



С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної патології, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

## Ефективність та безпечність препаратів для лікування гастропарезу: дані доказової медицини. Огляд

Гастропарез — це порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що характеризується уповільненим спорожненням шлунка від твердих речовин за відсутності будь-яких механічних ознак непрохідності шлунка або дванадцятипалої кишки. Етіологія гастропарезу неоднорідна, але існують 3 добре відомі підтипи: діабетичний, ятрогенний, що виникає внаслідок операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту або прийому препаратів, та ідіопатичний. Незважаючи на оновлені нещодавно рекомендації з ведення хворих з гастропарезом, цей стан залишається складним для діагностики та лікування. У нещодавно опублікованому систематичному огляді та мережевому метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень оцінено ефективність і безпечність усіх препаратів, випробуваних у пацієнтів із гастропарезом. Єдиним препаратом, схваленим FDA, є метоклопрамід, антагоніст дофаміну  $D_2$  і слабкий агоніст  $5\text{-HT}_4$ , який при гастропарезі може бути використаний максимум для 3-місячного лікування через ендокринні, серцеві та неврологічні побічні ефекти. Результати метааналізу підтвердили ефективність антагоністів дофаміну при гастропарезі. Домперидон може підвищувати ризик подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, але згідно із фармакоепідеміологічними даними це відбувається рідко. Шлуночкова аритмія виникла лише в 0,02 % пацієнтів, яким призначили цей препарат. У метааналізі припущено, що клобоприд, інший антагоніст дофаміну, є ефективним препаратом при гастропарезі, посідаючи перше місце за впливом на загальні симптоми, хоча це було показано лише в одному рандомізованому контрольованому дослідженні. Препарат недоступний у багатьох країнах, зокрема в США. Антагоністи тахікініну-1 апрепітант і традипітант посіли третє та п'яте місця відповідно за впливом на загальні симптоми гастропарезу, однак за результатами вивчення їхнього впливу на загальні симптоми відповідно до класу препаратів — друге місце. Хоча агоністи  $5\text{-HT}_4$  не виявилися досить ефективними, випробування велосетрагу тривають, а прукалопрід перевершив плацебо в одному перекресному дослідженні, залученому в метааналіз.

**Ключові слова:** гастропарез, лікування, антагоністи дофаміну, антагоністи тахікініну-1, агоністи  $5\text{-HT}_4$ .

Гастропарез — це порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується уповільненим спорожненням шлунка від твердих речовин. Симптомами гастропарезу є нудота, блювання, біль у верхній частині живота, раннє насичення або повнота та здуття живота за відсутності будь-яких механічних ознак непрохідності шлунка або дванадцятипалої кишки [2]. У пацієнтів із такими симптомами

слід підтверджувати затримку спорожнення шлунка за допомогою сцинтиграфії або дихальних тестів зі стабільними ізотопами (дихальний тест із  $^{13}\text{C}$ -спіруліною або  $^{13}\text{C}$ -октаноевою кислотою) [3]. Симптоми гастропарезу не є специфічними і можуть накладатися на інші структурні або функціональні порушення, зокрема на симптоми функціональної диспепсії, що може ускладнити діагностику [17, 19].

© 2023 Автор • Author

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 14/08/2023. Прийнято до друку • Accepted 08/09/2023

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень  
E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com). <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Етіологія гастропарезу неоднорідна, але існують 3 добре відомих підтипи: діабетичний, ятрогенний, що виникає внаслідок операції на верхніх відділах ШКТ або прийому препаратів, та ідіопатичний. За даними дослідження населення США виявлено, що найпоширеніша етіологія гастропарезу — діабетична (у близько 60 % пацієнтів, переважно у хворих на цукровий діабет 2 типу). Друге місце за поширенням посідає післяопераційний гастропарез (у 15 %), третє — ідіопатичний (у 10 %) або індукований препаратами (у 10 %) [22]. Дані щодо поширеності та оцінки захворюваності за епідеміологічними дослідженнями суперечливі. Це пов'язано з тим, що доступ до тестів на спорожнення шлунка на популяційному рівні обмежений, тому більшість досліджень проводять стаціонарно, найчастіше — у спеціалізованих гастроентерологічних центрах [7].

