

ameliorarea semnificativă după tratament ($p < 0,001$) și peste 4 săptămâni de la sfârșitul terapiei ($p < 0,001$). Expresivitatea constipației s-a micșorat după tratamentul efectuat de la $3,79 \pm 0,41$ puncte până la $2,21 \pm 1,02$ ($p < 0,001$) și s-a menținut la nivelul mediu de $2,33 \pm 1,05$ puncte peste 4 săptămâni ($p < 0,001$).

Disparația simptomelor dispepsiei a fost înregistrată la 9 pacienți (40,9%) după tratament și la 7 pacienți (33,3%) peste 4 săptămâni după finalizarea lui (tabelul 2). Lipsa efectului în tratamentul dispepsiei s-a observat numai la 1 pacient (4,5%) după terapia efectuată și la 3 pacienți (14,3%) – peste 4 săptămâni. Rezultatul tratamentului constipației a fost mai puțin semnificativ: lipsă de efect la finalizarea lui au raportat 5 pacienți (22,7%) și peste 4 săptămâni – 8 bolnavi (38,1%).

Tabelul 2

Evoluția DF și CF pe parcursul studiului

Parametru	Numărul absolut și cel relativ al pacienților	
	După tratament n=22	Peste 4 săptămâni n=21
Disparația simptomelor dispepsiei	9 (40,9%)	7 (33,3%)
Ameliorarea simptomelor dispepsiei	12 (54,6%)	11 (52,4%)
Lipsa efectului în tratamentul dispepsiei	1 (4,5%)	3 (14,3%)
Disparația simptomelor constipației	5 (22,7%)	4 (19,0%)
Ameliorarea simptomelor constipației	12 (54,6%)	9 (42,9%)
Lipsa efectului în tratamentul constipației	5 (22,7%)	8 (38,1%)

Efecte adverse semnificative nu au fost înregistrate în timpul studiului. Cercetările *post marketing*, efectuate cu includerea a mai mult de 10 mil. de pacienți, nu au demonstrat niciun caz de majorare a intervalului Q-T [7].

Concluzii

1. Itopridul reprezintă un medicament eficient în tratamentul dispepsiei funcționale asociate cu constipația cronică.
2. Avantajul semnificativ al itopridului constă în efectul prokinetic semnificativ pe parcursul întregului tract digestiv și inofensivitatea înaltă.

Bibliografie

1. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. *Functional gastroduodenal disorders*. In: *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, p. 1466–1479.
2. Drossman D. *The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process*. In: *Gastroenterology*, 2006, vol. 130 (5), p. 1377-1390.
3. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. *Systemic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetiks, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, vol. 17, p. 1215–1227.
4. Karamanolis G., Tack J. *Promotility medications – now and in the future*. In: *Dig. Dis.*, 2006, vol. 24, p. 297–307.
5. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. *Stimulatory Action of Itopride Hydrochloride on Colonic Motor Activity in Vitro and in Vivo*. In: *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, vol. 306 (2), p. 787-793.
6. Hoffmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. *A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia*. In: *New England Journal of Medicine*, 2006, vol. 23 (354), p. 832-840.

7. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. In: *Gastroenterology Today*, 2004, vol. 8, p. 1-8.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 403519, 205539; mob.: 079436554
e-mail: veisa@mail.ru

PROCHINETICUL ITOMED ÎN GASTRITA CRONICĂ DE REFLUX

**Eugen TCACIUC¹, Sergiu MATCOVSCHI¹,
Vasile TOMA¹, Angela TCACIUC¹,
Elena TOMA², Irina MATCOVSCHI²,**

¹ USMF Nicolae Testemițanu, Clinica medicală
nr. 1, Departamentul Medicină Internă,

² Asociația Medicală Teritorială Botanică,
mun. Chișinău

Summary

Prokinetic Itomed in chronic reflux gastritis

We have evaluated effect's administration of Itopride (Itomed®, ProMed CS Praha a.s.) in patients with chronic reflux gastritis. The results of our study have indicated that Itopride has a beneficial effect on epigastric pain and feeling of fullness in epigastric zone. It should be noted that itopride has very good tolerance.

