

Фрістом: багатоцільовий рослинний препарат для лікування функціональної диспепсії

Mirim Jin ^{1,2,*} та Miwon Son ³

¹ Кафедра мікробіології, Медичний коледж, Університет Гачон, Інчхон 21999, Корея

² Кафедра наук про здоров'я та технологій, GAIHST, Університет Гачон, Інчхон 21936, Корея

³ Дослідницький центр та група фітотерапії, Viomed, Co. Ltd., Сеул 08826, Корея;

Резюме: Функціональна диспепсія (ФД) є найпоширенішим функціональним шлунково-кишковим розладом (ФШКР). ФД характеризується такими турбуючими симптомами, як відчуття переповнення після їди, раннє насичення, а також біль або печіння в епігастральній ділянці (верхній частині живота). Складність і гетерогенність патофізіології ФД, що включає безліч механізмів, ускладнюють як лікування, так і розробку нових лікарських засобів для цього захворювання. Сучасні препарати для лікування ФД, спрямовані на один патогенетичний шлях, не продемонстрували задовільної ефективності та безпеки. З іншого боку, багатокомпонентні фітопрепарати, які діють на кілька мішеней одночасно, можуть бути перспективним альтернативним методом лікування ФД. Фрістом — рослинний лікарський засіб, що складається з бульб чубатки (*Corydalis Tuber*) та насіння кручених паничів (*Pharbitidis Semen*), призначається для лікування ФД з моменту його появи на ринку Кореї у 2011 році. Він має кілька механізмів дії, зокрема прокінетичний ефект, релаксацію дна шлунка (фундуса) та вісцеральну аналгезію, які опосередковані дофаміновими D2-рецепторами та кількома типами серотонінових рецепторів, залучених у роботу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У клінічних дослідженнях було встановлено, що Фрістом є ефективним для полегшення симптомів ФД та покращення функцій ШКТ у пацієнтів із функціональною диспепсією, демонструючи при цьому вищий профіль безпеки порівняно з традиційними лікарськими засобами. У цьому огляді ми надаємо оновлену інформацію про фармакологічні ефекти, безпеку та клінічні результати застосування Фрістом для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів.

Ключові слова: функціональна диспепсія (ФД); Фрістом; рослинний лікарський засіб; багатоцільова (мультитаргетна) дія.

Посилання на цитування: Jin M, Son M. DA-9701 (Motilitone): A Multi-Targeting Botanical Drug for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 13;19(12):4035. doi: [10.3390/ijms19124035](https://doi.org/10.3390/ijms19124035). PMID: 30551633; PMCID: [PMC6321359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551633/).

1. Вступ

1.1. Функціональна диспепсія: еволюція визначення та критеріїв

Функціональні шлунково-кишкові розлади (ФШКР) є найпоширенішими функціональними гастроентерологічними аномаліями, пов'язаними з фізіологічними та морфологічними порушеннями. Вони часто супроводжуються такими станами, як дисфункція моторики,

вісцеральна гіперчутливість, зміна функцій слизової оболонки та імунної системи, зміна мікробіоти кишківника, а також порушення процесів у центральній нервовій системі¹⁻³. Зокрема, функціональна диспепсія (ФД) вже понад 100 років визнається як не пояснений дискомфорт у верхній частині живота, а її симптоми включають надмірне відчуття переповнення після їжі або неможливість доїсти порцію звичайного розміру, а також рецидивуючий біль в епігастрії^{3,4}. ФД пов'язана не лише зі значним погіршенням якості життя та негативним впливом на працездатність, а й із суттєвим економічним тягарем⁵. Згідно з повідомленнями, глобальна поширеність ФД становить 21%, варіюючись від 10% до 30% у різних дослідженнях та географічних регіонах⁶. Визначення та діагностичні критерії ФД еволюціонували в межах Римського процесу⁷. Римський фонд був заснований наприкінці 1980-х років, коли патофізіологія ФШКР була ще маловивченою. У критеріях «Рим II»⁸ ФД визначалася як рецидивуючий біль і дискомфорт у верхній частині живота протягом щонайменше 12 тижнів за попередній рік. Класифікація «Рим II» поділяла пацієнтів із широким спектром симптомів диспепсії на чотири групи на основі основних патернів симптомів:

- рефлюксоподібна ФД;
- виразкоподібна ФД;
- дисмоторна ФД;
- неспецифічна ФД.

Однак категоріям «Рим II» бракувало надійності, що зумовлювалося накладанням симптомів різних ФШКР, таких як синдром подразненого кишківника (СПК), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) та синдром епігастрального болю (СЕБ). Через це комітет «Рим III» розподілив ФД на два окремі синдроми: ПДС, який характеризується постпрандіальним переповненням та раннім насиченням, і СЕБ, що супроводжується болем або печінням в епігастрії^{9,10}. Консенсус «Рим IV», опублікований у 2016 році, підкреслив, що ФД не слід розглядати як єдиний розлад. Він зберіг підкласифікацію ФД на ПДС та СЕБ, але зміцнив уявлення про те, що ці симптоми є окремими нозологічними одиницями, які можуть перекриватися. Також було наголошено, що симптоми мають бути достатньо вираженими, щоб завдавати турбот (тобто оцінка дискомфорту щонайменше 2 бали за шкалою від 1 до 5 у повсякденному житті), і виникати частіше, ніж у загальній популяції.

Критерії частоти за «Рим IV»:

- **ПДС:** докучливе раннє насичення або постпрандіальне переповнення протягом 3 або більше днів на тиждень за останні 3 місяці з тривалістю анамнезу не менше 6 місяців.
- **СЕБ:** докучливий біль або печіння в епігастрії протягом 1 або більше днів на тиждень за останні 3 місяці з тривалістю анамнезу не менше 6 місяців^{3,11}.

Крім того, консенсус «Рим IV» визнав докази того, що симптоми ГЕРХ та СПК є частиною спектра ФД, а вісь «головний мозок — кишківник» є важливим фактором в етіології функціональних шлунково-кишкових розладів. Було також визнано можливість залучення патологічних уражень у розвиток ФД, навіть якщо вона є функціональним розладом, на основі даних про те, що запалення дванадцятипалої кишки та еозинофілія пов'язані з ФД¹²⁻¹⁴. Диспепсія, асоційована з *Helicobacter pylori*, класифікується у критеріях «Рим IV» окремо від справжньої ФД. Такі пацієнти визначаються як підгрупа осіб із ФД-подібними симптомами та інфекцією *H. pylori*, у яких спостерігається зникнення симптомів через 1 рік після успішної ерадикації *H. pylori*^{11,15}.

1.2. Патофізіологія ФД та сучасні методи лікування

Поза всяким сумнівом, ФД є складним і гетерогенним (неоднорідним) розладом. Усе більше даних указують на те, що в патофізіології ФД задіяно безліч чинників, серед яких фактори довкілля (їжа та інфекція *H. pylori*), біологічні фактори (запалення дванадцятипалої кишки, еозинофілія та цитокіни), фізіологічні фактори (кислота, випорожнення шлунка та шлункова акомодация), а також психологічні фактори (вісцеральна гіперчутливість, нейронні контури модуляції болю в головному мозку та тривожність/депресія)⁷ (Рисунок 1). Розмаїття механізмів, залучених до розвитку ФД, ускладнює успішне лікування та розробку нових лікарських засобів із задовільним профілем ефективності та безпеки.

Історично ФД вважалася розладом моторики, у якому переважали порушення фізіології шлунка, включно з його випорожненням та релаксацією. Хоча швидкість випорожнення шлунка не корелювала із симптомами^{9,10}, повідомлялося про затримку цього процесу у 20–50% пацієнтів із ФД, а загальна швидкість випорожнення шлунка від твердої їжі у хворих на ФД була в 1,5 раза нижчою, ніж у здорових осіб¹⁶. Зазвичай як першу лінію терапії для пацієнтів із ПДС призначають прокінетики⁶.

