая терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций. Для устранения экстрапирамидной симптоматики применяют холиноблокирующие препараты, противопаркинсонические средства или антигистаминные препараты с антихолинэргическим действием.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в сухом месте при температуре до 25 °b0C.

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Домперидон — антагонист рецепторов дофамина, прокинетик, не проникает через ГЭБ. При пероральном приеме он усиливает опорожнение желудка и повышает низкое давление в сфинктере пищевода у здоровых людей. Противорвотный и фармакодинамический профиль домперидона аналогичен метоклопрамиду, хотя домперидон имеет меньшую склонность вызывать экстрапирамидные побочные эффекты. Домперидон эффективно облегчает симптомы хронической постпрандиальной диспепсии, тошноты и рвоты, связанных со многими причинами. Рвота, связанная с введением умеренно рвотных цитотоксических препаратов, у большинства пациентов контролируется домперидоном. Домперидон успешно применяют для устранения периферических побочных эффектов (тошноты и рвоты) от антипаркинсонического препарата леводопы. Это позволяет назначать леводопу в более высоких оптимальных дозах, а следовательно — добиться лучшего антипаркинсонического эффекта. Домперидон не усугубляет экстрапирамидные побочные эффекты нейролептических препаратов. С помощью домперидона удалось добиться контроля цитотоксической и постпрандиальной тошноты и рвоты у детей без признаков экстрапирамидных побочных эффектов (Brogden R.N. et al., 1982).

Фармакодинамические исследования

Большие различия между периферическими и центральными эффектами домперидона четко продемонстрированы в исследованиях на животных, у которых отмечали низкие концентрации лекарственного средства в головном мозге после системного введения. При условии внутримозгового введения домперидона для противодействия поведенческим эффектам дофамина домперидон не влиял на плазменные концентрации метаболита дофамина, гомованиловой кислоты (Brogden R.N. et al., 1982).

При пероральном введении домперидон является мощным стимулятором высвобождения пролактина как у мужчин, так и у женщин, хотя пиковые концентрации пролактина у женщин неизменно выше, чем у мужчин. Повышение уровня пролактина в плазме крови происходит у здоровых людей, при гиперпролактинемии после родов и у пациентов с гипотиреозом, однако домперидон мало влияет на пролактин в плазме крови у больных с опухолью, секретирующей пролактин. Домперидон не влияет на концентрацию гормона роста или альдостерона в плазме крови (Brogden R.N. et al., 1982).

Терапевтические исследования домперидона как гастрокинетика

Домперидон был широко изучен в лечении при хронической диспепсии, а также в лечении и профилактике тошноты и рвоты различной этиологии.

В ряде исследований домперидон в дозе 30–80 мг сравнивали с плацебо и метоклопрамидом в аналогичных дозах у больных с постпрандиальной диспепсией. Домперидон превосходил плацебо и был так же эффективен, как метоклопрамид (Brogden R.N. et al., 1982).

Предварительные исследования эндоскопически подтвержденной язвы желудка показали, что для ускорения заживления применение 60 мг домперидона более эффективно, чем плацебо. В одном исследовании, проводившемся в течении 3,5 нед, не выявлено существенной разницы между показателями заживления при применении циметидина в дозе 1 г/сут и домперидона 50 мг/сут. Для определения эффективности домперидона в ускорении заживления язв желудка необходимо проведение других хорошо спланированных исследований большей продолжительности (Brogden R.N. et al., 1982).

Результаты исследований эффективности домперидона у детей с абдоминальной болью и нарушением антральной моторики свидетельствовали о положительной динамике: за 6 мес периода исследования больные группы домперидона и плацебо отмечали улучшение состояния здоровья. В группе домперидона количество детей с положительной динамикой было выше. Еще через 8 нед в группе домперидона отличали снижение тяжести болевого симптома и повышение индекса антральной подвижности (27,5% больных в группе домперидона против 7,2% в группе плацебо, вероятность ошибки $p=0,029$) (Karunanayake A. et al., 2018).