Keywords: reflux gastritis, prokinetics, itomed

Резюме

Прокинетики итомед при хроническом рефлюксном гастрите

Мы исследовали эффективность назначения итоприда (Itomed®, ProMed CS Praha a.s.) у пациентов с хроническим рефлюксным гастритом. Результаты нашего исследования показали, что итоприд обладает благоприятным влиянием на боли и чувство переполнения в эпигастриальной области. Следует отметить, что итоприд имеет очень хорошую переносимость.

Ключевые слова: рефлюксный гастрит, прокинетики, итоприд

Introducere

Prochineticele sunt medicamente care stimulează motilitatea gastrointestinală. Ele combat simptomatice grețurile și voma, având efect antiemetic. Prochineticele, prin

diferite mecanisme, acționând la diverse nivele, modifică activitatea propulsivă a tractului gastrointestinal în așa fel încât are loc accelerarea tranzitului bolului alimentar prin el. Este considerat că primul medicament din această grupă a fost ghimbirul (*Zingiber officinale*), care se folosea în medicina tradițională chineză în caz de senzație de greutate în epigastru, vomă. Posedă proprietăți slabe antagoniste față de receptorii serotoninici 5-HT₃.

Conform mecanismului de acțiune, prokineticele sunt clasificate în felul următor:

1. Blocantele receptorilor dopaminici:

A) neselectivi (*metoclopramidă*)

B) selectivi de generația I-a (*domperidonă*)

C) selectivi de generația a II-a (*itoprid hidroclohid*)

2. Agoniști ai receptorilor 5-HT₄ (*tegaserod*)

3. Antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ (*ondansetron, tropisetron, alosetron, silansetron*).

Itopridul este un prokinetic de generație nouă [1]. Mecanismul de acțiune se deosebește de celelalte prokinetice, și anume: pe de o parte, **blochează receptorii D₂-dopaminergici**, iar pe de altă parte, posedă **activitate anticolinesterazică**. În linii generale, itopridul este indicat în tratamentul următoarelor boli: dispepsie funcțională, gastrită de reflux duodenogastric, gastropareză diabetică, boala de reflux gastroesofagian și în sindromul intestinului iritat cu predominarea constipațiilor [2, 3].

Gastrita cronică de reflux duodenogastric se caracterizează prin inflamația mucoasei gastrice, cauzată de regurgitarea conținutului duodenal (jejunal) în stomac (sinonime: gastrită biliară de reflux, gastrită alcalină de reflux, gastrită de reflux enterogastric). În condițiile stomacului anatomic normal, refluxul duodenogastric apare din cauza tulburărilor de motilitate la nivelul tubului digestiv superior. În cazul stomacului operat, gastrita cronică a bontului gastric apare la majoritatea pacienților. Refluxul duodenal (intestinal) este cauza principală a gastritei de reflux și are o triplă origine: biliară, pancreatică și intestinală.

Substanțele care refluează în stomac sunt următoarele: acizii biliari, lizolecitina și enzimele pancreatice. Acizii biliari acționează ca adevărați „detergenți”, îndepărtând stratul de mucus de pe suprafața epitelului gastric. Mucoasa antrală este mai sensibilă decât mucoasa corpului gastric. Lizolecitina, de asemenea, modifică proprietățile reologice ale mucusului gastric. Tripsina provoacă proteoliza glicoproteinelor din mucusul gastric.

Tabloul clinic este dominat de următoarele simptome: durere epigastrică postalimentară refractară la mijloace atisecretorii, senzație de plenitudine în epigastru, grețuri, vărsături, senzație de amar în gură.

