

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА — ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ РЕШЕНИЯ, ДОСТИЖЕНИЯ обзор литературы

Карева Е. Н.^{1,2}, Сереброва С. Ю.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

CHALLENGES IN DRUG TREATMENT OF GASTRIC MOTILITY DISORDERS review

Kareva E. N.^{1,2}, Serebrova S. Yu.^{2,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Карева Е. Н. — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии; профессор кафедры фармакологии ЛФ

Сереброва С. Ю. — д.м.н., главный научный сотрудник; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Карева Елена Николаевна
Kareva Elena N.
elenakareva@mail.ru

Резюме

Цель обзора: определить клинико-фармакологические подходы к выбору метода коррекции моторно-эвакуаторной функции желудка.

Основные положения. Прокинетики — лекарственные препараты, ускоряющие продвижение содержимого по тому или иному участку пищеварительного тракта посредством влияния на дофаминовые, серотониновые, ацетилхолиновые, мотилиновые, холицистокининовые и другие рецепторы. Фиксированные комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики оказались эффективными в терапии функциональных расстройств желудка. В клиническом исследовании эффективности и безопасности комбинации омепразола и домперидона модифицированного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести, в соответствии с критериями NNT, было показано, что препарат, содержащий 20 мг омепразола и 30 мг домперидона модифицированного высвобождения, является по полному купированию симптомов рефлюкса очень хорошим препаратом (NNT = 2,5), а по ликвидации эзофагита — хорошим препаратом (NNT = 3,7). Также показано, что данная лекарственная комбинация хорошо переносится в 100% случаев и является безопасной (частота неблагоприятных реакций легкой степени — 6,7%, ДИ 95% = 0,8–22,1).

Заключение. Применение при гастропарезе лекарственной комбинации омепразола и домперидона модифицированного высвобождения патогенетически оправданно. Клиническая эффективность и безопасность препарата, содержащего фиксированную комбинацию 20 мг омепразола и 30 мг домперидона модифицированного высвобождения, при лечении гастропареза высокие.

Ключевые слова: гастропарез, дофаминовые рецепторы, прокинетики, омепразол, домперидон

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 167–183

Summary

The purpose of review: to determine clinical and pharmacological approaches to the choice of gastroparesis therapy.

Basic provisions. Prokinetics are medicines that accelerate the movement of content along the digestive tract, affecting dopamine, serotonin, acetylcholine, motilin, cholecystokinin and other receptors. Fixed combination of the proton pump inhibitor and prokinetic proved effective in the therapy of stomach functional disorders. In clinical study on the efficacy and safety of the combination of omeprazole and domperidone sustained release in patients with gastroesophageal reflux disease of mild or moderate severity, according to NNT criteria, it was shown that the drug containing 20 mg omeprazole and 30 mg of domperidone sustained release is very good preparation for the full cupping reflux symptoms (NNT = 2.5), and a good drug for the elimination of esophagitis (NNT = 3,7). It is also shown that this combination is well tolerated (very good and good tolerability at 100 %) and is safe (the frequency of adverse mild degree reactions of 6.7 %, 95 % CI = 0,8–22,1).

Conclusion. The use of a combination of omeprazole and domperidone sustained release in gastroparesis is pathogenetically justified. The clinical efficacy and safety of a formulation containing a fixed combination of 20 mg of omeprazole and 30 mg of domperidone sustained release in the treatment of gastroparesis are high.

Keywords: gastroparesis, dopamine receptors, prokinetics, omeprazole, domperidone

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 167–183

Введение

Гастропарез – симптоматическое хроническое расстройство моторной функции желудка, характеризующееся объективно подтвержденной задержкой опорожнения желудка при отсутствии механической непроходимости [26, 27]. Гастропарез диагностируют у трети пациентов с неязвенной диспепсией, но поскольку гастроэнтерологи редко исследуют моторно-эвакуаторную функцию желудка, эти случаи в обычной клинической практике редко документируются. Данное расстройство обычно подозревают, исследуют и диагностируют у пациентов с интенсивной и продолжительной тошнотой, рвотой, ранним насыщением и болью в эпигастрии. Женщины составляют большинство пациентов с гастропарезом (4:1), средний

возраст начала заболевания составляет 34 года. Причина гендерных различий остается неизвестной, но Soykran et al. (2014) обнаружили, что 62 % пациентов с идиопатическим гастропарезом имеют в анамнезе историю физического или сексуального насилия [46]. В целом, подвижность органов пищеварительного тракта у женщин варьирует в зависимости от стадии полового цикла, значительно активируется в позднюю лютеиновую фазу и во время менструации [27].