Доказано, что домперидон является эффективным противорвотным препаратом у больных с послеоперационной рвотой при введении его после первого эпизода рвоты. Однако при введении до индукции или почти в конце анестезии послеоперационные рвотные осложнения не были последовательно предотвращены. Причины отсутствия эффективности домперидона в этих исследованиях не выяснены, но это может быть связано с путем введения, премедикацией наркотическими лекарственными средствами и временем между введением препарата и периодом послеоперационного восстановления (Brogden R.N. et al., 1982).

Домперидон в качестве противорвотного препарата применяли у детей с гастроэнтеритом, что помогало добиваться большего успеха при проведении регидрационной терапии и было эффективным способом профилактики осложнений (Romano C. et al., 2019).

У детей домперидон успешно применяется для лечения цитотоксической рвоты, которая связана с различными основными состояниями, такими как гастроэнтерит, гастрит и ацетонемия. Случаев экстрапирамидных побочных эффектов не зарегистрировано (Leitz G. et al., 2019).

При одновременном применении с антипаркинсоническим препаратом леводопой домперидон подавляет побочные эффекты (тошнота и рвота), ограничивающие дозу леводопы, что позволяет больным переносить более высокие дозы антипаркинсонического препарата. Выраженность симптомов со стороны ЖКТ, вызванных леводопой, также уменьшилась при пероральном приеме домперидона. Домперидон не усугублял антипаркинсонические эффекты препаратов, а об экстрапирамидных побочных эффектах, связанных с домперидоном, не сообщалось (Brogden R.N. et al., 1982).

Внегастральные терапевтические эффекты домперидона (применяется за пределами Украины)

В крупных исследованиях, посвященных желудочно-кишечным расстройствам, применение домперидона вызывало синдром удлиненного интервала Q–T, аритмию и внезапный летальный исход. Применение домперидона в качестве препарата, повышающего лактацию (галактогона), вызывало ощущение беспокойства, так как синдром удлиненного интервала Q–T, вызванного приемом лекарственных средств, отмечается в основном у женщин (Paul C. et al., 2015; Anderson P.O. 2017; Sewell C.A. et al., 2017). Однако в Канаде эффективность и безопасность 14-дневного применения домперидона в качестве средства для повышения лактации были продемонстрированы в EMPOWER study (Asztalos E.V. et al., 2019).

В исследовании пациентов с болезнью Паркинсона была выявлена способность домперидона уменьшать выраженность ортостатической гипотензии, связанной с допаминергическими препаратами, а именно, когда домперидон применяли в сочетании с апоморфином (Vacchi S. et al., 2017).

Домперидон влияет на синтез грелина — первого циркулирующего гормона (пептидной природы) голода, в желудке (Sagkan-Ozturk A. et al., 2016).

Применение домперидона как ингибитора матричной металлопротеиназы 13 (MMP-13), которая жизненно важна при прогрессировании остеоартрита — вектор дальнейших исследований, нуждающийся в тщательных разработках (Satish Kumar K. et al., 2019).

Также важно, что комбинация антибиотика (левофлоксацин, ципрофлоксацин) и домперидона — одно из перспективных направлений для лечения инфекций, вызванных штаммами *E. coli* со множественной лекарственной устойчивостью, продемонстрировано с помощью метода конструирования лекарства (Abdel-Halim H. et al., 2019).

Понимание молекулярных механизмов, которые регулируют общий пул и пролиферацию β -клеток, важно для лечения сахарного диабета. Домперидон — антагонист дофаминового D2-рецептора, который увеличивает общее количество β -клеток. Уменьшение (потеря) β -клеток островков Лангерганса ингибируется домперидоном. Препарат повышает пролиферацию и снижает апоптоз β -клеток за счет увеличения внутриклеточного цАМФ. Домперидон предотвращает дедифференцировку β -клеток, что вместе с повышением пролиферации и увеличением апоптоза в значительной степени способствует увеличению массы β -клеток.

