

# Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев✉, А.В. Заборовский, Е.Г. Лобанова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Акотиамид является прокинетиком принципиально нового механизма действия – антагонист мускариновых  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы. Блокада  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование ацетилхолинэстеразы в синаптической щели снижает распад данного нейротрансмиттера, который представляет собой основной медиатор тонуса мышечных компонентов желудочно-кишечного тракта, увеличивая его моторную активность. В настоящее время клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с функциональной диспепсией показана более чем в 10 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни пациентов. Помимо этого комбинация акотиамида с ингибиторами протонной помпы позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Ключевые слова:** прокинетики, акотиамид, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г. Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2023;95(8):716–721. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202396

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology: A review

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev✉, Andrew V. Zaborovsky, Elena G. Lobanova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

Acotiamide is a prokinetic with a novel mechanism of action – an antagonist of muscarinic  $M_1$  and  $M_2$  receptors and an acetylcholinesterase inhibitor. Acetylcholine is the central mediator of the tone of the muscular components of the gastrointestinal tract, increasing its motor activity. Blockade of presynaptic  $M_1$  and  $M_2$  receptors neutralizes the inhibitory effect of the feedback mechanism on the acetylcholine synthesis, while inhibition of acetylcholinesterase in the synaptic cleft reduces the acetylcholine degradation. Currently, the clinical efficacy of acotiamide in the population of patients with functional dyspepsia is demonstrated in more than 10 clinical studies in different regions of the world, demonstrating a reduction of the symptoms of the disease during treatment with this agent and an improvement in the quality of life of patients. In addition, the combination of acotiamide with proton pump inhibitors optimizes the management of patients with gastroesophageal reflux disease.

**Keywords:** prokinetics, acotiamide, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease

**For citation:** Maev IV, Andreev DN, Zaborovsky AV, Lobanova EG. Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(8):716–721. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202396

## Введение

С современных позиций прокинетики – это лекарственные средства, которые усиливают и координируют мышечные сокращения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Прокинетики представляют собой химически и фармакологически гетерогенную группу препаратов. При этом основным механизмом их действия считается стимуляция высвобождения ацетилхолина из моторных нейронов межмышечного сплетения [3, 4]. Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на различные рецепторные компоненты

нейрональной связи, регулирующей функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам, или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по отношению к дофаминовым D<sub>2</sub>-рецепторам [3, 4]. В свою очередь, ацетилхолин, являясь основным медиатором тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивает его моторную активность (рис. 1) [3, 5, 6].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-3426-1853

✉Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Andrew V. Zaborovsky. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Elena G. Lobanova. ORCID: 0000-0002-3426-1853

В современной клинической гастроэнтерологии прокинетики наиболее часто применяются при таких заболеваниях, как функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [7]. Эффективность данной группы препаратов у пациентов с ФД подтверждена рядом исследований. В частности, в метаанализе из Кокрановской библиотеки, обобщившем результаты 24 исследований (3178 пациентов), эффективность прокинетиков в лечении ФД составила 57%, что достоверно превышало таковую при приеме плацебо (47%) [8]. Последний метаанализ, опубликованный в 2019 г., включивший 38 исследований, также продемонстрировал эффективность этой группы препаратов в купировании симптомов ФД (отношение шансов 0,81, 95% доверительный интервал – ДИ 0,74–0,89) [9]. В рамках терапии ГЭРБ показано, что комбинированная терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и прокинетиков оказывается эффективнее в купировании симптоматики ГЭРБ, чем монотерапия ИПП. В частности, недавний метаанализ L. Xi и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 14 исследований (1437 пациентов), продемонстрировал, что добавление прокинетики к ИПП способствует более выраженному регрессу симптоматики заболевания в сравнении с монотерапией ИПП (отношение шансов 1,185, 95 ДИ 1,042–1,348;  $p=0,010$ ) [10].

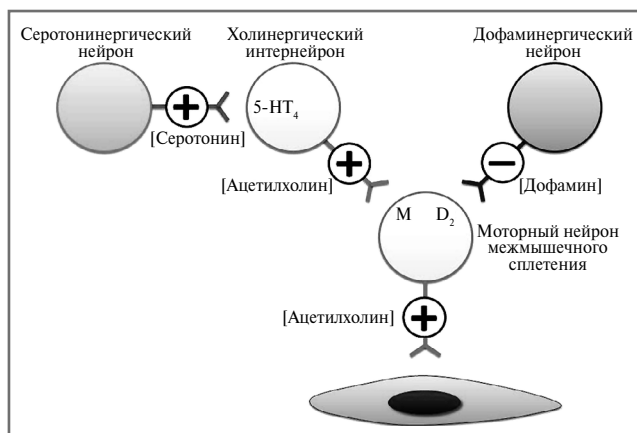
В России среди препаратов с прокинетическим действием наиболее широкое распространение в настоящее время получили домперидон и итоприд. Вместе с тем в 2023 г. в нашей стране зарегистрирован прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы (АХЭ), – акотиамид (Диспепикт®, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия).