Близько 90% від загальної кількості серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-НТ) в організмі людини міститься в ентерохромафінних клітинах кишківника. Моторика кишківника регулюється через серотонінові рецептори, зокрема 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄ та 5-НТ₇, для яких серотонін є природним лігандом (активатором). Серотонінові рецептори є мішенями для дії лікарських засобів проти ФШКР¹⁷⁻²⁰. Після відкликання цизаприду (агоніста 5-НТ₄ та антагоніста 5-НТ₃) через його серцево-судинні побічні ефекти, на ринку з'явилося кілька серотонінергічних препаратів, зокрема тегасерод та мозаприд. Проте ефективність і безпека цих засобів є обмеженими^{21,22}. Мозаприд не продемонстрував жодної терапевтичної користі²³, а тегасерод був відкликаний через серцево-судинні побічні ефекти²⁴.

Згідно з даними метааналізу, ітоприд — прокінетичний засіб подвійної дії (антагоніст допамінових D₂-рецепторів та інгібітор ацетилхолінестерази) — продемонстрував хорошу ефективність за загальною оцінкою пацієнтів та покращив показники симптомів ФД²⁵, проте він не зміг підтвердити свою ефективність у клінічному дослідженні²⁶. Домперидон (антагоніст допамінових D₂- та D₃-рецепторів) і метоклопрамід (антагоніст допамінових D₁- та D₂-рецепторів) також були виведені на ринок, однак їхні побічні ефекти, що включали шлуночкову аритмію (для домперидону) та екстрапірамідні рухові розлади (для метоклопраміду), обмежили їхнє тривале застосування^{27,28}.

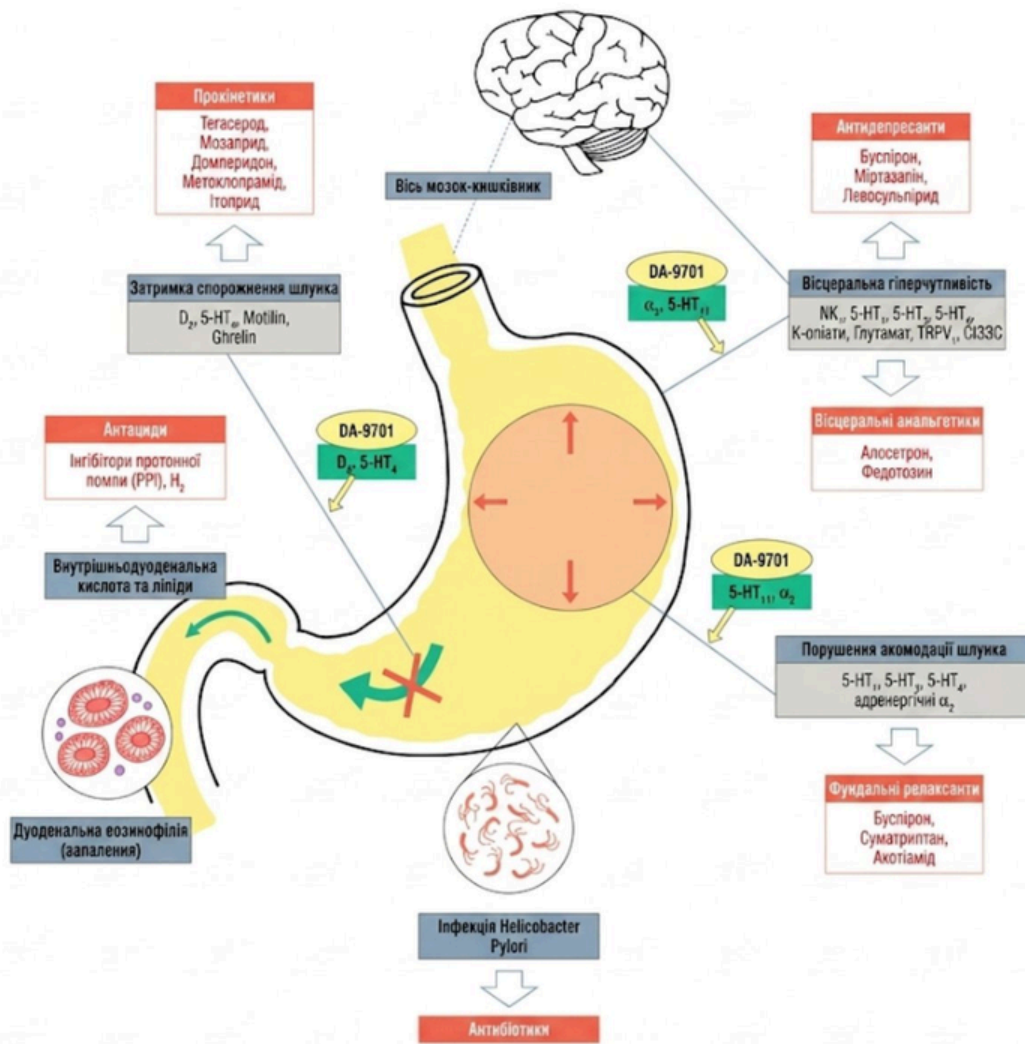


Рисунок 1. Основні мішені лікарських засобів, пов'язані з патофізіологією функціональної диспепсії, та сучасні препарати. Представлені мішені DA-9701.

Шлункова акомодатія — це розслаблення дна (фундального відділу) шлунка, його верхньої частини, у відповідь на прийом їжі, яке опосередковане вазовагальним рефлексом, що виникає внаслідок активації нитрергічних нервів. Task та співавтори повідомили про порушення шлункової акомодатії у 40% пацієнтів із ФД¹⁰, що було пов'язано з раннім насиченням¹⁰. Препарати, які розслаблюють дно шлунка, ймовірно, покращують симптоми ФД, зокрема постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС). Буспірон, антидепресант із частковим агоністичним ефектом щодо рецепторів 5-HT_{1A}, може посилювати розслаблення дна та тіла шлунка, а також знижувати тяжкість симптомів, включаючи відчуття переповнення після їжі, раннє насичення та здуття у верхній частині живота²⁹. Суматриптан, агоніст 5-HT_{1B/D}, за наявними даними, полегшував симптоми ФД шляхом відновлення шлункової акомодатії завдяки своєму релаксуючому впливу на фундальний відділ шлунка³⁰. Нещодавно в Японії як релаксант фундального відділу для лікування ФД був схвалений акотіамід, блокатор мускаринових рецепторів M1/M2. Цей препарат підвищує доступність ацетилхоліну в синапсах нервів шлунково-кишкового тракту³¹, і, за наявними даними, розслаблює дно шлунка та прискорює його випорожнення у людей^{32,33}.

Шлункова гіперчутливість та/или порушення зв'язку між головним мозком і кишківником (вісь «мозок-кишківник») пов'язані з порушенням взаємодії між фізіологією шлунка та психологічним станом при ФД³⁴. Було встановлено, що порівняно зі здоровими добровольцями, пацієнти з

функціональними шлунково-кишковими розладами (ФШКР) є більш чутливими до балонного розтягнення шлунка. Багато досліджень підтвердили непереносимість розтягнення шлунка у пацієнтів із ФД^{35,36}. Шлункова гіперчутливість, ймовірно, пов'язана з постпрандіальним епігастральним болем, відрижкою та втратою ваги³⁷. Приблизно 34% пацієнтів із ФД мали нижчий поріг першого сприйняття подразника, дискомфорту та болю під час розтягнення проксимального відділу шлунка за допомогою баростата^{37,38}. У клінічних дослідженнях було показано, що вісцеральні анальгетики, включаючи алосетрон (антагоніст 5-HT₃)³⁹, знижують вісцеральну гіперчутливість і є ефективнішими для полегшення симптомів порівняно з плацебо⁴⁰. Однак занепокоєння викликали побічні ефекти, зокрема закрепи та ішемічний коліт⁴¹. Федотозин, агоніст κ карра-опіоїдних рецепторів^{42,43}, виявив властивості вісцерального анальгетика; проте в клінічних випробуваннях результати загальної оцінки цього препарату лікарями виявилися незадовільними⁴⁴. Для пацієнтів із синдромом епігастрального болю (СЕБ) корисним є пригнічення секреції кислоти, і в якості першої лінії терапії переважно використовуються інгібітори протонної помпи (ІПП). Повідомлялося, що терапія антагоністами H₂-рецепторів перевершує плацебо-контроль у зменшенні симптомів ФД⁴⁵. Однак, якщо препарати першої лінії неефективні, доцільним може бути застосування засобів центральної дії: Трициклічні антидепресанти, зокрема амітриптилін, забезпечують помірний ефект у пацієнтів із ФД, особливо у тих, хто страждає від болю⁴⁶. Цікаво, що тетрациклічний антидепресант міртазапін (блокатор H₁-гістамінових рецепторів, антагоніст 5-HT_{2C} і 5-HT₃ рецепторів, а також блокатор α 2-адренорецепторів, виявився ефективнішим за плацебо в попередньому рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів із ФД та втратою ваги^{47,48}, хоча він не змінював функцію шлунка у здорових осіб⁴⁹. Левосульпірид, атиповий антипсихотичний препарат і антагоніст дофаміну, також може бути ефективним у лікуванні ФД⁵⁰. Проте необхідні додаткові дані, зокрема результати великих плацебо-контрольованих досліджень⁵¹.