Лечение гастропареза включает диету, хирургические и терапевтические подходы. Медикаментозное лечение основано на современных знаниях о механизмах контроля моторно-эвакуаторной функции желудка.

Физиология моторики желудка

Выполнение сложных механических процессов (транспорт, перемешивание, измельчение пищи) обеспечивается за счет формирования синцития из гладкомышечных элементов в обоих мышечных слоях органов пищеварительного тракта. Практически это надструктура, в которой клетки объединены между собой системой каналов: белки коннексины формируют зеркальные контакты с центральной порой, через которую свободно проходят между клетками не только ионы, но и достаточно крупные молекулы. Такая система оптимально подходит для выполнения тонко координированных механических действий. Функция синцития хорошо изучена в сердце, однако, например, желудок, во многих отношениях, представляет собой более сложный насос, чем сердце [26]. Оба органа обладают сходными характеристиками: в каждом из них имеется водитель ритма, а направление потока – крови или пищи,

соответственно, – обеспечивается системой клапанов. Так же, как предсердия являются эластичным отсеком для размещения венозной крови легочного оттока, дно желудка является рецептивным отделом для пищи, поступающей из пищевода. В отличие от сердца, желудок работает периодически и только по требованию. Кроме того, желудок объединяет, по-видимому, несовместимые функции хранения, смешивания, измельчения и вытеснения растворенных веществ, нерастворимого содержимого, жидкости и газа, в более быстро сокращающуюся двенадцатиперстную кишку. Этот комплекс функций органа контролируется целым спектром внутренних и внешних механизмов, включая гормоны кишечника, желудочный пейсмекер, кишечное сплетение, внешнюю автономную иннервацию и более высокие церебральные центры.

Нейрональный контроль функций ЖКТ осуществляется энтеральной нервной системой [22],

число нейронов которой составляет около 100 миллионов, что соответствует их общему числу во всем спинном мозге. Если за секрецию и местный кровоток отвечает преимущественно подслизистое сплетение, то двигательные функции управляются обоими сплетениями, с доминированием межмышечного. Когда оно стимулируется, это проявляется увеличением тонуса стенки желудка и кишечника, повышением амплитуды ритмических сокращений, и увеличением скорости проведения нервного импульса вдоль стенки кишечника, что приводит к более быстрому движению перистальтических волн.

В попытке лучше понять множественные функции желудочно-кишечной энтеральной нервной системы исследователи идентифицировали десятки разных веществ – нейротрансмиттеров, которые выделяются кишечными нейронами и нейроэндокринными клетками. Среди них важнейшие – ацетилхолин и норадреналин, АТФ, серотонин, дофамин, холецистокинин, вещество Р, вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин, лей-энкефалин, мет-энкефалин и бомбезин. Специфические функции многих из них недостаточно изучены. Ацетилхолин чаще всего возбуждает активность ЖКТ, а норадреналин почти всегда – подавляет. Остальные медиаторы представлены возбуждающими и ингибирующими агентами. В частности, гастрин и мотилин – стимулируют сокращения и тонус, а угнетают – холецистокинин, секретин, GIP (соматостатин – в тонком кишечнике стимулирует, в желудке – тормозит).

Аккумуляция пищи / аккомодация желудка

Аккомодация желудка обеспечивается рецептивной и рефлекторной релаксацией мышц. Рецептивная – возникает при глотании, в нее вовлечена активация никотиновых и мускариновых холинорецепторов, а также рецепторов оксида азота [20]. Рефлекторная релаксация проксимального отдела желудка возникает в ответ на растяжение, при этом в отличие от рецептивной, рефлекс размещения не зависит от стимуляции пищевода. Имеются данные о том, что рефлекторная релаксация обеспечивается выделением серотонина и активацией нитрогенных двигательных нейронов [37, 39], а также опосредована ваго-вагусным рефлексом [40]. Обычно, когда пища растягивает желудок, активируется ваго-вагальный рефлекс, импульсация направляется от желудка к стволу мозга, а затем обратно, и приводит к снижению тонуса в мышечной стенке тела желудка, так что стенка выпячивается постепенно наружу, и просвет органа вмещает большие количества пищи от 0,8 до 1,5 литров. Как и следовало ожидать, ваготомия вызывает уменьшение растяжимости и повышение внутрижелудочного давления после приема пищи. Дополнительно имеются энтерогастральные рефлекс, также

Так же, как работа сердца может страдать из-за нарушений ритма, рестриктивных и дилатационных изменений миокарда, стеноза и недостаточности клапанов, так и насосная функция желудка может быть нарушена из-за желудочной дизритмии, проблем с комплаенсом, морфологическими изменениями желудочной мускулатуры и структурно-анатомическими особенностями разных отделов желудка и проксимальных отделов тонкой кишки. Выяснение преобладающих механизмов контроля моторики желудка является ключом к пониманию, диагностике и выбору лечения таких патологических состояний.