У глобальному дослідженні симптомів, проведеному Римською фундацією, поширеність симптомів гастропарезу у світі становила 0,9 % серед усіх учасників та 1,3 % серед діабетиків [9]. У нещодавньому систематичному огляді (13 досліджень, за винятком одного, проведених у США), встановлено, що поширеність гастропарезу, визначена за наявністю симптомів у поєднанні з доказами сповільненого випорожнення шлунка, становила від 13,8 до 267,7 на 100 тис. населення, захворюваність — від 1,9 до 6,3 на 100 тис. людино-років [8, 21]. Показники госпіталізації та відвідування відділень невідкладної допомоги пацієнтами з гастропарезом за останніх 20 років збільшилися, а рівень смертності перевищив показник серед населення в цілому [8]. Таким чином, гастропарез пов'язаний зі значними витратами на охорону здоров'я [11, 20]. Крім того, цей стан негативно впливає на продуктивність праці та якість життя пацієнтів [11, 16, 23]. Про це свідчить те, що пацієнти з гастропарезом вважають припустимим середній ризик раптової смерті 13,4 % від гіпотетичних препаратів в обмін на вдале лікування їхніх симптомів [13].

Метоклопрамід є єдиним препаратом, схваленим FDA для лікування гастропарезу, але будь-яке його призначення рекомендовано лише протягом максимального періоду 12 тиж і для осіб молодше 65 років [3] через ризик екстрапірамідних побічних ефектів, хоча популяційні дані свідчать, що цей ризик досить низький [1]. Відсутність інших рекомендованих способів лікування та нездатність забезпечити схвалення й маркетинг нових препаратів для лікування гастропарезу призвело до використання інших препаратів не за призначенням (off-label),

наприклад, макролідних антибіотиків та інгібіторів ацетилхолінестерази.

З огляду на те, що існує значна незадоволена потреба в лікуванні пацієнтів з гастропарезом, розуміння ефективності доступних препаратів має важливе значення для поліпшення результатів лікування. Донещодавна не було доказів ефективності та безпечності ліцензованих чи неліцензованих препаратів для лікування гастропарезу. Тому проведено систематичний огляд і мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що оцінювали ефективність і безпечність усіх препаратів, випробуваних у пацієнтів із гастропарезом, діагностованим за типовими симптомами з ознаками затримки спорожнення шлунка або без них [10].

### Вплив різних препаратів на загальні симптоми гастропарезу

Усього 25 РКД за участю 2967 пацієнтів представили дані для цієї кінцевої точки. Після об'єднання даних виявлено їхню неоднорідність ( $\tau^2 = 0,0329$ ), хоча доказів упередженості публікації або інших невеликих ефектів дослідження не було. Антагоніст дофаміну клемпроприд, що має протиблювотні та прокінетичні властивості, посів перше місце за ефективністю (відносний ризик (ВР) загальних симптомів гастропарезу не поліпшувався — 0,30 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,16–0,57;  $p = 0,99$ )). Це припускає з найбільшою ймовірністю (99 %), що клемпроприд буде найефективнішим препаратом. Другим препаратом виявився домперидон — антагоніст дофамінових рецепторів II типу (ВР 0,68; 95 % ДІ 0,48–0,98;  $p = 0,76$ ). Жоден з інших препаратів не перевершував ефективності плацебо. За результатами прямих і непрямих порівнянь клемпроприд перевершував усі препарати, крім апрепітанту, який є селективним антагоністом рецепторів нейрокініну-1 (NK1) з високим ступенем спорідненості з речовиною P (P-нейропептид із сімейства тахікінінів) людини [10].