Зважаючи на брак лікарських засобів із задовільною ефективністю та безпекою, а також на потребу в одночасному застосуванні кількох препаратів для полегшення різних симптомів, залишається незадоволена медична потреба в нових методах лікування. Дослідники припускають, що засіб, здатний модулювати кілька механізмів патогенезу одночасно, буде більш перспективним, ніж препарат з високою селективністю до однієї мішені. Нове лікування ФД має бути спрямоване на багато, якщо не на всі, ланки патофізіології цього захворювання⁵².

Протягом століть рослинні препарати традиційно використовувалися для лікування різноманітних розладів ШКТ на основі історичного досвіду та практик східної медицини, але досі бракувало наукових доказів та якісних клінічних даних. Рослинні лікарські засоби, які зазвичай містять комплекс трав, можуть стати хорошим варіантом для лікування ФД. Патофізіологія ФД є гетерогенною, і багатокомпонентний склад рослинних препаратів може забезпечити одночасний вплив на кілька патогенетичних шляхів, залучених у розвиток ФД, підвищуючи ефективність порівняно з сучасними хімічними препаратами, що діють лише на одну мішень⁵². Фрістом був випущений на ринок як новий препарат для лікування ФД у грудні 2011 року в Кореї; він є рослинним лікарським засобом із мультитаргетним (багатоспрямованим) механізмом дії для терапії ФД⁵³. У цьому огляді ми надаємо оновлену інформацію щодо багатоспрямованих фармакологічних ефектів, безпеки та клінічних даних препарату Фрістом, а також пропонуємо напрямки для його подальших досліджень.

2. Фрістом

2.1. Рослинний склад

Фрістом є рослинним лікарським засобом для лікування ФД у Кореї, який містить у своєму складі насіння фарбітіса (*Pharbitidis Semen*) та бульби чубатки (*Corydalis Tuber*)⁵³; обидві рослини-компоненти традиційно використовувалися для лікування шлунково-кишкових розладів⁵⁴⁻⁵⁶.

Бульба чубатки — це корінь рослини *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang (родина Макові — *Papaveraceae*), який відомий своєю здатністю контролювати секрецію шлункового соку, а також запобігати виразці шлунка⁵⁶ та дванадцятипалої кишки⁵³. Екстракти з бульб чубатки використовувалися як спазмолітики та анальгетики⁵⁴ при болях у живіт завдяки своїм заспокійливим і транквілізуючим властивостям. Також повідомлялося про протизапальну дію цього екстракту або виділених з нього сполук⁵⁸.

Насіння фарбітіса — це насіння рослини *Pharbitis nil* Choisy (родина Берізкові — *Convolvulaceae*), яке використовувалося в традиційній медицині для лікування болю в животі⁵⁵ та як сильний проносний засіб у китайській медицині. Екстракт насіння фарбітіса також застосовують для стимуляції та посилення перистальтики кишечника.

Порівняно з препаратом, що складається з однієї синтезованої хімічної сполуки, рослинний лікарський засіб вимагає складнішого контролю якості через специфічні властивості природних речовин.

Фрістом містить різноманітні компоненти, включаючи корідалін (КД), дегідрокорідалін, хлорогенову кислоту, кавову кислоту, коптизин, берберин, тетрагідроберберин (ТГБ), пальматин і тетрагідропальматин (ТГП).

Для контролю стабільності від серії до серії як маркерні сполуки для Фрістому були обрані корідалін (КД) ((13S, 13aR)-2,3,9,10-tetramethoxy-13-methyl-6,8,13,13a-tetrahydro-5H-isoquinolino[2,1-b])— основний компонент бульб чубатки, та ХК (1S, 3R, 4R, 5R)-3-[(E)-3-(3,4-)-prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid) з насіння фарбітіса⁵⁹.

2.2. Фармакологія Фрістому

Результати дослідження фармакологічних властивостей препарату Фрістом *in vitro* (у пробірці) та *in vivo* (на живих організмах) узагальнено в таблиці 1.

Таблиця 1. Узагальнені дані про фармакологічний профіль DA-9701

Клас	Тип дослідження	Експериментальна модель	Результати	Літ. джерело
Прокінетики				
Антагоністична активність щодо D_2 -рецепторів	<i>In vivo</i>	Щури, затримка спорожнення шлунка, викликана введенням апоморфіну та цисплатину	Прискорення спорожнення шлунка у здорових щурів, покращення при затримці спорожнення шлунка	60
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>	Метод покальної фіксації потенціалу	Модуляція активності водів ритму (пейсмейкерів)	61
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>	(patch-clamp) на цілій кнітині		62
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>	Миші, дихальний тест із ^{13}C -октановою кислотою	Прискорення спорожнення шлунка	63
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>		DA-9701 покращує клонідин-індуковану гіпомоторику антрального відділу шлунка	64
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>	Щури, клонідин-індукована гіпомоторика антрального відділу шлунка	Посилення шлунково-кишкового транзиту	64
Прокінетична активність	<i>In vivo</i>	Миші, лапаротомія або ін'єкція атропіну	Збільшення амплітуди скорочення м'язів клубової кишки, відновлення затриманого транзиту у ШКТ	65
Гастропрокінетична активність	<i>In vivo</i>	Морські свинки, опіоїд-індукована дисфункція кишківника	Полегшення дефекації у щурів із моделлю ПОПК	67
Релаксанти фундального відділу				
Активність, що розслаблює дно шлунка	<i>In vivo</i>	Індукція розслаблення шлунка та підвищення піддатливості шлунка		68
Активність, що розслаблює дно шлунка	<i>In vivo</i>	КД (корідалін) із <i>Corydalis Tuber</i> викликає розслаблення шлунка та полегшує шлункову акомодацию		69
Активність, що розслаблює дно шлунка	<i>In vivo</i>	Покращення шлункової акомодации через збільшення постпрандіального об'єму шлунка		69
Агоністична активність щодо 5-HT _{1A} -рецепторів	<i>In vivo</i>	DA-9701 блокує антагонізм 5-HT _{1A} -рецепторів, сполукою WAY 100635		70
Антагоністична активність щодо D_2 , агоністична щодо 5-HT _{1A} -рецепторів	<i>In vivo</i>	Щури, ПОПК (післяопераційний парез киноїд, виділений із <i>Corydalis Tuber</i> , покращує шлункову акомодацию		71
Зниження регуляції скорочення, індукованого 5-HT (серотоніном)	<i>in vitro</i>	Пригнічення скорочення, індукованого 5-HT, шлаком інгібування фосфорилування MLC20 (легких ланцюгів м'язину)		72
Розслаблення дна шлунка	<i>In vivo</i>	Нітрегінний шлях є основним механізмом, залученим у розслаблення дна шлунка щурів під дією DA-9701		73
Вісцеральна гіперчутливість				
Антиноцицептивний ефект	<i>In vivo</i>	Значне зниження змій середнього артеріального тиску (CAT) після KPP (копорекального розтягнення)		74
Модуляція вісцерального болю	<i>In vivo</i>	Тетрагідропальматин, алкалоїдний компонент рослин із родів <i>Stephania</i> та <i>Corydalis</i> , ефективно пригнічує вісцеральну поцицепцію, а також термічну та механічну запальну гіперчутливість до болю		75
		Зменшення вісцерального болю за рахунок зниження рівня p-ERK (фосфорильованої позаклітинної регульованої кікази) у гангліях задніх корінців та спинному мозку		76

