

УДК 616.33-009+616.329-002-08:615.243-035.1

**Д.И. ТРУХАН<sup>1</sup>, Л.В. ТАРАСОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>2</sup>Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

## Патогенетическая терапия функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: выбор прокинетики

**Трухан Дмитрий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, тел. (3812) 74-44-27, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru<sup>1</sup>

**Тарасова Лариса Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, главный гастроэнтеролог МЗ Чувашской Республики, тел. +7-927-843-00-21, e-mail: tlarisagast18@mail.ru<sup>2</sup>

*Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь относятся к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Ведущим звеном в патогенезе этих заболеваний является нарушение моторики органов гастроэзофагеальной зоны, что предполагает использование в базисной терапии прокинетиков. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, итоприда гидрохлорид, Итомед®.

**D.I. TRUKHAN<sup>1</sup>, L.V. TARASOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, 12 Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644043

<sup>2</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15 Moskovskiy Av., Cheboksary, Russian Federation, 428015

## Pathogenetic therapy of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: selection of a prokinetic

**Trukhan D.I.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy, tel. (3812) 74-44-27, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru<sup>1</sup>

**Tarasova L.V.** — D. Med. Sc., Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of I.N. Ulyanov Chuvash State University, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health Care of the Chuvash Republic, tel. +7-927-843-00-21, e-mail: tlarisagast18@mail.ru<sup>2</sup>

*Functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease are among the most common gastrointestinal diseases. The leading role in the pathogenesis of these diseases is played by dysmotility of gastroesophageal zone that involves the use of a basic therapy prokinetic. Itopride hydrochloride outplays other prokinetics by three main parameters: the dual mechanism of action, the lack of drug interactions and the absence of serious side effects.*

**Key words:** functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, itopride hydrochloride, Itomed®.

Функциональная диспепсия (ФД) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относятся к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний [1-6]. В развитии ФД и ГЭРБ участвуют ряд общих причинных и патофизиологических факторов, что в определенных ситуациях обуславливает формирование синдрома «пере-

креста» клинической симптоматики, усложняющего верификацию диагноза и выбор терапии [7].

Вместе с тем ведущим звеном в патогенезе ФД и ГЭРБ является нарушение моторики органов гастроэзофагеальной зоны [2, 6], что предполагает использование в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на

моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, которые объединены в группу прокинетики.

В соответствии с российскими и международными рекомендациями эффективность прокинетики в лечении ФД значительно превышает эффект плацебо [2, 4, 8-11]. При ГЭРБ применение прокинетики позволяет устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания. Совместное применение прокинетики и антисекреторных препаратов, в первую очередь ингибиторов протонной помпы (ИПП), обеспечивают проведение полноценной патогенетической терапии ГЭРБ [3, 12-15].

На сегодняшний день прокинетики в Российской Федерации (РФ) представлены тремя международными непатентованными наименованиями метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Другие препараты этой группы (цизаприд, мозаприд, тегасерод) на российском фармацевтическом рынке отсутствуют.

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетики [16] по G. Holtmann (2006) представлена в табл. 1. С учетом последующих исследований в оригинальную таблицу внесены ряд дополнений [17, 18].

Цизаприд является агонистом серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов. Повышает тонус и двигательную активность ЖКТ, повышает тонус сфинктера нижнего отдела пищевода и предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. Ускоряет опорожнение желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждая стаз и гастродуоденальный рефлюкс, а также продвижение пищи по тонкой и толстой кишке. Механизм действия препарата связывают с повышением выделения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных сплетений в кишечнике. В связи с обнаруженными серьезными побочными эффектами со стороны

сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q-T, опасные желудочковые аритмии) цизаприд (Coordinax) был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в том числе в 2000 году в РФ [21, 22].

Мозаприд тоже относится к агонистам серотониновых 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов. Препарат разрешен к применению в Казахстане, Белоруссии, Украине. В Западной Европе, США и России мозаприд в настоящее время не зарегистрирован. Мозаприд следует с осторожностью применять одновременно с нестероидными противовоспалительными средствами, блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, холинергическими и антихолинергическими средствами. В инструкциях по медицинскому применению препарата со стороны сердечно-сосудистой системы указана возможность тахикардии. Ряд авторов отмечают, что при использовании мозаприда возможно удлинение интервала Q-T [20].

Тегасерод, еще один агонист 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, продемонстрировал в плацебо-контролируемых исследованиях повышенный риск развития инфаркта и инсульта у пациентов. В связи с этим тегасерод (Zelnorm) в 2007 году по решению FDA был изъят из обращения в США [21, 22].