Після вилучення 3 випробувань із плацебо та одного сліпого дослідження залишилось 21 РКД (2233 пацієнти). Згідно з їхніми даними, перше місце посів домперидон (ВР 0,48; 95 % ДІ 0,25–0,90;  $p = 0,93$ ), друге — пероральний метоклопрамід (ВР 0,54; 95 % ДІ 0,30–0,96;  $p = 0,87$ ). Жоден інший препарат не перевершував ефективності плацебо. Неоднорідність між дослідженнями була низькою ( $\tau^2 = 0,0331$ ). За результатами прямого і непрямого порівняння домперидон та пероральний метоклопрамід перевершували за ефективністю ребексиприд, який є високоселективним агоністом 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів.

Оскільки більшість препаратів при гастропарезі були неефективними, проведено аналіз за класом препарату. У 24 РКД проаналізовано дані 2872 пацієнтів. Після об'єднання даних виявлена низька неоднорідність ( $\tau^2 = 0,0246$ ). Пероральні антагоністи дофаміну посіли перше місце (ВР 0,58; 95 % ДІ 0,44–0,77;  $p = 0,96$ ), антагоністи тахікініну-1 – друге (ВР 0,69; 95 % ДІ 0,52–0,93;  $p = 0,83$ ), жоден інший клас препаратів не перевершував плацебо. За результатами прямого та непрямого порівняння пероральні антагоністи дофаміну перевершували всі препарати, крім антагоністів тахікініну-1, назальних антагоністів дофаміну й агоністів опіоїдів, а антагоністи тахікініну-1 – лише агоністи 5-НТ4.

У 16 дослідженнях, у яких взяв участь 1381 пацієнт із гастропарезом, перше місце посів клемопрід (ВР 0,30; 95 % ДІ 0,16–0,57;  $p = 0,95$ ), тоді як метоклопрамід – третє (ВР 0,48; 95 % ДІ 0,23–0,98). Обидва препарати були ефективнішими, ніж плацебо, з низькою неоднорідністю між дослідженнями ( $\tau^2 = 0,0299$ ). У 13 РКД за участю 785 пацієнтів із діабетичним гастропарезом жоден з активних препаратів не перевершував плацебо за низької гетерогенності між дослідженнями ( $\tau^2 = 0,0108$ ). Ще у 12 РКД (785 учасників з ідіопатичним гастропарезом або гастропарезом змішаної етіології) клемопрід посів перше місце (ВР 0,30; 95 % ДІ 0,15–0,61;  $p = 0,93$ ), решта препаратів не перевершували за ефективністю плацебо.

### Вплив на окремі симптоми гастропарезу

При об'єднанні дев'яти РКД (1559 хворих) перше місце щодо зменшення нудоти посів пероральний метоклопрамід (ВР 0,46; 95 % ДІ 0,21–1,00;  $p = 0,95$ ), друге місце – традипітант, антагоніст рецепторів NK1 (ВР 0,77; 95 % ДІ 0,65–0,91;  $p = 0,76$ ), який за результатами прямого та непрямого порівняння перевершував за ефективністю реламорелін, що є синтетичним агоністом греліну.

Відчуття повноти в епігастрії оцінювали в 9 РКД (1410 пацієнтів). Пероральний метоклопрамід посів перше місце (ВР 0,67; 95 % ДІ 0,35–1,28;  $p = 0,86$ ), решта препаратів не перевершували плацебо. У 7 дослідженнях за участю 1287 пацієнтів наведено дані щодо поліпшення здуття живота. У цьому аналізі пероральний метоклопрамід також посів перше місце (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,30–0,93;  $p = 0,97$ ), жоден інший препарат не був ефективнішим за плацебо. У 7 РКД (1256 пацієнтів) оцінювали ефективність щодо зменшення болю в животі. Жоден із препаратів не перевершував плацебо.