2.3. Вплив Фрістому на моторику шлунково-кишкового тракту

Вплив препарату Фрістом на спорожнення шлунка оцінювали не лише на здорових тваринах, але й на моделях із затримкою спорожнення шлунка, викликану введенням апоморфіну, цисплатину, опіоїдів та клонідину⁷⁷⁻⁷⁹. Прокінетичні ефекти Фрістому у дозах 0,3–3 мг/кг були порівнянними з ефектами традиційних препаратів, таких як цизаприд (10 мг/кг), як у здорових тварин, так і на моделі із затримкою спорожнення шлунка⁶⁰. Крім того, у дослідженні *in vitro* на інтерстиційних клітинах Кахаля було продемонстровано здатність Фрістому модулювати їхню пейсмейкерну (водій ритму) активність⁶¹. Повторні вимірювання за допомогою дихального тесту з а ^{13}C -октановою кислотою показали, що введення Фрістому прискорювало спорожнення шлунка у здорових мишей⁶². У щурів, яким імплантували тензометричний датчик сили, введення Фрістому значно відновлювало викликану клонідином гіпомоторику антрального відділу шлунка як у до-, так і в постпрандіальний (після їжі) періоди⁶³. При вивченні впливу Фрістому на затримку ШКТ-транзиту, викликану лапаротомією, атропіном або опіоїдами, препарат посилював шлунково-кишковий транзит у мишей, які піддавалися лапаротомії або ін'єкції атропіну⁶⁰. Крім того, у морських свинок з опіоїд-індукованою дисфункцією кишківника відновлювався затриманий транзит у ШКТ та збільшувався об'єм виділеного калу. В експериментах на ізольованих органах з використанням м'язів клубової кишки, що піддавалися впливу морфіну для зниження їхньої скорочувальної здатності, Фрістом значно збільшував амплітуду скорочень⁶⁴. Додатково було виявлено, що введення Фрістому тваринам після хірургічних втручань на черевній порожнині дозволяло полегшити післяопераційний парез кишківника (ПОПК) шляхом зменшення затримки транзиту у ШКТ та покращення дефекації⁶⁵. Ці ефекти можуть бути опосередковані зниженням експресії кортикотропін-релізінг фактора в гіпоталамусі тварин із ПОПК, які попередньо отримували Фрістом⁶⁶. Різноманітні стреси зазвичай викликають диспептичні симптоми⁸⁰, ймовірно, через зміну чутливості та моторної функції шлунка, а гострі стресові фактори, як відомо, пов'язані із затримкою спорожнення шлунка у тваринних моделях і людей^{81,82}. Введення Фрістому покращувало показники при затримці спорожнення шлунка, індукованій стресом (що включав іммобілізацію з подальшим

зануренням у водяну баню), що супроводжувалося пригніченням викликаного стресом підвищення рівнів адренокортикотропного гормону (АКТГ) та греліну в плазмі крові⁶⁷. Фрістом має високу спорідненість до багатьох рецепторів, пов'язаних із функцією ШКТ. Він посилює спорожнення шлунка та шлунково-кишковий транзит завдяки антагонізму до дофамінових D₂-рецепторів та агонізму до 5-HT₄-рецепторів⁸³. Спорідненість Фрістому до рецепторів D₂ та 5-HT₄ становила 0,381 та 13,2 мкг/мл відповідно⁵³. Два компоненти Фрістому, ТГБ (тетрагідроберберин) і ТГП (тетрагідроальпальмін), продемонстрували антагоністичну дію щодо дофамінових D₂-рецепторів. Їхні значення IC₅₀ щодо зв'язування GTPγS із рекомбінантним людським дофаміновим рецептором D₂S у клітинах яєчника китайського хом'ячка становили 0,622 мкМ (211 нг/мл) та 1,32 мкМ (469 нг/мл) відповідно (Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd., Сеул, Південна Корея). Існує певна дискусія щодо співіснування ефектів розслаблення та скорочення в шлунку. Однак це явище пояснюється тим, що скорочувальні рецептори домінують в антральному відділі, тоді як релаксуючі (розслаблюючі) рецептори переважають у фундальному відділі (дні) шлунка⁸⁴.

2.4. Вплив Фрістому на розслаблення фундального відділу (дна) шлунка

Наразі баростат є найбільш поширеним і доступним методом вимірювання розслаблення дна шлунка у пацієнтів та на моделях собак^{37,85}. Для оцінки ефекту розслаблення фундального відділу можна вимірювати дві кінцеві точки: акомодацию та піддатливість (комплаєнс)^{86,87}. Реакція шлункової акомодации забезпечує розслаблення проксимального відділу шлунка, щоб звільнити місце для прийому їжі без підвищення внутрішньошлункового тиску⁸⁸. Шлункова акомодация, індукована прийомом їжі, вважається найважливішим моторним показником, який можна дослідити на сьогоднішній день. Шлункова піддатливість, яку тестують у стані натщесерце, є мірою шлункового тону в стані спокою і, ймовірно, пов'язана з порогом сприйняття болю та дискомфорту^{87,89}. Препарат Фрістом значно збільшував шлункову акомодацию у собак породи бігль, зміщуючи криву «тиск-об'єм» у бік більших об'ємів, які були порівнянними з показниками у контрольних собак⁶⁰. Цей результат був відтворений у тій самій експериментальній системі за допомогою корідаліну (КД) — компонента DA-970168. У собак, які отримували Фрістом, об'єми шлунка після прийому їжі значно збільшувалися та залишалися стабільними, що було порівнянно з ефектом, досягнутим при застосуванні суматриптану⁶⁹. Фрістом може бути ефективним для відновлення пригніченого прийому їжі, викликаного стресом обмеження рухливості (імобілізацією) у щурів, і цей ефект, мабуть, пов'язаний із посиленням шлункової акомодации за рахунок агонізму до 5-HT_{1A}-рецепторів⁷⁰. Крім того, тетрагідроберберин (ТГБ), виділений із Фрістому, полегшував порушену шлункову піддатливість у щурів після індукції стресу та розслаблював проксимальний відділ шлунка за допомогою агонізму до 5-HT_{1A}-рецепторів⁷¹. Відомо, що агонізм до 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B/D} рецепторів опосередковує розслаблення дна шлунка через активацію шляху оксиду азоту^{87,90} і знижує вісцеромоторну відповідь на шкідливе колоректальне розтягнення завдяки розслабленню гладких м'язів⁸⁹. Спорідненість Фрістому до 5-HT_{1A}-рецепторів становила 6,87 мкг/мл. У дослідженнях *in vitro* Фрістом пригнічував індуковане серотоніном (5-HT) скорочення в гладком'язових клітинах стравоходу котів шляхом зниження фосфорилування легких ланцюгів міозину MLC20⁷². Використовуючи смужки м'язів дна шлунка, які стимулювали за допомогою електричного поля (ЕСП), було доведено, що вплив Фрістому на розслаблення дна шлунка щурів опосередкований переважно нітратними, а не пуринергічними шляхами⁷³.

2.5. Вплив Фрістому на вісцеральну гіперчутливість

Вісцеральна гіперчутливість є однією з головних мішеней для розробки нових лікарських засобів проти ФД. У моделі подразнення товстої кишки у неонатальних щурів за допомогою колоректального розтягнення (КРР) введення Фрістому викликало значне дозозалежне зниження середнього артеріального тиску, що свідчить про підвищення больового порогу при вісцеральній гіперчутливості, індукованій КРР⁷⁴. Больові сигнали передаються від периферійних ділянок до спинного мозку (гангліїв задніх корінців), де ця інформація обробляється для

подальшої передачі до центральної нервової системи (ЦНС). У щурів, які отримували Фрістому, у відповідь на KPP значно знижувалося фосфорилування позаклітинної регульованої кінази (p-ERK), що є пов'язаним із болем фактором у шляху передачі больових імпульсів⁷⁶; це вказує на модуляцію вісцерального болю. Крім того, повідомлялося, що тетрагідропальматин (ТГП) та корідалін (КД) — два компоненти Фрістому — чинять антиноцицептивну дію на вісцеральну та соматичну ноцицепцію у тварин⁷⁵. Відомо, що адренергічна нервова система відіграє певну роль у модуляції процесів вісцерального сприйняття болю. Було показано, що адренергічні α 2-агоністи, такі як клонідин, знижують сприйняття болю під час розтягнення шлунка та товстої кишки⁸⁹, а також забезпечують післяопераційну аналгезію у людей⁹¹. Це, ймовірно, опосередковано модуляцією спінальних нейромедіаторів на рівні задніх рогів спинного мозку, активацією низхідних гальмівних шляхів та/або емоційними реакціями на вісцеральні подразники^{92,93}. Спорідненість Фрістому до α 2-адренорецепторів становила 4,81 мкг/мл.