**Цель статьи** – систематизация данных о фармакологических эффектах и клинической эффективности акотиамида.

### Фармакологические эффекты

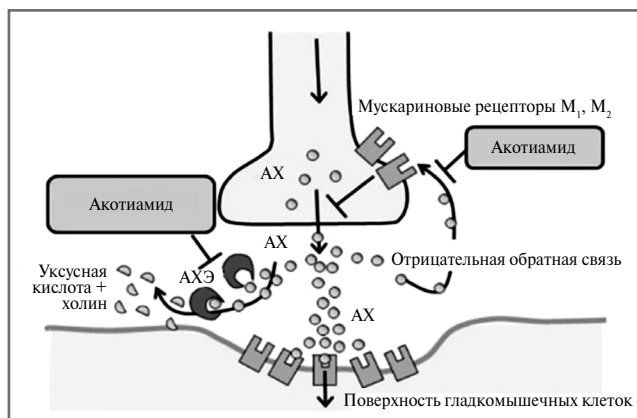
С точки зрения механизма действия акотиамид является антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов ( $M$ -рецепторов) типа 1 и 2, а также обратимым ингибитором АХЭ [11–14]. Блокада  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование АХЭ в синаптической щели снижает распад данного нейромедиатора (рис. 2). Медианная ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration,  $IC_{50}$ ) акотиамида в отношении АХЭ человека составляет 3 мкмоль/л [13]. Константа ингибирования (inhibition constant,  $K_i$ ) акотиамида в отношении  $M_1$ - и  $M_2$ -холинорецепторов человека составляет 27 и 31 мкмоль/л соответственно, что позволяет рассценивать участие данного механизма в ослаблении эффектов, обусловленных ингибированием АХЭ [15]. Такой фармакологический профиль акотиамида позволяет ему нормализовать адаптивную релаксацию желудка, улучшить аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка и уменьшить выраженность симптомов постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) [16].

Акотиамид ингибирует активность АХЭ и  $M_1$ - и  $M_2$ -холинорецепторов, что приводит к усилению индуцированного ацетилхолином сокращения и подвижности антрального отдела и тела желудка, тем самым увеличивая постпрандиальную моторику антрального отдела, улучшая моторику антрального отдела и опорожнение желудка при задержке пищи [15]. В доклинических исследованиях *in vivo* акотиамид стимулировал постпрандиальную моторику в га-



**Рис. 1. Схематическая модель межнейрональных связей, задействованных в регуляции функции моторных нейронов межмышечного сплетения.**

**Fig. 1. Schematic model of interneuronal connections involved in the regulation of intermuscular plexus motor neuron function.**



**Рис. 2. Механизм действия акотиамида.**

*Примечание.* АХ – ацетилхолин.

**Fig. 2. Mechanism of action of acotiamide.**

строудоденальной области и/или ободочной кишке и ускорял замедленное, но не нормальное опорожнение желудка [17, 18].

Другим важным фармакологическим эффектом акотиамида является его способность повышать уровень грелина в плазме крови [19]. Данное свойство особенно актуально у пациентов с ФД, так как именно нарушение синтеза ацилированного грелина (активная форма молекулы) в организме человека рассматривается как один из механизмов развития данного заболевания [20–22].

### Клиническая эффективность: ФД

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента: боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или ранее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [23, 24]. Выраженность клинических проявлений ФД, а также характерное хроническое течение заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [25, 26]. Общемировая распространенность истинной

ФД среди взрослого населения составляет около 16% (примерно 1,25 млрд человек), но существенно варьирует между популяциями [27]. В РФ, по данным мультинационального исследования A. Sperlber и соавт. (2020 г.), полученным при использовании интернет-опроса респондентов, частота ФД составляет 10,3% (95% ДИ 9,0–11,6) [28].