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D<sub>2</sub>) рецепторов, а также серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т.ч. регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера в покое) и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии и гормональных

**Таблица 1.**

**Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетики по G. Holtmann [15]**

Характеристики	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Метоклопрамид	Цизаприд	Мозаприд
Механизм действия	D2-антагонист + ингибитор АЦХ	D2-антагонист	D2-антагонист + 5-HT <sub>3</sub> -агонист	5-HT <sub>4</sub> -агонист	5-HT <sub>4</sub> -агонист
Прокинетическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Умеренное	Выраженное	Отсутствует	Отсутствует
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Часто	Редко	Редко
Удлинение интервала Q-T	Не вызывает	Не вызывает (?)*, **	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает (?)***

\* — В начале 2013 года Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) сообщило о том, что проведет переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона [19];

\*\* — В инструкции по медицинскому применению оригинального препарата домперидона в разделе «Побочные действия» указано: «В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти»;

\*\*\* — В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT [20]

нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервала Q-T, но при его применении возможны как непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия), так и нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриовентрикулярная блокада).

Таким образом, выбор прокинетики в практической деятельности врача в настоящее время ограничивается двумя действующими лекарственными веществами: домперидон и итоприда гидрохлорид.

Домперидон блокирует дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы. Прокинетики связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид, разработанный японской компанией Hokuriku Seiyaker Co. Ltd, применяется в гастроэнтерологии с 1995 года [23]. Препарат обладает двойным механизмом прокинетики действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D<sub>2</sub>-рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D<sub>2</sub>-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастринина.

Представленные в табл. 1 данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений желудка [16]. От остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетики действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T).

Аналогичное мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению ФД в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в 2005 году в Монреале [24].

Основополагающими критериями для выбора лекарственного препарата являются его эффективность и безопасность. Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорид в лечении ФД и ГЭРБ [2, 10, 13, 14, 17, 18, 25-29].

В ряде сравнительных исследований была отмечена эффективность итоприда гидрохлорид в сравнении с

домперидоном при ФД и ГЭРБ [30-32, 67]. Так, в сравнительном слепом рандомизированном исследовании эффективности итоприда гидрохлорид и домперидона у больных с ФД [30] положительный результат был достигнут у 70% больных, получавших домперидон, и у 81% принимавших итоприда гидрохлорид, что дало основание авторам рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата выбора при ФД.

Сравнение итоприда гидрохлорид и домперидона при лечении пациентов с ГЭРБ и пациентов с ФД [31, 32] продемонстрировало, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшал симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, боль или жжение в эпигастрии. Лучшие результаты наблюдались в группе больных ГЭРБ, получавших итоприда гидрохлорид, так существенное или умеренное улучшение отмечено у 67,4% в группе итоприда против 59,1% в группе домперидона (P<0,05). По окончании курса лечения через 1 месяц эффективность, включающая исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств, составила для итоприда гидрохлорид 81,3% против 73,9 в группе домперидона (P<0,05) при значительно меньшем числе побочных эффектов в первой группе [31].

Применение итоприда гидрохлорид в течение 2 недель у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами [33, 34] способствовало достоверному купированию и уменьшению выраженности жалоб в среднем у 45,8% пациентов, в то время как домперидон показал свою эффективность только у 18,8% больных (P<0,05). Проведенное авторами фармакоэкономическое исследование [34] показало, что выбор итоприда гидрохлорид способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием домперидона.

Итоприда гидрохлорид не влияет на уровень сывороточного гастринина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [35]. Препарат не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетики при наличии у пациента кардиологической патологии [36, 37].

Результаты применения итоприда гидрохлорид более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T [37-39].

В одном из первых постмаркетинговых исследований с участием 3741 пациента и 918 врачей (гастроэнтерологи, терапевты, хирурги) 3703 пациента (99%) оценили общую переносимость как препарата «хорошую-отличную-удовлетворительную» [25]. В индийской части исследования [40], в котором приняли участие 829 докторов и 2108 пациентов, страдающих ФД, общую переносимость препарата оценили как «хорошую» или «отличную» 2079 пациентов (98.6%). Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорид [25] явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%).

Метаболизируется итоприд флавинозависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом P-450 (CYP450), то есть итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 свидетельствует и о минимальном гепатотоксическом действии пре-

парата, что позволяет и избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в том числе ИПП [41, 42].

Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой (Урсосан®).

Домперидон повышает уровень пролактина в воротке крови и может стимулировать появление нейроэндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея.

Антисекреторные и антацидные препараты снижают биодоступность домперидона, а антихолинэргические средства ослабляют его действие. Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: противогрибковые препараты группы азолов (кектоназол, флуконазол, итраконазол, и вориконазол), антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир), амиодарон, антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме (совместное применение требует осмотренности или противопоказано). С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами MAO. Не исключается влияние домперидона на всасывание применяемых одновременно с ним препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

Бельгийская рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) в 2011 году отметила, что домперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью, стенокардией и нарушениями сердечного ритма [19].