3. Безпека Фрістому

У дослідженні токсичності при одноразовому введенні значення LD₅₀ для Фрістому перевищувало 2000 мг/кг, а в дослідженні токсичності при повторному введенні протягом 26 тижнів рівень, при якому не спостерігається несприятливих ефектів (NOAEL), становив 150 мг/кг у щурів. Показник NOAEL становив 100 мг/кг у дослідженнях повторного введення препарату собакам як протягом 1 тижня, так і протягом 13 тижнів. DA-9701 не виявив генотоксичності.

Через антагонізм Фрістому до D₂-рецепторів головним занепокоєнням щодо безпеки була гіперпролактинемія; однак значення ефективної дози пролактину ED₂₀₀ для Фрістому було приблизно в 70 разів нижчим, ніж для ітоприду (3,78 проти 270,1 мг/кг) у щурів⁵³.

Фармакокінетику та розподіл у ЦНС компонентів ТГБ (тетрагідроберберину) і ТГП (тетрагідропальматину) з Фрістому, які мають спорідненість до дофамінових D₂-рецепторів, досліджували окремо, оскільки такі антагоністи D₂-рецепторів, як метоклопрамід, чинять прямий вплив на ЦНС, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр⁵⁹. Дослідження розподілу в тканинах показало, що після перорального введення різних доз Фрістому концентрації ТГБ і ТГП у шлунку та тонкій кишці були значно вищими порівняно з плазмою крові, що свідчить про значний розподіл саме в ШКТ. У мозку після повторного введення Фрістому було зафіксовано підвищені концентрації ТГБ і ТГП, які здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Проте очікується, що концентрація Фрістому у головному мозку після перорального прийому ефективних доз у людей буде недостатньою для виявлення центрального антагонізму до дофамінових D₂-рецепторів⁵⁹.

4. Клінічні дослідження Фрістому

Терапевтичну ефективність препарату Фрістому було вивчено у кількох клінічних випробуваннях відповідно до сучасних керівництв (настанов); ці клінічні дослідження узагальнено в Таблиці 2.

Таблиця 2. Клінічні випробування із застосуванням DA-9701.

Захворювання	Лікування	Дизайн дослідження	Розмір вибірки	Кінцева точка	Результат	(Літ.)
ФД, Рим II	DA-9701 проти ітоприду	Рандомізоване, подвійне сліпе	464 пацієнти	Зміна від базової лінії в комбінованій оцінці 8 диспептичних симптомів. Загальний ефект лікування (OTE) за 7-бальною шкалою.	Значне покращення симптомів, не менша ефективність і порівнянна безпека з ітопридом	[94]
ФД, Рим III	DA-9701 проти пантопрозолу	Рандомізоване, подвійне сліпе	389 пацієнтів	Глобальна оцінка симптомів, частота відповідей, різниця в оцінках кожного та загального балів симптомів ФД, різниця в результатах якості життя, специфічних для диспепсії (QOL), полегшення симптомів відповідно до підтипів ФД, тобто синдрому епігастрального болю (EPS) та синдрому постпрандального дистресу (PDS).	Покращення глобальних та індивідуальних симптомів, підвищення якості життя, специфічної для диспепсії, серед пацієнтів. Ефективність монотерапії була порівняною з ефективністю пантопрозолу. Не спостерігалось адитивного ефекту комбінації DA-9701 та пантопрозолу.	[95]
Езофагіт з мінімальними змінами	DA-9701 проти плацебо	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване	81 пацієнт	Зміни в оцінці симптомів індексу диспепсії Nereap – корейська версія (NDI-K).	Хоча оцінки симптомів NDI-K та якості життя покращилися після 4 тижнів лікування порівняно з базовими значеннями у пацієнтів із мінімальними змінами езофагіту, DA-9701 не покращив оцінки симптомів або якості життя порівняно з плацебо.	[96]
Хвороба Паркінсона (ХП)	DA-9701 проти домперидону	Рандомізоване, подвійне сліпе	40 пацієнтів	MPT шлунка, лабораторні дослідження.	Використовується для пацієнтів із ХП для посилення моторики шлунка без погіршення симптомів ХП.	[97]
Здорові добровольці	DA-9701 проти плацебо	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване	40 здорових добровольців	MPT шлунка.	DA-9701 посилив спорожнення шлунка та істотно не вплинув на акомодацию шлунка у здорових добровольців.	[98]
Функціональний запор, Рим III	DA-9701	Перспективне дослідження	37 пацієнтів	Вимірювання часу товстокишкового транзиту (CTT).	DA-9701 прискорив товстокишковий транзит та безпечно покращив симптоми.	[99]

Перше клінічне випробування із застосуванням Фрістому у Кореї було багатоцентровим, подвійним сліпим, рандомізованим, контрольованим дослідженням із прихованим розподілом, у якому порівнювали безпеку та ефективність Фрістому та ітоприду гідрохлориду. Чотириста шістьдесят чотири пацієнти з ФД віком понад 20 років, яким було поставлено діагноз ФД відповідно до Римських критеріїв II, були рандомізовані у групу DA-9701 (30 мг тричі на добу) або ітоприду (50 мг тричі на добу). Дослідження включало 2-тижневий період вимивання (без прийому ліків) та 4-тижневий період лікування. Аналізували дві первинні кінцеві точки ефективності, зокрема зміну від базового рівня комбінованої оцінки восьми диспептичних симптомів та загальний ефект лікування. Вплив на якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника «Індекс диспепсії Nerean» (NDI). Фрістом значно покращував як симптоми ФД, так і якість життя пацієнтів із ФД. За своєю ефективністю Фрістом не поступався ітоприду. Обидва препарати підвищували оцінку NDI у п'яти доменах без жодних відмінностей між групами. Профілі безпеки обох лікарських засобів були порівнянними. Фрістом добре переносився і не викликав серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препарату⁹⁴.

Для вивчення ефективності Фрістому у покращенні симптомів ФД порівняно з пантопразолом (ІПП), а також для оцінки адитивного ефекту комбінації Фрістому із ІПП порівняно з монотерапією ІПП, було проведено багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, паралельно-порівняльне дослідження IV фази. Триста вісімдесят дев'ять пацієнтів, яким діагностували ФД за Римськими критеріями III, були розподілені на три групи: Фрістом по 30 мг тричі на добу, пантопразол по 40 мг один раз на добу та Фрістом по 30 мг тричі на добу + пантопразол по 40 мг один раз на добу. Пацієнти в усіх групах лікування повідомили про значне покращення симптомів ФД та якості життя, пов'язаної з диспепсією ($p < 0,001$). На 4-му тижні загальне покращення симптоматики, визначене за 5-бальною шкалою Лайкерта, становило 60,5% у групі Фрістому, 65,6% у групі пантопразолу та 63,5% у групі комбінації Фрістом + пантопразол; при цьому статистично значущих міжгрупових відмінностей виявлено не було⁹⁵.

В іншому дослідженні взяли участь 81 пацієнт із езофагітом із мінімальними змінами, які мали симптоми рефлюксу або диспепсії; 42 та 39 пацієнтів були рандомізовані у групи для прийому Фрістому по 30 мг або плацебо тричі на добу відповідно. Через 4 тижні бали симптомів за корейською версією опитувальника NDI (NDI-K) В іншому дослідженні взяли участь 81 пацієнт із езофагітом із мінімальними змінами, які мали симптоми рефлюксу або диспепсії; 42 та 39 пацієнтів були рандомізовані у групи для прийому Фрістому по 30 мг або плацебо тричі на добу відповідно. Через 4 тижні бали симптомів за корейською версією опитувальника NDI (NDI-K)⁹⁶ значно знизилися як у групі лікування ($p < 0,001$), так і в контрольній групі ($p < 0,001$). Однак зміни в балах симптомів та оцінках якості життя між двома групами не відрізнялися. При цьому у пацієнтів віком 65 років і старше оцінка симптомів рефлюксу значно покращилася в групі лікування порівняно з групою плацебо ($p = 0,035$). Хоча після 4 тижнів лікування показники симптомів NDI-K та якості життя покращилися порівняно з вихідними значеннями у пацієнтів із езофагітом із мінімальними змінами, Фрістом не продемонстрував переваг у покращенні балів симптомів або оцінок якості життя порівняно з плацебо⁹⁶.

У пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) спостерігається порушення функції шлунка, що може змінювати відповідь на пероральні дофамінергічні препарати. Водночас прокінетики з антагонізмом до дофамінових рецепторів часто призначають для запобігання нудоті та блюванню, що викликані протипаркінсонічними засобами. Тому, з метою оцінки клінічної користі Фрістому у пацієнтів із ХП, вплив Фрістому на моторику шлунка оцінювали у цієї категорії пацієнтів за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). У дослідженні не меншої ефективності (non-inferiority) порівняно з домперидоном 38 учасників повністю завершили 4-тижневий протокол лікування. Фрістом не поступався домперидону за показниками зміни швидкості спорожнення шлунка (ШСШ) через 2 години до та після лікування. Проте значуще збільшення 2-годинної ШСШ спостерігалось лише в групі DA-9701 ($p < 0,05$) без жодного погіршення симптомів ХП⁹⁷.

Також було проведено клінічне дослідження для оцінки впливу Фрістому на шлункову акомодацию та спорожнення після прийому їжі у здорових добровольців із використанням 3D-вимірювання об'єму шлунка за допомогою МРТ. Сорок здорових піддослідних рандомізовано

отримували Фрістом або плацебо. Після 5 днів прийому учасникам проводили МРТ шлунка (за 60 хв до та через 15, 30, 45, 60, 90 і 120 хв після прийому рідкої тестової їжі). Тоді як Фрістом істотно не впливав на шлункову акомодацию у здорових добровольців, попередній прийом Фрістому збільшував постпрандіальне співвідношення загального об'єму проксимального відділу шлунка до дистального порівняно з плацебо. Попереднє лікування препаратом Фрістом значно прискорювало спорожнення шлунка порівняно з попереднім прийомом плацебо⁹⁸.

У нещодавньому проспективному дослідженні, проведеному за участю 27 пацієнтів із функціональним запором, діагностованим на основі Римських критеріїв III, прийом Фрістому по 30 мг тричі на добу протягом 24 днів супроводжувався значним скороченням часу товстокишкового транзиту (ЧТТ) ($p = 0,001$) та зменшенням сегментарного ЧТТ ($p < 0,001$). Крім того, всі суб'єктивні симптоми, пов'язані із запором, включаючи частоту спонтанних дефекацій, значно покращилися порівняно з показниками до початку лікування, без виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів⁹⁹.

5. Висновки та майбутні перспективи

Препарат Фрістом, що є натуральним продуктом для лікування ФД, складається з кількох компонентів, які діють на множинні мішені, залучені в патофізіологію ФД. Фрістом має спорідненість до дофамінових, серотонінових та адренергічних рецепторів. Таким чином, він має різнобічну фармакологічну дію завдяки антагоністичному ефекту щодо D₂-рецепторів та агоністичному ефекту щодо 5-HT₄, 5-HT_{1A} та 5-HT_{1B} рецепторів, які пов'язані зі спорожненням шлунка, його розслабленням (акомодациєю) та гіперчутливістю.

Хоча клінічні дослідження Фрістому мали певні обмеження, у пацієнтів із ФД було продемонстровано його сприятливий вплив на симптоми захворювання та функції ШКТ. Крім того, обладйливі результати вказують на можливість розширення показань до застосування Фрістому для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) та функціональним запором. Ефективна доза Фрістому, який добре переноситься та є безпечним, виявилася меншою, ніж у традиційних препаратів, що діють лише на один патогенетичний шлях.

Наразі Фрістом є рецептурним препаратом для лікування ФД у Кореї. Для виходу на світовий фармацевтичний ринок необхідні подальші дослідження його активних сполук задля глибшого розуміння механізмів дії Фрістому у терапії ФД. Зокрема, потрібні дослідження ефективності та детальних молекулярних механізмів для кожної окремої активної сполуки, що діє на різні рецептори (як самостійно, так і в комбінації для виявлення адитивного, синергічного чи навіть інгібуючого ефектів), із використанням різноманітних експериментальних моделей ФД на тваринах. Безумовно, також обґрунтованою є потреба у проведенні масштабніших клінічних випробувань із ретельніше розробленим дизайном.

Посилання на статті

1. Brun, R.; Kuo, B. Functional dyspepsia. Ther. Adv. Gastroenterol. 2010, 3, 145–164.
2. Pasricha, P.J. Neurogastroenterology: A great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. Gastroenterology 2011, 140, 1126–1128.
3. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016, 150, 1262–1279. [CrossRef] [PubMed]
4. Talley, N.J.; Ford, A.C. Functional Dyspepsia. N. Engl. J. Med. 2015, 373, 1853–1863.
5. Lacy, B.E.; Weiser, K.T.; Kennedy, A.T.; Crowell, M.D.; Talley, N.J. Functional dyspepsia: The economic impact to patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013, 38, 170–177.
6. Talley, N.J.; Ford, A.C. Functional Dyspepsia. N. Engl. J. Med. 2016, 374, 896.

7. Koduru, P.; Irani, M.; Quigley, E.M.M. Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018, 16, 467–479.
8. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999, 45 (Suppl. 2), II1–II5.
9. Tack, J.; Talley, N.J.; Camilleri, M.; Holtmann, G.; Hu, P.; Malagelada, J.R.; Stanghellini, V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006, 130, 1466–1479.
10. Tack, J.; Talley, N.J. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 10, 134–141.
11. Stanghellini, V.; Chan, F.K.; Hasler, W.L.; Malagelada, J.R.; Suzuki, H.; Tack, J.; Talley, N.J. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016, 150, 1380–1392.
12. Powell, N.; Walker, M.M.; Talley, N.J. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 146–156.
13. Lee, K.J.; Tack, J. Duodenal implications in the pathophysiology of functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010, 16, 251–257.
14. Walker, M.M.; Salehian, S.S.; Murray, C.E.; Rajendran, A.; Hoare, J.M.; Negus, R.; Powell, N.; Talley, N.J. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy—An association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010, 31, 1229–1236.
15. Sugano, K.; Tack, J.; Kuipers, E.J.; Graham, D.Y.; El-Omar, E.M.; Miura, S.; Haruma, K.; Asaka, M.; Uemura, N.; Malfertheiner, P.; et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015, 64, 1353–1367.
16. Sarnelli, G.; Caenepeel, P.; Geypens, B.; Janssens, J.; Tack, J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2003, 98, 783–788.
17. Lee, M.Y. Clinical Relevance of Serotonin Receptor Splice Variant Distribution in Human Colon. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015, 21, 303–306.
18. De Maeyer, J.H.; Lefebvre, R.A.; Schuurkes, J.A. 5-HT₄ receptor agonists: Similar but not the same. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008, 20, 99–112.
19. Fayyaz, M.; Lackner, J.M. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008, 4, 41–48.
20. Chetty, N.; Coupar, I.M.; Tan, Y.Y.; Desmond, P.V.; Irving, H.R. Distribution of serotonin receptors and interacting proteins in the human sigmoid colon. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009, 21, 551–e15.
21. Acosta, A.; Camilleri, M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2015, 44, 97–111.
22. Zala, A.V.; Walker, M.M.; Talley, N.J. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2015, 20, 221–233.
23. Bang, C.S.; Kim, J.H.; Baik, G.H.; Kim, H.S.; Park, S.H.; Kim, E.J.; Kim, J.B.; Suk, K.T.; Yoon, J.H.; Kim, Y.S.; et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, 30, 28–42.
24. Pasricha, P.J. Desperately seeking serotonin. A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007, 132, 2287–2290.