Нормальное опорожнение желудка обеспечивается сложным взаимодействием между функциональными сегментами самого желудка и между желудком и двенадцатиперстной кишкой. Проксимальная часть желудка может вмещать большой объем пищи. Дно желудка регулирует интрагастральное давление и обеспечивает движение химуса в направлении пилоруса, а также регулирует скорость желудочно-двенадцатиперстного транзита. Мембранный потенциал гладкой мускулатуры желудка имеет характерный градиент, уменьшающийся от -48 mV в дне до -71 mV в антруме [17], и, в отличие от дистального сегмента желудка, на мембранах мышечных клеток проксимального нет фазовых изменений потенциала. Следовательно, дно желудка имеет тонус, а не пульсацию, который, в свою очередь, модулируется рефлекторными и гормональными сигналами [12].

влияющие на проксимальную двигательную активность. Введение раствора соляной кислоты, белка или жира в двенадцатиперстную кишку тормозит подвижность проксимальных отделов желудка. Индуцированная жиром релаксация этих отделов опосредована оксидом азота [41]. Имеются данные об энтерогастральных рефlekсах, возникающих в подвздошной кишке: при введении в нее суспензии липидов уменьшается растяжимость желудка, возникает эффект «подвздошного торможения» [44]. Эндокринные факторы также влияют на проксимальный тонус и объем органа. Гормоны релаксации проксимального сегмента желудка включают холецистокинин (ССК), секретин, вазоактивный кишечный полипептид (VIP), гастрин, соматостатин, дофамин, гастрин-высвобождающий пептид, глюкагон и бомбезин, в то время как прокинетический кишечный гормон мотилин – увеличивает тонус мышц. Перечисленные гормональные медиаторы действуют не прямо на мышцы, а посредством инициации нервных рефлексов. Подтверждением того служит факт ингибирования капсаицином, наносимым на слизистую оболочку, индуцированного ССК снижения внутрижелудочного давления [33].

Опорожнение желудка

Опорожнению способствуют интенсивные перистальтические сокращения в антральном отделе, а противостоит – тонус пилорического сфинктера. Степень открытия привратника изменяется под

влиянием рефлекторных нервных и гуморальных сигналов, как со стороны желудка, так и со стороны двенадцатиперстной кишки.

Желудочные эндокринные факторы, которые способствуют опорожнению

Растяжение желудочной стенки и наличие определенных видов пищевых продуктов, например, мяса, вызывают высвобождение гастрина, который:

1. активирует секрецию желудочного сока;
2. стимулирует двигательные функции в теле органа от легкой до умеренной степени;
3. повышает активность мышц привратника. Таким образом, вероятно, гастрин стимулирует опорожнение желудка.

Дуоденальные факторы, которые угнетают опорожнение желудка

Ингибирующее действие на опорожнение желудка оказывают энтерогастральные рефлексy из двенадцатиперстной кишки. Когда пища в нее попадает, множественные нервные рефлексy иницируются в кишечной стенке. Рефлекторный ответ направляется обратно в желудок, чтобы замедлить или даже остановить его опорожнение, особенно в ситуации, когда объем химуса в двенадцатиперстной кишке слишком велик. Эти рефлексy опосредованы тремя путями: (1) непосредственно из двенадцатиперстной кишки в желудок через энтеральную нервную систему, (2) через афферентные нервные волокна, которые идут к превертебральным симпатическим ганглиям, а затем обратно через ингибирующие симпатические эфференты к желудку, и (3), – вероятно, в незначительной степени, – через блуждающий нерв к стволу мозга, где ингибируются естественные стимулирующие сигналы, передаваемые в орган через вагальные эфференты. Все эти независимые рефлексy оказывают двоякое действие на опорожнение: во-первых, они сильно тормозят пропульсивные волны «пилорического насоса», а во-вторых, они повышают тонус пилорического сфинктера.