Антагонист дофамина D2-рецептора фенкопировал эффекты домперидона и увеличивал количество β -клеток. Сверхэкспрессия рецептора повышает чувствительность β -клеток к дофамину и усиливает апоптоз. Дальнейший анализ показал, что агонист аденозина 5'-N-этилкарбоксамидоаденозин, ранее идентифицированный промотор пролиферации β -клеток, взаимодействует с дофамином, увеличивая число β -клеток. Дофамин также модулирует массу β -клеток через антагонист дофамина D2-рецептора и оказывает ингибирующий эффект на передачу сигналов аденозина (Sakano D. et al., 2016).

Особенности применения препарата

Домперидон достаточно хорошо переносится, однако вызывает ряд побочных эффектов. Не отмечено экстрапирамидных побочных эффектов, о которых сообщалось во время контролируемых клинических исследований с домперидоном, хотя было опубликовано несколько отдельных сообщений о таких эффектах (Brogden R.N. et al., 1982). Однако его применение ассоциировалось с общими симптомами: снижение аппетита и усталость, аритмии, в том числе желудочковая, удлинение интервала Q–T и внезапный летальный исход у представительниц европеоидной расы (Paul C. et al., 2015; Grzeskowiak L.E., Smithers L.G., 2017; Biswas M. et al., 2019).

Поскольку домперидон безопасно применяют как препарат галактогон в Канаде, Австралии и Великобритании, а фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств могут отличаться в зависимости от расы или этнического происхождения, японские ученые провели свое пилотное исследование (10 участниц), в котором отметили такие побочные эффекты, как слабая головная боль и боль в животе (Asztalos E.V. et al., 2019; Wada Y. et al., 2019).

Также применение домперидона ассоциировалось с острым повреждением печени и со снижением репродуктивной функции у мужчин (Drobnis E.Z., Nangia A.K. 2017; Moore N. et al., 2019). При изучении эффектов домперидона на эмбрионы крыс определяли дозозависимую брадикардию при воздействии на организм мамы крысы препаратами (Ritchie H.E. et al., 2019).

С применением домперидона связывают развитие дистонии у детей. В одном исследовании был представлен случай острой дистонии, вторичной по отношению к применению домперидона у 11-летней девочки. Она была госпитализирована с диагнозом вирусного гастроэнтерита и получала домперидон от постоянной рвоты наряду с другими поддерживающими мерами. Рвота прекратилась, но у девочки развилась острая дистония. После прекращения применения домперидона состояние девочки улучшилось в течение следующих 24 ч. При последующем посещении девочка не предъявляла жалоб (Shahbaz A. et al., 2018).

В 2014 г. Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарств Южной Кореи выпустило предупреждение о применении домперидона в безопасных дозах (<30 мг/сут, то есть 10 мг 3 р/сут) больным в возрасте старше 65 лет. Нормативные действия также включали запрет сочетанного назначения препаратов, пролонгирующих интервал Q–T или ингибирующих цитохром P450 3A4 (CYP 3A4), с домперидоном. Внедрение в практику такого предупреждения привело к значительному уменьшению количества назначаемых препаратов в дозе >30 мг/сут (с 603 962

случаев в 2011 г. до 200 в 2016 г.) и, соответственно, уменьшению выраженности осложнений со стороны сердца (Rhew K. et al., 2019).

Выводы

Таким образом, Домперидон — эффективный противорвотный препарат, практически не влияет на ЦНС. Препарат можно применять как при рвоте гастроинтестинального происхождения, так и при цитотоксическом режиме. Домперидон усиливает лактацию, однако его применение (вне пределов Украины) в период кормления грудью спорно, поскольку препарат влияет на сердечно-сосудистую систему женщины (вызывает аритмию, удлинение интервала Q–T и внезапный летальный исход), однако осложнения можно минимизировать, придерживаясь рекомендаций по применению: ограничиваясь дозой 30 мг/сут. Сегодня перспективными областями исследования являются применение домперидона при остеоартрите и в комбинации с антибиотиками при инфекциях, вызванных штаммами *E.coli* со множественной лекарственной устойчивостью, при ортостатической гипотензии, а также при сахарном диабете 1-го типа.