25. Huang, X.; Lv, B.; Zhang, S.; Fan, Y.H.; Meng, L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012, 18, 7371–7377.
26. Talley, N.J.; Tack, J.; Ptak, T.; Gupta, R.; Giguere, M. Itopride in functional dyspepsia: Results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008, 57, 740–746.
27. Ehrenpreis, E.D.; Roginsky, G.; Alexoff, A.; Smith, D.G. Domperidone is Commonly Prescribed With QT-Interacting Drugs: Review of a Community-based Practice and a Postmarketing Adverse Drug Event Reporting Database. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017, 51, 56–62.
28. Ganzini, L.; Casey, D.E.; Hoffman, W.F.; McCall, A.L. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch. Intern. Med.* 1993, 153, 1469–1475.
29. Tack, J.; Janssen, P.; Masaoka, T.; Farre, R.; Van Oudenhove, L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 1239–1245.
30. Sekino, Y.; Yamada, E.; Sakai, E.; Ohkubo, H.; Higurashi, T.; Iida, H.; Endo, H.; Takahashi, H.; Koide, T.; Sakamoto, Y.; et al. Influence of sumatriptan on gastric accommodation and on antral contraction in healthy subjects assessed by ultrasonography. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012, 24, 1083–e564.
31. Tack, J.; Janssen, P. Acotiamide (Z-338, YM443), a new drug for the treatment of functional dyspepsia. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011, 20, 701–712. [
32. Kusunoki, H.; Haruma, K.; Manabe, N.; Imamura, H.; Kamada, T.; Shiotani, A.; Hata, J.; Sugioka, H.; Saito, Y.; Kato, H.; 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, 540–e251.
33. Matsueda, K.; Hongo, M.; Tack, J.; Saito, Y.; Kato, H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012, 61, 821–828. [CrossRef]
34. Coffin, B.; Azpiroz, F.; Guarnier, F.; Malagelada, J.R. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994, 107, 1345–1351.
35. Bradette, M.; Pare, P.; Douville, P.; Morin, A. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. *Dig. Dis. Sci.* 1991, 36, 52–58.
36. Mearin, F.; Cucala, M.; Azpiroz, F.; Malagelada, J.R. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991, 101, 999–1006.
37. Tack, J.; Caenepeel, P.; Fischler, B.; Piessevaux, H.; Janssens, J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001, 121, 526–535.
38. Farre, R.; Vanheel, H.; Vanuytsel, T.; Masaoka, T.; Tornblom, H.; Simren, M.; Van Oudenhove, L.; Tack, J.F. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology* 2013, 145, 566–573.
39. Thompson, A.J.; Lummis, S.C. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin. Ther. Targets* 2007, 11, 527–540.
40. Delvaux, M.; Louvel, D.; Mamet, J.P.; Campos-Oriola, R.; Frexinos, J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998, 12, 849–855.

41. Harris, L.A.; Chang, L. Alosetron: An effective treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Womens Health* 2007, 3, 15–27.
42. Pascaud, X.; Honde, C.; Le Gallou, B.; Chanoine, F.; Roman, F.; Bueno, L.; Junien, J.L. Effects of fedotozine on gastrointestinal motility in dogs: Mechanism of action and related pharmacokinetics. *J. Pharm. Pharmacol.* 1990, 42, 546–552.
43. Diop, L.; Riviere, P.J.; Pascaud, X.; Junien, J.L. Peripheral kappa-opioid receptors mediate the antinociceptive effect of fedotozine (correction of fetodozine) on the duodenal pain reflex in rat. *Eur J. Pharmacol.* 1994, 271, 65–71.
44. De Ponti, F. Drug development for the irritable bowel syndrome: Current challenges and future perspectives. *Front. Pharmacol.* 2013, 4, 7.
45. Talley, N.J.; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005, 129, 1753–1755.
46. Talley, N.J.; Locke, G.R.; Saito, Y.A.; Almazar, A.E.; Bouras, E.P.; Howden, C.W.; Lacy, B.E.; DiBaise, J.K.; Prather, C.M.; Abraham, B.P.; et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2015, 149, 340–349.
47. Vanheel, H.; Tack, J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig. Dis.* 2014, 32, 230–234.
48. Tack, J.; Ly, H.G.; Carbone, F.; Vanheel, H.; Vanuytsel, T.; Holvoet, L.; Boeckxstaens, G.; Caenepeel, P.; Arts, J.; Van Oudenhove, L. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 14, 385–392.
49. Choung, R.S.; Cremonini, F.; Thapa, P.; Zinsmeister, A.R.; Talley, N.J. The effect of short-term, low-dose tricyclic and tetracyclic antidepressant treatment on satiation, postnutrient load gastrointestinal symptoms and gastric emptying: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008, 20, 220–227.
50. Mansi, C.; Borro, P.; Giacomini, M.; Biagini, R.; Mele, M.R.; Pandolfo, N.; Savarino, V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14, 561–569.
51. Mearin, F.; Rodrigo, L.; Perez-Mota, A.; Balboa, A.; Jimenez, I.; Sebastian, J.J.; Paton, C. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: A randomized, double-masked trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 2, 301–308.
52. Camilleri, M.; Bueno, L.; de Ponti, F.; Fioramonti, J.; Lydiard, R.B.; Tack, J. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006, 130, 1421–1434.
53. Kwon, Y.S.; Son, M. DA-9701: A New Multi-Acting Drug for the Treatment of Functional Dyspepsia. *Biomol. Ther.* 2013, 21, 181–189.
54. Ding, B.; Zhou, T.; Fan, G.; Hong, Z.; Wu, Y. Qualitative and quantitative determination of ten alkaloids in traditional Chinese medicine *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang by LC-MS/MS and LC-DAD. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007, 45, 219–226.
55. Kumar, S.; Kumar, D.; Singh, J.; Narender, R.; Kaushik, D. Anti-inflammatory, Analgesic and Antioxidant Activities of *Ipomoea hederaceae* Linn. *Planta Med.* 2009, 75, p-100.
56. Soji, Y.; Kadokawa, T.; Masuda, Y.; Kawashima, K.; Nakamura, K. Effects of *Corydalis* alkaloid upon inhibition of gastric juice secretion and prevention of gastric ulcer in experimental animals. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1969, 65, 196–209.

57. Kamigauchi, M.; Iwasa, K. *Corydalis* spp.: In Vitro Culture and the Biotransformation of Protoberberines. *Biotechnol. Agric. For.* 1994, 26, 93–105.
58. Yun, K.J.; Shin, J.S.; Choi, J.H.; Back, N.I.; Chung, H.G.; Lee, K.T. Quaternary alkaloid, pseudocoptisine isolated from tubers of *Corydalis turtschaninovi* inhibits LPS-induced nitric oxide, PGE₂, and pro-inflammatory cytokines production via the down-regulation of NF-kappaB in RAW 264.7 murine macrophage cells. *Int. Immunopharmacol.* 2009, 9, 1323–1331.
59. Jung, J.W.; Kim, J.M.; Jeong, J.S.; Son, M.; Lee, H.S.; Lee, M.G.; Kang, H.E. Pharmacokinetics of chlorogenic acid and corydaline in DA-9701, a new botanical gastroprokinetic agent, in rats. *Xenobiotica* 2014, 44, 635–643.
60. Lee, T.H.; Choi, J.J.; Kim, D.H.; Choi, S.; Lee, K.R.; Son, M.; Jin, M. Gastroprokinetic effects of DA-9701, a new prokinetic agent formulated with *Pharbitis Semen* and *Corydalis Tuber*. *Phytomedicine* 2008, 15, 836–843.
61. Choi, S.; Choi, J.J.; Jun, J.Y.; Koh, J.W.; Kim, S.H.; Kim, D.H.; Pyo, M.Y.; Choi, S.; Son, J.P.; Lee, I.; et al. Induction of pacemaker currents by DA-9701, a prokinetic agent, in interstitial cells of Cajal from murine small intestine. *Mol. Cells* 2009, 27, 307–312.
62. Lim, C.H.; Choi, M.G.; Park, H.; Baeg, M.K.; Park, J.M. Effect of DA-9701 on gastric emptying in a mouse model: Assessment by ¹³C-octanoic acid breath test. *World J. Gastroenterol.* 2013, 19, 4380–4385.
63. Kang, J.W.; Han, D.K.; Kim, O.N.; Lee, K.J. Effect of DA-9701 on the Normal Motility and Clonidine-induced Hypomotility of the Gastric Antrum in Rats. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016, 22, 304–309.
64. Hussain, Z.; Rhee, K.W.; Lee, Y.J.; Park, H. The Effect of DA-9701 in Opioid-induced Bowel Dysfunction of Guinea Pig. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016, 22, 529–538.
65. Lee, S.P.; Lee, O.Y.; Lee, K.N.; Lee, H.L.; Choi, H.S.; Yoon, B.C.; Jun, D.W. Effect of DA-9701, a Novel Prokinetic Agent, on Post-operative Ileus in Rats. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017, 23, 109–116.
66. Jo, S.Y.; Hussain, Z.; Lee, Y.J.; Park, H. Corticotrophin-releasing factor-mediated effects of DA-9701 in Postoperative Ileus Guinea Pig Model. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018, 30, e13385.
67. Jung, Y.S.; Kim, M.Y.; Lee, H.S.; Park, S.L.; Lee, K.J. Effect of DA-9701, a novel prokinetic agent, on stress-induced delayed gastric emptying and hormonal changes in rats. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013, 25, 254–e166.
68. Lee, T.H.; Son, M.; Kim, S.Y. Effects of corydaline from *Corydalis* tuber on gastric motor function in an animal model. *Biol. Pharm. Bull.* 2010, 33, 958–962.
69. Kim, E.R.; Min, B.H.; Lee, S.O.; Lee, T.H.; Son, M.; Rhee, P.L. Effects of DA-9701, a novel prokinetic agent, on gastric accommodation in conscious dogs. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 27, 766–772.
70. Kim, Y.S.; Lee, M.Y.; Park, J.S.; Choi, E.S.; Kim, M.S.; Park, S.H.; Ryu, H.S.; Choi, S.C. Effect of DA-9701 on Feeding Inhibition Induced by Acute Restraint Stress in Rats. *Korean J. Helicobacter Up. Gastrointest. Res.* 2018, 18, 50–55.
71. Lee, T.H.; Kim, K.H.; Lee, S.O.; Lee, K.R.; Son, M.; Jin, M. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from *corydalis* tuber, enhances gastrointestinal motor function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 338, 917–924.