### Побічні явища

У 20 РКД (2639 пацієнтів) наведено дані про загальну кількість побічних ефектів. Прукалоприд, пероральний метоклопрамід і апрепітант були пов'язані з більшою частотою побічних ефектів, ніж плацебо. За результатами прямого і непрямого порівнянь, каміцинал і агоніст греліну TZP-102 асоціювалися з меншою ймовірністю побічних явищ, ніж традипітант, апрепітант, пероральний метоклопрамід або прукалоприд. Крім того, домперидон був менш ймовірно пов'язаний із побічними явищами, ніж апрепітант, пероральний і назальний метоклопрамід та прукалоприд. Реламорелін менш ймовірно був пов'язаний з несприятливими подіями, ніж прукалоприд. У 23 випробуваннях (3501 пацієнт) припинено дослідження препарату через несприятливі події. Каміцинал, агоніст мотиліну, був найменш ймовірним препаратом, пов'язаним із відміною через несприятливі події (ВР 0,20; 95 % ДІ 0,02–1,92;  $p = 0,87$ ), а нортриптилін – найімовірнішим (ВР 3,33; 95 % ДІ 0,76–14,60;  $p = 0,16$ ), хоча значних відмінностей між препаратами і плацебо не було. За результатами прямого та непрямого порівняння каміцинал був менш ймовірно пов'язаний з абстиненцією через побічні ефекти, ніж нортриптилін.

Отже, при систематичному огляді і мережевому метааналізі препаратів, які використовують для лікування гастропарезу, були об'єднані дані з 29 РКД (близько 4000 пацієнтів). Із загальними симптомами гастропарезу, як кінцевою точкою інтересу, лише клемопрід і домперидон були значно ефективнішими за плацебо, посідаючи перше і друге місце відповідно. Більшість порівнянь у цій мережі оцінено як низьку або помірну впевненість. Через недостатню ефективність більшості інших препаратів проведено аналіз за класом препарату. Згідно з отриманими результатами лише пероральні антагоністи дофаміну та антагоністи тахікініну-1 перевершували плацебо. За результатами підгрупового аналізу (16 РКД, в яких підтверджено сповільнене випорожнення шлунка в усіх пацієнтів), лише клемопрід і пероральний метоклопрамід були ефективнішими за плацебо. У хворих із діабетичним гастропарезом жоден із досліджених препаратів не перевершив плацебо, але клемопрід посів перше місце і був ефективнішим, ніж плацебо, у пацієнтів з ідіопатичною або змішаною етіологією гастропарезу. Оцінювання дії препаратів на окремі симптоми гастропарезу виявило, що пероральний метоклопрамід посів перше місце за впливом на нудоту, відчуття повноти та здуття живота. Традипітант і агоніст

греліну TZP-102 були ефективнішими, ніж плацебо, для лікування нудоти, і посіли друге та третє місце відповідно, а TZP-102 перевершував плацебо і посів друге місце за впливом на відчуття повноти. Жоден із досліджуваних препаратів не був ефективнішим, ніж плацебо, при блюванні або болю в животі. Каміцинал, агоніст мотиліну, був найменш імовірним препаратом, пов'язаним із несприятливими подіями або відміною через побічні явища, тоді як прукалоприд значно більше асоціювався з побічними явищами, ніж плацебо, а нортриптилін, найімовірніше, був пов'язаний із відміною препарату, хоча незначно більше, ніж плацебо.

Незважаючи на оновлені нещодавно рекомендації з ведення пацієнтів із гастропарезом [17], цей стан залишається складним для діагностики та лікування через часте перекриття гастропарезу і функціональної диспепсії [17] і недоступність в установах первинної медичної допомоги тестів для їхньої диференціації (сцинтиграфія, дихальний тест). Отже, хворі з легкими симптомами гастропарезу можуть бути неправильно діагностовані.