Факторы, которые могут иницировать энтерогастральные тормозные рефлексy включают в себя следующие:

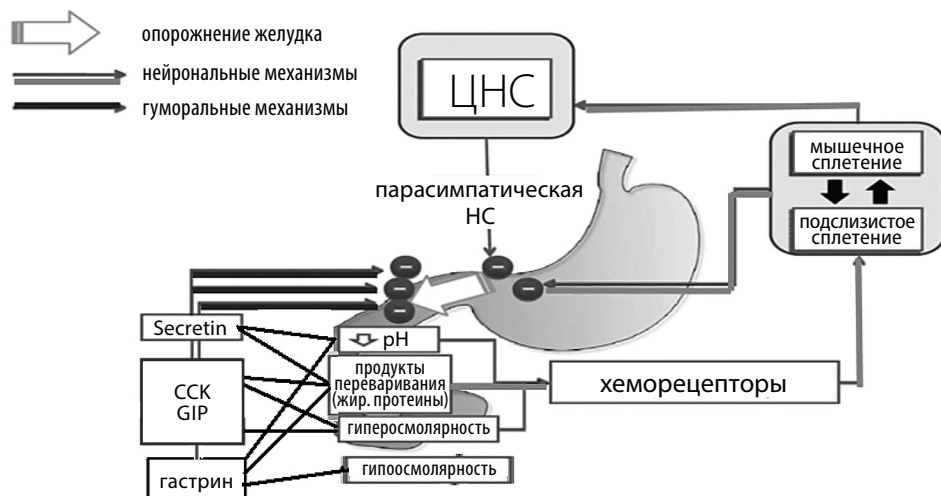
- высокое интрадуоденальное давление двенадцатиперстной кишки (ДПК);
- раздражение слизистой оболочки ДПК;
- высокая кислотность дуоденального химуса;
- измененная – особенно повышенная – осмолярность химуса;
- наличие в химусе некоторых продуктов распада – белков и, в меньшей степени, жиров.

Какие эндокринные факторы ДПК осуществляют принцип обратной связи и ингибирование моторики желудка не совсем понятно. Наиболее мощным, по-видимому, является холецистокинин (ССК), который выделяется клетками слизистой тощей кишки в ответ на наличие жиров в химусе. Этот гормон блокирует повышенную моторику, вызванную гастрином.

Другие возможные ингибиторы опорожнения – гормоны секретин и желудочный ингибирующий пептид (GIP). Секретин высвобождается, главным образом, клетками слизистой оболочки ДПК в ответ на присутствие кислоты, попавшей в кишку из желудка через привратник. GIP проявляет слабый тормозной эффект на моторику желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, опорожнение контролируется в меньшей степени факторами желудка, как, например, степень наполнения и гастрин, и в большей степени – ингибирующими сигналами от двенадцатиперстной кишки, такими как внутрижелудочные тормозные рефлексy и ССК(рис. 1).

Рисунок 1.
Контроль моторной функции верхних отделов ЖКТ (адаптировано по [24]).



Причины гастропареza

Причины гастропареza по частоте встречаемости в порядке убывания можно расположить в следующем порядке: неясного генеза (идиопатический),

сахарный диабет [2], оперативные вмешательства, нарушения пищевого поведения, ГЭРБ, прием некоторых лекарственных препаратов, хроническая

почечная недостаточность, портальная гипертензия, онкологические заболевания, системный склероз, миотонические дистрофии [27]. Среди препаратов, которые задерживают опорожнение желудка, следует отметить алкоголь, антациды, атропин, агонисты бета-адренорецепторов (бронходилататоры), блокаторы кальциевых каналов,

дифенгидрамин (димедрол), L-дофа, препараты лития, ондансетрон, опиаты, фенотиазины и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Практически все причины гастропареза, за исключением идиопатического варианта, имеют отношение к нарушению известных механизмов контроля моторно-эвакуаторной функции желудка [29].

Мишени прокинетиков

Оценивая возможности фармакологической коррекции гастропареза, суммируем типы молекулярных мишеней для лекарств, участвующих в контроле моторики верхнего отдела ЖКТ. В вагальных аксонах (эфференты) на постсинаптической мембране – это Н-ХР (стимуляция моторики на протяжении всего пищеварительного тракта), на пресинаптической – альфа 2-АР, D₂-Р, M₂-ХР (все три типа блокируют высвобождение в синапс следующей партии ацетилхолина – торможение). В автономных сплетениях ЖКТ это постсинаптические M₃-ХР (стимуляция сокращения) и NANC (расслабление), и пресинаптические – D₂-Р, альфа2-АР, опиоидные, 5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₄ и др. На афферентах это хеморецепторы – вкусовые рецепторы расположены на протяжении всей пищевой трубки, даже в прямой кишке, – температурные, механорецепторы, 5-НТ₃.