Эффективность акотиамида в лечении пациентов с ФД неоднократно показана в клинических исследованиях. Так, еще в раннем метаанализе G. Xiao и соавт. (2014 г.) продемонстрировано, что у больных, принимавших акотиамид, суммарный относительный риск (ОР) для общего уменьшения выраженности симптомов ФД составил 1,29 (95% ДИ 1,19–1,40;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 15\%$ ) по сравнению с показателем у пациентов, принимавших плацебо. После приема акотиамида наблюдали уменьшение выраженности симптомов у больных с ПДС (ОР 1,29, 95% ДИ 1,09–1,53;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Суммарный ОР у пациентов с эпигастральным болевым синдромом составил 0,92 (95% ДИ 0,76–1,11;  $p = 0,39$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Прием акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в день также эффективен в отношении устранения отдельных симптомов у пациентов с ФД по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Таким образом, прием акотиамида перорально в дозе 100 мг 3 раза в день приводит к уменьшению тяжести симптомов у больных ФД, особенно с ПДС, и может быть надежным методом лечения ФД [29].

На настоящий момент клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с ФД показана в 11 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни (**табл. 1**).

Отдельно хотелось бы представить результаты первой российской работы по данному направлению рандомизированного дизайна, выполненной И.Г. Бакулиным и соавт. (2023 г.) на популяции 389 пациентов [38]. Данное исследование продемонстрировало, что через 4 нед ответ на терапию (по 7-балльной шкале Лайкерта) отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ( $p < 0,001$ ). На фоне терапии акотиамидом, в отличие от плацебо, наблюдалась полная редукция и облегчение некоторых симптомов ФД с ПДС, а именно: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» и «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия». Также после применения акотиамида отмечалось улучшение клинического состояния и качества жизни у 172/194 (88,7%) пациентов по сравнению с 131/189 (69,3%) пациентом группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Частота развития нежелательных явлений в группе акотиамида не отличалась от частоты в группе плацебо [38].

Стоит отметить, что, учитывая значимую доказательную базу эффективности акотиамида у пациентов с ФД, данный препарат включен в последние клинические рекомендации Японского общества гастроэнтерологов (2021 г.): «для первой линии терапии ФД рекомендовано применение ингибитора АХЭ акотиамида [сильная рекомендация (100%), уровень доказательности А]» [39]. Помимо этого акотиамид отмечен в числе прокинетики, которые могут быть эффективны в качестве 1-й линии терапии ФД, в последних рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов (2022 г.) [40].

## Клиническая эффективность: ГЭРБ

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация) [41, 42]. Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое течение оказывают существенное негативное влияние на качество жизни больных [43, 44]. Согласно последнему метаанализу J. Nirwan и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ 12,47–15,56%) [45]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиники РФ с использованием опросника клиники Мэйо показало, что в крупной выборке респондентов ( $n = 6132$ ) частота заболевания составила 34,2% [46].

На сегодняшний день в ряде исследований установлена эффективность комбинированной терапии ИПП и прокинетики у пациентов с ГЭРБ, особенно в случае рефрактерной симптоматики заболевания [10, 47–49]. В случае с акотиамидом также несколько работ свидетельствуют о повышении эффективности регресса симптоматики ГЭРБ при использовании комбинации с ИПП. В частности, наиболее показательным является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Н. Yamashita и соавт. (2019 г.), в рамках которого сравнили эффективность применения комбинированной терапии ИПП и акотиамидом у пациентов с ГЭРБ [50]. В исследовании участвовали 70 пациентов с доказанной ГЭРБ (всем пациентам выполняли фиброгастроэзофагоскопию), которых случайным образом разделили на группы лечения: в 1-й группе больные ( $n = 35$ ) получали комбинированную терапию акотиамидом в дозе 300 мг/сут и ИПП в течение 2 нед, во 2-й группе ( $n = 35$ ) – монотерапию ИПП в течение 2 нед. Через 2 нед исследования у 28,6% пациентов из группы комбинированного применения акотиамида и ИПП отметили снижение тяжести клинических симптомов, которое было статистически незначимо выраженнее, чем у больных из группы монотерапии ИПП, – 14,3% пациентов ( $p = 0,145$ ). Однако в субпопуляции пациентов с неэрозивной ГЭРБ ( $n = 55$ ) число пациентов со снижением выраженности клинических симптомов в группе комбинированного применения составило 29,6%, что было статистически значимо больше, чем в группе применения монотерапии ИПП, – 7,1% ( $p = 0,03$ ) [50].