Tratamentul este bazat pe următoarele principii: prevenirea refluxului gastric (prokinetice), neutralizarea substanțelor de reflux (colesteramină, antiacide ce conțin aluminiu, acid ursodeoxicolic), proteinele din lapte și zer, fibrele vegetale naturale (au capacitatea de a fixa acizii biliari).

Scopul studiului nostru a fost să apreciem eficacitatea utilizării itopridului (*Itomed*[®], *ProMed CS*, Praha a.s.) în tratamentul gastritei cronice de reflux duodenogastric.

Material și metode

În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu gastrită cronică tip C: lotul 1, sau 20 pacienți, au folosit tab. itomed 50 mg de 3 ori pe zi, cu 30 min înainte de mese + tab. pantoprazol 40 mg/zi; lotul 2, 20 pacienți, au utilizat numai tab. pantoprazol 40 mg/zi. Durata terapiei – 20 de zile. În lotul 1 au fost 11 bărbați și 9 femei, vârsta medie – 44,6±2,3 ani, iar în lotul 2 – 12 bărbați și 8 femei, vârsta medie fiind de 42,6±3,1 ani.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor clinice, endoscopice și histologice din biopsatul prelevat în timpul endoscopiei. Pacienții cu infecția *Helicobacter pylori* asociată și cei care au folosit recent preparate AINS au fost excluși din studiu.

Inițial și peste 20 de zile de tratament au fost estimate durerea și senzația de plenitudine în epigastru. Intensitatea acestor simptome a fost apreciată utilizându-se o scală adaptată pentru actualul studiu și prezentată în *tabelul 1*, care variază de la 0 până la 3 puncte. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării acestor simptome.

Tabelul 1

Estimarea durerii epigastrice și a senzației de plenitudine în epigastru

Simptome	Puncte			
	Absentă	Ușoară	Moderată	Pronunțată
Durere epigastrică	0	1	2	3
Senzație de plenitudine în epigastru	0	1	2	3

Rezultate

Starea pacienților incluși în studiu a fost estimată peste 20 de zile de tratament. În *tabelul 2* este prezentată dinamica sindromului algic la bolnavii cercetați.

Tabelul 2

Dinamica durerii epigastrice la finele tratamentului

Lotul	Durere epigastrică			
	Inițial	La finele terapiei	Dinamica	p
Lotul 1, n=20	2,3±0,07	0,6±0,01	- 1,7±0,04	<0,001
Lotul 2, n=20	2,2±0,06	0,9±0,01	- 1,3±0,03	<0,001
Diferența dintre dinamica intensității durerii epigastrice între loturile 1 și 2 la finele tratamentului				<0,05

După cum se vede din *tabelul 2*, atât în lotul 1, cât și în lotul 2 durerea epigastrică s-a ameliorat semnificativ la finele tratamentului ($p < 0,001$). Însă la pacienții care au folosit itoprid descreșterea intensității durerii a fost semnificativ mai mare, comparativ cu cei care au utilizat numai pantoprazol ($p < 0,05$).

În *tabelul 3* este reprezentată dinamica comparativă a senzației de plenitudine în epigastru în loturile 1 și 2 la finele tratamentului.

Tabelul 3

Dinamica senzației de plenitudine în epigastru la finele tratamentului

Lotul	Senzația de plenitudine în epigastru			
	Inițial	La finele terapiei	Dinamica	p
Lotul. 1, n=20	2,6±0,07	0,3±0,01	- 2,3±0,05	<0,001
Lotul. 2, n=20	2,5±0,05	0,8±0,01	- 1,7±0,04	<0,001
Diferența dintre dinamica senzației de plenitudine în epigastru între loturile 1 și 2 la finele tratamentului				<0,01

Ambele metode terapeutice au micșorat semnificativ statistic senzația de plenitudine în epigastru ($p < 0,001$). Însă, după cum se vede în *tabelul 3*, administrarea asociată a itopridului a redus semnificativ mai mult senzația de plenitudine în epigastru, comparativ cu lotul-martor, în care a fost administrat numai pantoprazolul ($p < 0,01$).