Результати метааналізу підтверджують ефективність антагоністів дофаміну при гастропарезі. Це узгоджується з результатами останніх РКД метоклопраміду, а також із даними динамічного когортного дослідження, яке продемонструвало, що використання домперидону асоціювалося з поліпшенням загальних симптомів гастропарезу, індивідуальних симптомів та якості життя [14, 15, 18]. Однак тривале використання обох препаратів не рекомендоване в багатьох країнах через можливі побічні ефекти. Метоклопрамід у формі перорального та назального спрею є єдиним рекомендованим FDA препаратом для лікування гастропарезу, хоча ризик побічних ефектів з боку центральної нервової системи (екстрапірамідні ефекти, наприклад, тардивна дискінезія) у деяких пацієнтів спричинило обмеження його використання максимальним періодом 12 тиж. Ризик цього раніше оцінювали від 1 до 10 %, але в нещодавно опублікованому огляді літератури наведено значно нижчий ризик (0,1 % на 1000 пацієнто-років) [1].

Домперидон може підвищувати ризик подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, але за фармакоепідеміологічними даними, це відбувається рідко, шлуночкова аритмія виникає лише в 0,02 % пацієнтів, яким призначали препарат [5]. Хоча метааналіз припускає, що клебоприд, інший антагоніст дофаміну, є ефективним препаратом при гастропарезі, посідаючи перше місце за впливом на загальні симптоми, це було

показано лише в одному РКД (94 пацієнти), а сам препарат недоступний у багатьох країнах, зокрема в США. За даними іспанської системи охорони здоров'я, цей препарат може з більшою ймовірністю спричинити екстрапірамідні ефекти, ніж метоклопрамід [6].

Антагоністи тахікініну-1 апрепітант і традипітант посіли третє і п'яте місце відповідно за впливом на загальні симптоми гастропарезу, але не перевершували за ефективністю плацебо. Однак, за даними вивчення їхнього впливу на загальні симптоми відповідно до класу препаратів, застосування цих препаратів було ефективнішим, ніж плацебо, і вони посіли друге місце, а отже, вони можуть бути перспективними засобами для лікування гастропарезу. Хоча агоністи 5-HT<sub>4</sub> не були достатньо ефективними, випробування іншого препарату цього класу — велосетрагу тривають. Прукалоприд перевершував плацебо в перехресному дослідженні, залученому в метааналіз [4], тому його дослідження може бути виправданим, хоча побічні явища, більшість із яких пов'язані з діареєю, були значно ймовірнішими.

Дані метааналізу можуть бути використані для надання деяких практичних рекомендацій, які відповідають рекомендаціям регуляторних органів, зокрема агентства FDA. Метоклопрамід слід застосовувати у вигляді рідини або таблеток у максимальній дозі 10 мг перед кожним прийомом їжі та 10 мг перед сном упродовж не більше ніж 3 міс. Назальну форму препарату також можна використовувати, хоча її фармакокінетика подібна до такої рідкої формули, є дані, що вона ефективніша. Домперидон можна застосовувати в дозі 10 мг 4 рази на добу під спеціальним наглядом, як рекомендує FDA, зокрема лише за нормальних показників (не більше ніж 450 мс) інтервалу QT на електрокардіограмі. При переважанні блювання внаслідок гастропарезу можна off-label призначати апрепітант у дозі 80 мг/добу впродовж 3 днів. У пацієнтів із супутнім хронічним ідіопатичним запором лікування прукалопридом у дозі 1–2 мг/добу також може сприяти поліпшенню симптомів гастропарезу. Іншим підходом до лікування нудоти і блювання може бути використання протиблювотних препаратів — гранісетрону та ондансетрону [12], але в останніх рекомендаціях зазначено, що вони мало впливають на спорожнення шлунка, хоча можуть поліпшити шлункову акомодацию [3].