## Заключение

Таким образом, акотиамид является прокинетики принципно нового механизма действия, антагонистом мускариновых  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов, а также ингибитором АХЭ. Блокада  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов на пресинаптической мембране нивелирует тормозное влияние по механизму обратной отрицательной связи на синтез ацетилхолина, тогда как ингибирование АХЭ в синаптической щели снижает распад данного нейротрансмиттера, который представляет собой основной медиатор тонуса мышечных компонентов ЖКТ, увеличивая его моторную активность. В настоящее время клиническая эффективность молекулы акотиамида на популяции пациентов с ФД показана более

**Таблица 1. Обзор клинических исследований по применению акотиамида у пациентов с ФД****Table 1. Summary of clinical studies on acotiamide in patients with functional disorders**

Автор, год, ссылка	Число пациентов	Дозировка акотиамида, мг/сут	Результаты
Рандомизированное исследование II фазы [15]	127	150/300/900	Частота улучшений симптомов ФД выше при приеме акотиамида в дозе 150, 300, 900 мг/сут (75,0, 84,8 и 76,7%) по сравнению с плацебо (64,5%)
K. Matsueda и соавт., 2010 [30]	323	300/900	Частота улучшения ФД была наиболее высокой в группе акотиамида 300 мг/сут в обоих исследованиях
	462	150/300/900	
K. Matsueda и соавт., 2011 [31]	408	300	Частота улучшения состояния пациентов на 1-й неделе составила 26,1%, на 8-й неделе – 60,6%. Частота полного устранения 3 симптомов ФД увеличивалась до 8 нед
K. Matsueda и соавт., 2012 [16]	892	300	Акотиамид был статистически значимо эффективнее плацебо в отношении частоты улучшения симптомов ФД и полного устранения 3 симптомов ФД
H. Kusunoki и соавт., 2012 [32]	37	300	Общее улучшение симптомов ФД наблюдалось у 31,6% пациентов из группы акотиамида (16,7% в группе плацебо)
S. Shinozaki и соавт., 2016 [33]	51	300	Акотиамид улучшал качество жизни при синдроме эпигастральной боли и ПДС
K. Muta и соавт., 2016 [34]	29	300	Выраженность симптомов, связанных с рефлюксом и ФД, одинаково снижалась при лечении акотиамидом у пациентов с нарушениями моторики пищевода
S. Shinozaki и соавт., 2017 [35]	79	–	Прием акотиамида в течение 1 года ассоциировался со значимым снижением частоты рецидивов ФД
J. Tack и соавт., 2018 [36]	168	300	Показана долгосрочная безопасность акотиамида. Препарат улучшал симптомы ФД, качество жизни и работоспособность пациентов
K. Mizukami и соавт., 2020 [37]	20	300	Применение акотиамида не влияет на обнаружение <i>Helicobacter pylori</i> , но в то же время может способствовать уменьшению симптомов ФД в ходе эрадикационной терапии
И.Г. Бакулин и соавт., 2023 [38]	389	300	Через 4 нед ответ на терапию отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ( $p < 0,001$ )