72. Oh, K.H.; Nam, Y.; Jeong, J.H.; Kim, I.K.; Sohn, U.D. The effect of DA-9701 on 5-hydroxytryptamine-induced contraction of feline esophageal smooth muscle cells. *Molecules* 2014, 19, 5135–5149.
73. Min, Y.W.; Ko, E.J.; Lee, J.Y.; Min, B.H.; Lee, J.H.; Kim, J.J.; Rhee, P.L. Nitrergic Pathway Is the Major Mechanism for the Effect of DA-9701 on the Rat Gastric Fundus Relaxation. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014, 20, 318–325. [
74. Kim, E.R.; Min, B.H.; Lee, T.H.; Son, M.; Rhee, P.L. Effect of DA-9701 on colorectal distension-induced visceral hypersensitivity in a rat model. *Gut Liver* 2014, 8, 388–393. [CrossRef]
75. Cao, F.L.; Shang, G.W.; Wang, Y.; Yang, F.; Li, C.L.; Chen, J. Antinociceptive effects of intragastric DL-tetrahydropalmatine on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011, 100, 199–204.
76. Lee, S.P.; Lee, K.N.; Lee, O.Y.; Lee, H.L.; Jun, D.W.; Yoon, B.C.; Choi, H.S.; Hwang, S.J.; Lee, S.E. Effects of DA-9701, a novel prokinetic agent, on phosphorylated extracellular signal-regulated kinase expression in the dorsal root ganglion and spinal cord induced by colorectal distension in rats. *Gut Liver* 2014, 8, 140–147.
77. Ramsbottom, N.; Hunt, J.N. Studies of the effect of metoclopramide and apomorphine on gastric emptying and secretion in man. *Gut* 1970, 11, 989–993.
78. Tanila, H.; Kauppila, T.; Taira, T. Inhibition of intestinal motility and reversal of postlaparotomy ileus by selective alpha 2-adrenergic drugs in the rat. *Gastroenterology* 1993, 104, 819–824.
79. Hirokawa, Y.; Yamazaki, H.; Yoshida, N.; Kato, S. A novel series of 6-methoxy-1H-benzotriazole-5-carboxamide derivatives with dual antiemetic and gastroprokinetic activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1973–1978.
80. Haug, T.T.; Svebak, S.; Wilhelmsen, I.; Berstad, A.; Ursin, H. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J. Psychosom. Res.* 1994, 38, 281–291.
81. Nakade, Y.; Tsuchida, D.; Fukuda, H.; Iwa, M.; Pappas, T.N.; Takahashi, T. Restraint stress delays solid gastric emptying via a central CRF and peripheral sympathetic neuron in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005, 288, R427–R432.
82. Tache, Y.; Martinez, V.; Million, M.; Wang, L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: Role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001, 280, G173–G177.
83. Lim, H.C.; Park, H.; Lee, S.I.; Jahng, J.; Lee, Y.J. Tu1985 effects of DA-9701, a novel prokinetic agent on gastric motor function in guinea pig. *Gastroenterology* 2013, 142, S-893.
84. Hansen, M.B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol. Res.* 2003, 52, 1–30.
85. Azpiroz, F.; Malagelada, J.R. Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005, 129, 1060–1078.
86. Azpiroz, F.; Malagelada, J.R. Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am. J. Physiol.* 1985, 248, G229–G237.
87. De Ponti, F.; Crema, F.; Moro, E.; Nardelli, G.; Frigo, G.; Crema, A. Role of 5-HT_{1B/D} receptors in canine gastric accommodation: Effect of sumatriptan and 5-HT_{1B/D} receptor antagonists. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003, 285, G96–G104.
88. Azpiroz, F.; Malagelada, J.R. Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog. *Am. J. Physiol.* 1986, 251, G727–G735.

89. Kuiken, S.D.; Tytgat, G.N.; Boeckxstaens, G.E. Review article: Drugs interfering with visceral sensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders—the clinical evidence. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 21, 633–651.
90. Coulie, B.; Tack, J.; Sifrim, D.; Andrioli, A.; Janssens, J. Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-HT₁ receptor-mediated relaxation of gastric fundus. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, G373–G377.
91. Bonnet, F.; Boico, O.; Rostaing, S.; Loriferne, J.F.; Saada, M. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990, 72, 423–427.
92. Mayer, E.A.; Gebhart, G.F. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994, 107, 271–293.
93. Camilleri, M.; Coulie, B.; Tack, J.F. Visceral hypersensitivity: Facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001, 48, 125–131.
94. Choi, M.G.; Rhee, P.L.; Park, H.; Lee, O.Y.; Lee, K.J.; Choi, S.C.; Seol, S.Y.; Chun, H.J.; Rew, J.S.; Lee, D.H.; et al. Randomized, Controlled, Multi-center Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015, 21, 414–422.
95. Jung, H.K.; Lee, K.J.; Choi, M.G.; Park, H.; Lee, J.S.; Rhee, P.L.; Kim, N.; Park, K.; Choi, S.C.; Lee, O.Y.; et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in Functional Dyspepsia Compared to Pantoprazole: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Study. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016, 22, 254–263.
96. Park, C.H.; Kim, H.S.; Lee, S.K. Effects of the New Prokinetic Agent DA-9701 Formulated With Corydalis Tuber and Pharbitis Seed in Patients With Minimal Change Esophagitis: A Bicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014, 20, 338–346.
97. Shin, C.M.; Lee, Y.J.; Kim, J.M.; Lee, J.Y.; Kim, K.J.; Choi, Y.J.; Kim, N.; Lee, D.H. DA-9701 on gastric motility in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018, 54, 84–89.
98. Min, Y.W.; Min, B.H.; Kim, S.; Choi, D.; Rhee, P.L. Effect of DA-9701 on Gastric Motor Function Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE* 2015, 10, e0138927.
99. Kim, S.Y.; Woo, H.S.; Kim, K.O.; Choi, S.H.; Kwon, K.A.; Chung, J.W.; Kim, Y.J.; Kim, J.H.; Kim, S.J.; Park, D.K. DA-9701 improves colonic transit time and symptoms in patients with functional constipation: A prospective study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 32, 1943–1948.