Таким чином, систематичний огляд і мережевий метааналіз виявили брак ефективних препаратів для лікування гастропарезу. Хоча антагоністи дофаміну виявилися кращими за плацебо,

за даними кількох випробувань кожного препарату, багатьом з яких понад 20–30 років, їхня ефективність була недостатньою. Антагоністи тахікініну-1 можуть бути ефективними. Окрім цих 2 класів препаратів, ефективність інших методів фармакологічного лікування обмежена, що спричиняє стурбованість у пацієнтів, лікарів, фармацевтичних компаній та регуляторних органів.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Список літератури

- Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Nov;31(11):e13617. doi: 10.1111/nmo.13617. Epub 2019 May 2. PMID: 31050085.
- Camilleri M, Chedid V, Ford AC, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Nov 1;4(1):41. doi: 10.1038/s41572-018-0038-z. PMID: 30385743.
- Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2022 Aug 1;117(8):1197-1220. doi: 10.14309/ajg.0000000000001874. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35926490; PMCID: PMC9373497.
- Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019 Aug;114(8):1265-1274. doi: 10.14309/ajg.000000000000304. PMID: 31295161.
- Cowan A, Garg AX, McArthur E, et al. Cardiovascular Safety of Metoclopramide Compared to Domperidone: A Population-Based Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020 Dec 18;4(5):e110-e119. doi: 10.1093/jcag/gwaa041.
- Cuena Boy R, Maciá Martínez MA. Toxicidad extrapiramidal a metoclopramida y a cleboprida: estudio de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia [Extrapiramidal toxicity caused by metoclopramide and clebopride: study of voluntary notifications of adverse effects to the Spanish Drug Surveillance System]. *Aten Primaria.* 1998 Mar 31;21(5):289-95. Spanish.
- Dilmaghani S, Camilleri M. Epidemiology of gastroparesis: important answers and still more questions. *Gut.* 2021 Apr;70(4):631-632. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322140. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32694176.
- Dilmaghani S, Zheng T, Camilleri M. Epidemiology and Healthcare Utilization in Patients With Gastroparesis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;21(9):2239-2251.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.011. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35870768; PMCID: PMC9852358.
- Huang IH, Schol J, Khatun R, et al. Worldwide prevalence and burden of gastroparesis-like symptoms as defined by the United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2022 Oct;10(8):888-897. doi: 10.1002/ueg2.12289. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35985672; PMCID: PMC9557951.
- Ingrosso MR, Camilleri M, Tack J, et al. Efficacy and Safety of Drugs for Gastroparesis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2023 Apr;164(4):642-654. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.014. Epub 2022 Dec 26.
- Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ. Gastroparesis: Quality of Life and Health Care Utilization. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Jan;52(1):20-24. doi: 10.1097/MCG.0000000000000728. PMID: 27775961.
- Midani D, Parkman HP. Granisetron Transdermal System for Treatment of Symptoms of Gastroparesis: A Prescription Registry Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Oct 30;22(4):650-655. doi: 10.5056/jnm15203. PMID: 27400689; PMCID: PMC5056574.
- Navas CM, Crowell MD, Lacy BE. The willingness of patients with gastroparesis to take risks with medications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Feb;49(4):429-436. doi: 10.1111/apt.15112. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30628106.
- Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray is effective in symptoms of gastroparesis in diabetics compared to conventional oral tablet. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Apr;26(4):521-8. doi: 10.1111/nmo.12296. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24372829.
- Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide Nasal Spray Reduces Symptoms of Gastroparesis in Women, but not Men, With Diabetes: Results of a Phase 2B Randomized Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jul;13(7):1256-1263.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.030. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25576687.
- Parkman HP, Wilson LA, Yates KP, et al.; NIDDK/NIH Clinical Gastroparesis Consortium. Factors that contribute to the impairment of quality of life in gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Aug;33(8):e14087. doi: 10.1111/nmo.14087. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33493377; PMCID: PMC8310540.
- Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology.* 2021 May;160(6):2006-2017. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.230. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548234; PMCID: PMC8547190.
- Sarosiek I, Van Natta M, Parkman HP, et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Effect of Domperidone Therapy on Gastroparesis Symptoms: Results of a Dynamic Cohort Study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;20(3):e452-e464. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.063. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34089855; PMCID: PMC8636553.
- Schol J, Wauters L, Dickman R, et al.; ESNM gastroparesis consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021 Sep;9(7):883-884. doi: 10.1002/ueg2.12090. Epub 2021 Jul 14. Erratum for: United European Gastroenterol J. 2021 Apr;9(3):287-306. PMID: 35099124.
- Wadhwa V, Mehta D, Jobanputra Y, Lopez R, Thota PN, Sanaaka MR. Healthcare utilization and costs associated with gastroparesis. *World J Gastroenterol.* 2017 Jun 28;23(24):4428-4436. doi: 10.3748/wjg.v23.i24.4428. PMID: 28706426; PMCID: PMC5487507.
- Ye Y, Jiang B, Manne S, et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut.* 2021 Apr;70(4):644-653. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321277. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32493829; PMCID: PMC7948194.
- Ye Y, Yin Y, Huh SY, Almansa C, Bennett D, Camilleri M. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology.* 2022 Jan;162(1):109-121.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34624355.
- Yu D, Ramsey FV, Norton WF, Norton N, Schneck S, Gaetano T, Parkman HP. The Burdens, Concerns, and Quality of Life of Patients with Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):879-893. doi: 10.1007/s10620-017-4456-7. Epub 2017 Jan 21. PMID: 28110376.