чем в 10 клинических исследованиях из разных регионов мира, демонстрирующих регресс симптоматики заболевания на фоне применения данного прокинетики и улучшение качества жизни пациентов. Помимо этого комбинация акотиамида с ИПП позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с симптомами ГЭРБ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АХЭ – ацетилхолинэстераза  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы  
ОР – относительный риск  
ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром  
ФД – функциональная диспепсия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. Bolezni pishchevoda. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Ахмедов В.А. Моторные нарушения пищеварительного тракта: терапия прокинетики. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):252-7 [Akhmedov VA. Gastrointestinal motor disorders: treatment with prokinetics. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):252-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-5-252-258
3. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
4. Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(6):623-9. DOI:10.1016/S1471-4892(02)00212-6
5. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2014;(4):66-70 [Mayev IV, Dicheva DT, Andreyev DN, et al. Therapeutic role of prokinetic drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(4):66-71 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-66-71
6. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(6):690-6. DOI:10.1016/j.coph.2008.09.009
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Фармакотерапия заболеваний верхних отделов ЖКТ. М.: ООО «Группа Ремедиум», 2021 [Maev IV, Andreev DN, Kucheriavyy IuA. Farmakoterapiia zabolevaniy verkhnikh otdelov ZhKT. Moscow: ООО «Gruppa Remedium», 2021 (in Russian)].
8. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. DOI:10.1002/14651858.CD001960.pub3
9. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43.
10. Xi L, Zhu J, Zhang H, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus*. 2021;18(1):144-51. DOI:10.1007/s10388-020-00753-6
11. Doi Y, Murasaki O, Kaibara M, et al. Characterization of functional effects of Z-338, a novel gastropromotkinetic agent, on the muscarinic M1, M2, and M3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1-3):31-5. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.10.003
12. Ogishima M, Kaibara M, Ueki S, et al. Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(1):33-7.
13. Matsunaga Y, Tanaka T, Yoshinaga K, et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791-800. DOI:10.1124/jpet.110.174847
14. Kawachi M, Matsunaga Y, Tanaka T, et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338) enhances gastric motility and emptying by inhibiting acetylcholinesterase activity in rats. *Eur J Pharmacol*. 2011;666(1-3):218-25. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.05.049
15. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Report on the deliberation results (Acofide tablets 100 mg). Available at: <https://www.pmda.go.jp/files/000153467.pdf>. Accessed: 13.06.2023.
16. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821-8. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301454
17. Matsunaga Y, Kawachi M, Hori Y, et al. Influence of acotiamide hydrochloride hydrate, a drug for the treatment of functional dyspepsia, on the antisecretory effect of acid suppressants in rats. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 2013;41(7):655-60.
18. Nagahama K, Matsunaga Y, Kawachi M, et al. Acotiamide, a new orally active acetylcholinesterase inhibitor, stimulates gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):e566-e256.
19. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037-47. DOI:10.1111/nmo.12805
20. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753-8. DOI:10.1210/jcem.86.10.7885
21. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, et al. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32(3):523-31. DOI:10.3892/ijmm.2013.1418
22. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65-72. DOI:10.1159/000205740
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение: научное досье. М.: ООО «СТ-Принт», 2015 [Maev IV, Kucheriavyy IuA, Andreev DN. Funktsional'naya dispepsiia: epidemiologiya, klassifikatsiya, etiopatogenez, diagnostika i lechenie: nauchnoe dos'e. Moscow: ООО «ST-Print», 2015 (in Russian)].
24. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;2:5-10 [Maev IV, Dicheva DT, Shcheglanova MP, et al. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2016;2:5-10 (in Russian)].
26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. Funktsional'naya dispepsiia: sovremennoe sostoianie problemy. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2013;4:38-45 (in Russian)].
27. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689-702. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30469-4
28. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.014
29. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:541950. DOI:10.1155/2014/541950
30. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):e173. DOI:10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
31. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, Akiho H. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion*. 2011;84(4):261-8. DOI:10.1159/000332404
32. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):e540-5. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
33. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, et al. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3-4):230-5. DOI:10.2152/jmi.63.230
34. Muta K, Ihara E, Fukaura K, et al. Effects of Acotiamide on the Esophageal Motility Function in Patients with Esophageal Motility Disorders: A Pilot Study. *Digestion*. 2016;94(1):9-16. DOI:10.1159/000447010
35. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):345-50. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
36. Tack J, Pokrotnieks J, Urbonas G, et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome) – results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13284. DOI:10.1111/nmo.13284

37. Mizukami K, Katsuta M, Okamoto K, et al. Influence of acotiamide on 13C-urea breath test for Helicobacter pylori diagnosis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(3):332-7. DOI:10.3164/jcbn.20-17
38. Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., и др. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет.* 2023;(13):108-15 [Bakulin IG, Khlynov IB, Sablin OA, et al. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023;(13):108-15 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-253
39. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47-61. DOI:10.1007/s00535-021-01843-7
40. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327737
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
42. Маев И.В., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Iurenev GL, V'uchnova ES, et al. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
43. Maleki I, Masoudzadeh A, Khalilian A, Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(2):96-100.
44. Gorczyca R, Pardak P, Pękala A, Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World J Clin Cases.* 2019;7(12):1421-9. DOI:10.12998/wjcc.v7.i12.1421
45. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
46. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48-56 [Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv(Ter.Arkh.).* 2022;94(1):48-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201322
47. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2012;(2):56-60 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Vozmozhnosti primeneniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;(2):56-60 (in Russian)].
48. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:9-14 [Andreev DN, Kucheriavii YuA. Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2013;2:9-14 (in Russian)].
49. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2014;2:15-24 [Kucheriavii YuA, Andreev DN. Perspektivy lecheniia bol'nykh s kislotozavisimymi zabolevaniyami. *Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol.* 2014;2:15-24 (in Russian)].
50. Yamashita H, Okada A, Naora K, et al. Adding acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):823-31. DOI:10.1007/s10620-018-5377-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2023