Este important de menționat că nu au fost înregistrate reacții adverse la utilizarea itopridului.

Discuții

Este bine cunoscut faptul că itopridul acționează asupra motilității gastrointestinale prin mecanism dublu [4]. Prin blocarea receptorilor D_2 -dopaminici se obține creșterea activității adenilatciclazei în celulele musculaturii netede a esofagului, stomacului, duodenului, creșterea cantității de AMP-c și a suportului energetic al celulei, sporirea activității motorii și a tonusului musculaturii esofagului, stomacului și duodenului. Iar prin blocarea colinesterazei se realizează majorarea perioadei de înjumătățire a activității acetilcolinei endogene, se potențează acțiunea acetilcolinei în celulele musculaturii netede, inclusiv a intestinului subțire și gros, creșterea activității motorii și tonusului musculaturii intestinului subțire și celui gros.

Grație mecanismului dublu de acțiune, itopridul influențează pozitiv tonusul sfincterului esofagian inferior, sporește activitatea motorică și de evacuare a stomacului, contribuie la dispariția refluxului duodenogastric, crește tonusul veziculei biliare [5, 6]. Itopridul penetrează într-o cantitate foarte mică bariera hematoencefalică. Preparatul nu influențează intervalul Q-T; nu interacționează cu medicamentele ce se metabolizează prin sistemul

citocromului P450, inclusiv cu inhibitorii pompei de protoni, care frecvent trebuie să fie indicați paralel cu prokineticele.

În studiul nostru, asocierea itopridului la terapia cu pantoprazol în gastrita cronică de tip C a avut eficacitate înaltă comparativ cu administrarea în monoterapie a pantoprazolului, acționând atât asupra durerii epigastrice, cât și asupra senzației de plenitudine în epigastru.

Concluzii

Asocierea itopridului (Itomed® ProMed CS, Praha a.s.) la terapia cu antisecretoare s-a dovedit de o eficacitate superioară față de monoterapia cu antisecretoare în gastrita cronică tip C, contribuind semnificativ la diminuarea sindromului algic, dar îndeosebi a senzației de plenitudine în epigastru.

Tolerabilitatea itopridului este foarte bună.

Bibliografie

1. Cho K.J., Cho W., Cha K.H., Park J., Kim M.S., Kim J.S., Hwang S.J. *Pharmacokinetic and bioequivalence study of itopride HCl in healthy volunteers*. In: *Arzneimittelforschung*, 2010; nr. 60(3), p. 137-140.
2. Choung R.S., Talley N.J., Peterson J., Camilleri M., Burton D., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers*. In: *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007, Mar.; nr. 19(3), p. 180-187.
3. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. *Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2012, Dec. 28; nr. 18(48), p. 7371-7377.
4. Nonaka T., Kessoku T., Ogawa Y., Yanagisawa S., Shiba T., Sahaguchi T., Atsukawa K. et al. *Does postprandial itopride intake affect the rate of gastric emptying? A crossover study using the continuous real time ^{13}C breath test (BreathID system)*. In: *Hepatogastroenterology*, 2011, Jan.-Feb.; nr. 58(105), p. 224-228.
5. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K., Boecxstaens V., Farré R., Gasbarrini A., Tack J. *The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, Jan; nr. 33(1), p. 99-105.
6. Venkatesh V., Kulkarni K.P. *Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial)*. In: *J. Indian Med. Assoc.*, 2008, Dec.; nr. 106(12), p. 814-815.

Eugen Tcaciuc, dr. conf. univ.,
 Clinica medicală nr. 1,
 Departamentul *Medicină Internă*,
 USMF *Nicolae Testemițanu*
 Chișinău, bul. Ștefan cel Mare și Sfânt 165,
 tel: 022205726; mob.: 079440342
 e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com