S. M. Tkach

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

## Effectiveness and safety of drugs for the treatment of gastroparesis: evidence-based medicine data. Review

Gastroparesis is a motility disorder of the upper gastrointestinal tract, characterized by delayed emptying of the stomach from solid substances, in the absence of any mechanical signs of obstruction of the stomach or duodenum. The etiology of gastroparesis is heterogeneous, but there are three well-known subtypes: diabetic, iatrogenic, resulting from upper gastrointestinal surgery or medication, and idiopathic gastroparesis. Despite recently updated guidelines for the management of patients with gastroparesis, this condition remains difficult to diagnose and treat. A recent systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) evaluated the efficacy and safety of all drugs tested in patients with gastroparesis. The only FDA-approved drug is metoclopramide, a dopamine D<sub>2</sub> antagonist and weak 5-HT<sub>4</sub> agonist, which in gastroparesis is approved for a maximum of three months of treatment due to endocrine, cardiac, and neurologic side effects. The results of the conducted meta-analysis confirmed the effectiveness of dopamine antagonists in gastroparesis. Domperidone has been the subject of a warning due to an increased risk of QT prolongation on the electrocardiogram, but pharmacoepidemiological data suggest that this is rare, and ventricular arrhythmia occurs only in 0.02% of patients treated with the drug. A meta-analysis suggested that clebopride, another dopamine antagonist, is an effective drug for gastroparesis, ranking first among effects on global symptoms, although this was shown in only one RCT, and the drug is not yet available in many countries, including the USA. The tachykinin-1 antagonists aprepitant and tradipitant ranked third and fifth, respectively, for effects on global symptoms of gastroparesis, but when examined for effects on global symptoms according to drug class, they ranked second. Although 5-HT<sub>4</sub> agonists have not been shown to be sufficiently effective, trials of velosetrag are ongoing, and prucalopride was superior to placebo in a one cross-over study included in the meta-analysis.

**Keywords:** gastroparesis, treatment, dopamine antagonists, tachykinin-1 antagonists, 5-HT<sub>4</sub> agonists.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач СМ. Ефективність та безпечність препаратів для лікування гастропарезу: дані доказової медицини. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2023;5:85-90. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-85>.

Tkach SM. Effectiveness and safety of drugs for the treatment of gastroparesis: evidence-based medicine data. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;5:85-90. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-85>. Ukrainian.