В начале 2012 года Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об обновлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, на основании результатов двух исследований, в которых был сделан вывод, что прием домперидона в высоких дозах (более 30 мг/сутки) или у пациентов старше 60 лет может быть ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [43].

В апреле 2012 года Департамент государственного регулирования лекарственных средств Минздрава России направил производителей препаратов с МНН домперидон письма с требованием об изменении инструкции по применению данных препаратов. Эта мера свя-

зана с тем, что препараты с МНН домперидон переводятся из безрецептурного в рецептурный статус [44].

В начале 2013 года Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) сообщило о том, планирует провести переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона [19].

В связи с этим в настоящее время целесообразно учитывать рекомендации MHRA [43]:

— домперидон следует использовать у взрослых и детей в минимальной эффективной дозе;

— следует избегать приема домперидона у пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала Q-T;

— необходимо соблюдать особую осторожность при применении домперидона у пациентов с увеличенным интервалом Q-T, со значительными электролитными нарушениями, при застойной сердечной недостаточности.

В гастроэнтерологической практике часто приходится сталкиваться с одновременным приемом прокинетики с препаратами (ингибитор протонной помпы, кларитромицин и др.), потенциально способствующими удлинению интервала Q-T [18, 20].

Алгоритм обеспечения лекарственной безопасности складывается из трех взаимодополняющих компонентов [20]. Во-первых, выделение пациентов групп риска — к ним относятся пациенты с рядом клинических состояний и с заболеваниями различных органов и систем [20, 21], при которых возможно приобретенное удлинение интервала Q-T и у которых на ЭКГ перед началом терапии целесообразно обратить внимание на продолжительность интервала Q-T. Во-вторых, выделение симптомов «тревоги», к которым следует отнести появление у пациентов во время лечения таких симптомов, как обморок или тахикардия, а также увеличение Q-T на 30-60 мс на фоне терапии по сравнению с исходным. В-третьих, выбор наиболее безопасного препарата, например замена домперидона на итоприда гидрохлорид, у которого не отмечено влияния на продолжительность интервала Q-T. Грамотное мониторингирование интервала Q-T позволит избежать серьезных кардиоваскулярных осложнений лекарственной терапии.

Таким образом, по критериям безопасности и эффективности итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ФД и ГЭРБ.

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что в ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены, и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника.

**Таблица 2.**  
**Действие прокинетиков на моторику кишечника [18, 51]**

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	+ +
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

На сегодняшний день, получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [45]. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [46].

По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетиков, стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке. Итоприда гидрохлорид стимулирует контрактильную активность ЖКТ от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [47].

В ходе целого ряда исследований отмечено, что итоприда гидрохлорид ускоряет не только опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой кишке [26, 30]. Уменьшение клинической симптоматики синдрома раздраженного кишечника (СРК) с запором ( $P < 0,01$ ), отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которой использовался итоприда гидрохлорид [48]. В ряде исследований отмечено снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида при подготовке пациентов к колоноскопии [49, 50].

Возможное влияние прокинетиков на моторику кишечника можно представлено в табл. 2.

Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетического действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей [52]. В клинической практике эффективность антаго-

стов дофаминовых  $D_2$ -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) недостаточная, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке присутствуют 2 препарата итоприда гидрохлорида — оригинальный препарат Ганатон® (Ganaton®) компании Abbot GmbH & Co. KG (Германия) и представленный в РФ компанией-производителем PRO.MED. CS Praha a.s. (Чешская Республика) генерический препарат Итомед® (Itomed®), произведенный в соответствии с современными правилами GMP и отвечающий стандартам качества Евросоюза,

Сравнительная оценка биоэквивалентности двух оральных форм итоприда: Itomed® tabl (PRO.MED. CS Praha a.s.) и Ganaton® tabl (Abbot GmbH & Co. KG, Висбаден, Германия) показала, что присутствующие в РФ 2 сравниваемые формы итоприда биоэквивалентны [17, 18].

Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного прокинетика (итоприда гидрохлорида) позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию ФД, ГЭРБ и других заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежат нарушения моторики ЖКТ. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других препаратов этой группы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов. Появление на российском фармацевтическом рынке качественного европейского генерика итоприда гидрохлорида — препарата Итомед® повышает доступность эффективной и безопасной коррекции нарушений моторики ЖКТ для пациентов с ФД, ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЕГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 6. — С. 4-12.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2012. — № 3. — С. 80-92.
- Маев И.В., Юрнев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели, 10-12 октября 2011 г., Москва) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — № 5. — С. 13-23.
- Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Функциональная диспепсия в свете современных представлений // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — № 8. — С. 72-75.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта // Российские медицинские вести. — 2013. — № 1. — С. 16-25.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. — СПб: СпецЛит, 2013. — 367 с.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 5. — С. 17-22.
- Functional Gastrointestinal Disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466-1479.
- Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S. et al. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 537-546.
- Буевров А.О., Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 9. — С. 549-553.
- Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Asian consensus report on functional dyspepsia // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2012. — Vol. 18. — P. 150-168.
- Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 249-256.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Иванченко Е.А., Карманова Е.А. Использование прокинетиков в коррекции моторно-тонических нарушений органов пищеварения // Клиническая медицина. — 2009. — № 3. — С. 49-53.
- Шептулин А.А., Киприанис В.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — № 5. — С. 39-43.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге // Справочник врача общей практики. — 2013. — № 4. — С. 19-26.
- Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride // Medical Tribune. — 2006. — Vol. 11. — P. 1-15.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид // Российские медицинские вести. — 2013. — № 3. — С. 29-40.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Выбор прокинетика с позиций эффективности и лекарственной безопасности // Справочник поликлинического врача. — 2013. — № 11. — С. 32-37.
- Review of domperidone started. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
- Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии // Вестник аритмологии. — 2008. — № 52. — С. 66-71.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 5. — С. 9-16.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 4. — С. 81-87.
- Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. Itopride : A Novel Prokinetic Agent // J.K. Science. — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 106-108.
- Tack J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? In: Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 22-24.
- Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. Post Marketing Surveillance Study of Ganaton (Itopride Hydrochloride) in the

Management of Functional Dyspepsia // Gastroenterology Today. — 2004. — Vol. 8. — P. 1-8.

26. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // N. Engl. J. Med. — 2006 Feb 23. — Vol. 354, № 8. — P. 832-840.

27. Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study // Clin. Drug Investig. — 2011 Dec 1. — Vol. 31, № 12. — P. 865-875.

28. Huang X., Lv B., Zhang S. et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2012 Dec 28. — Vol. 18, № 48. — P. 7371-7377.

29. Шептулин А.А. Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — № 6. — С. 4-8.

30. Savant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparativ evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // JAPI. — 2004. — Vol. 52. — P. 626-628.

31. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 355.

32. Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г. и др. Эффекты прокинетики «Ганатон» у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2009 г., Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2009. — № 19 (5). — Приложение 34. — С. 8.

33. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами // Consilium Medicum. — 2012. — Т. 14, № 8. — С. 29-31.

34. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Фармакоэкономическая эффективность итоприда гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2012. — № 1. — С. 22-27.

35. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders // Gurr. Opin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 8, № 6. — P. 690-696.

36. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, № 27. — P. 4210-4214.

37. Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers // J.K. Practitioner. — 2005. — Vol. 12, № 4. — P. 207-210.

38. Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia // J. Indian. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 101. — P. 387-388.

39. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 7. — С. 8-12.

40. Ganaton Postmarketing Surveillance Study Group — Postmarketing surveillance study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) in the management of functional dyspepsia // JAMA-India. 2004. — Vol. 3. — P. 69-74.

41. Mushiroda T., Douya R., Takahara E. et al. The involment of flavin containg monoxyge\_nase bun not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparaisn with cisapride and mosapri\_de citrate // Drug Metabol. Dispos. — 2000. — Vol. 28. — P. 1231-1237.

42. Sahoo B.K., Das A., Agarwal S. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers // Arzneimittelforschung. — 2009. — Vol. 59, № 9. — P. 451-454.

43. Новая информация о кардиотоксичности домперидона. [http://www.rlsnet.ru/news\\_1773.htm](http://www.rlsnet.ru/news_1773.htm).

44. Препараты с МНН Домперидон будут отпускаться по рецепту. <http://pharmappractice.ru/57304>.

45. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306, № 2. — P. 787-793.

46. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 11. — С. 104-114.

47. Lim H.C., Kim Y.G., Lim J.H. et al. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro // Yonsei Med. J. — 2008 Jun 30. — Vol. 49, № 3. — P. 472-478.

48. Крапивная О.В., Алексеенко С.А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорам, оценка эффективности терапии итопридом гидрохлоридом // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 4. — С. 22-25.

49. Kim H.J., Kim T.O., Shin B.C. et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial // Digestion. — 2012. — Vol. 86, № 3. — P. 194-200.

50. Mishima Y., Amano Y., Okita K. et al. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy // Digestion. — 2008. — Vol. 77, № 3-4. — P. 166-172.

51. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. — СПб: СпецЛит, 2013. — 144 с.

52. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Панина Н.А. Эффективность препарата «Ганатон» в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 3. — С. 26-30.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848