Моторную активность кишечника контролируют и эндокринные агенты. Несколько гормонов – гастрин, соматостатин и грелин, и регуляторные пептиды продуцируются клетками желудка. Грелин является орексигенным фактором (увеличивает аппетит), его концентрация в крови повышается перед едой и снижается постпрандиально. Он вырабатывается эндокринными клетками желудка, пересекает гематоэнцефалический барьер, связывается с рецепторами в гипоталамусе, а также собственными рецепторами на вагусных афферентах [15]. Грелин играет важную роль в краткосрочном регулировании потребления пищи, его экзогенное введение стимулирует аппетит у людей и грызунов. Антагонисты этой системы предложены для лечения ожирения, однако результаты на сегодняшний день не радуют [28]. В желудке также вырабатывается небольшое количество анорексигенного гормона лептина, хотя основным источником лептина является жировая ткань.

Основным гормоном желудка является гастрин, вырабатываемый g-клетками, которые

преимущественно расположены в антруме. Гастрин секретируется в ответ на прием пищи и связывается с холецистокининовыми рецепторами (ССК2-рецепторы) как в обкладочных клетках, так и в энтерохромаффиноподобных клетках, в конечном итоге стимулируя секрецию соляной кислоты. Секреция гастрина ингибируется соматостатином, который секретируется d-клетками слизистой желудка и кишечника. Гастрин через контроль экспрессии генов матричных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназы, активатора плазминогена и т.п. регулирует пролиферацию, миграцию, инвазию, ангиогенез и апоптоз клеток желудка [13].

Повышенная концентрация гастрина в натощак в крови может быть результатом физиологического ответа на гипохлоргидрию, в том числе, в результате применения антисекреторных препаратов. Однако выраженность гипергастринемии в ответ на снижение кислотности желудочного сока является величиной переменной. Например, многие пациенты, принимающие ингибиторы протонного насоса, имеют нормальный уровень сывороточного гастрина натощак, в то время как у других развивается гипергастринемия. Обычно, в последнюю группу входят пациенты с атрофическим гастритом и / или гастропарезом [37].

Несмотря на широкий спектр молекулярных мишеней для прокинетиков, в реальную практику пока что внедрены наиболее очевидные средства, контролирующие активность рецепторов нейротрансмиттеров – АХ, дофамина и серотонина.

Роль нейротрансмиттерных систем в регуляции функций ЖКТ иллюстрируется тем фактом, что практически половина всех дофаминовых рецепторов организма человека представлены в тканях органов пищеварительного тракта, а серотониновых рецепторов и того больше – около 90 %.

Дофаминовые рецепторы

Дофамин присутствует в значительных количествах и оказывает несколько негативных эффектов на подвижность ЖКТ, включая уменьшение тонуса нижнего сфинктера пищевода и снижение давления в желудке. Эти эффекты являются результатом подавления высвобождения АХ из мотонейронов кишечного сплетения и опосредованы D₂-дофаминергическими рецепторами. Данный тип рецепторов ассоциирован с g, поэтому их активация вызывает снижение уровня цАМФ в клетке, открытие K⁺-каналов и торможение Ca⁺⁺

тока. В результате, предотвращается полимеризация сократительных белков цитоскелета клетки, необходимых для процесса экзоцитоза – основного способа высвобождения нейромедиатора (АХ) в синаптическое пространство. Антагонисты D₂-рецептора эффективны в качестве прокинетических агентов, кроме того они обладают дополнительным преимуществом – устранением тошноты и рвоты за счет антагонизма с D₂-рецепторами в триггерной зоне дна четвертого желудочка. Примерами таких агентов являются метоклопрамид и домперидон.

Таблица 1.
Эффекты серотонина в ЖКТ
[11, 23]

Место действия	Тип рецептора	Второй посредник	Ответ
Энтерохромафинные клетки	5-HT ₃	I _{Ca, Na}	Выделение серотонина
	5-HT ₄	Gs	Торможение выделения серотонина
Клетки кишечного сплетения пресинаптические мембраны	5-HT ₄	Gs	Выделение ацетилхолина
	5-HT _{1P} ^a 5-HT _{1A}	Gi/o	Ингибирование выделения ацетилхолина
Клетки кишечного сплетения постсинаптические мембраны	5-HT ₃	I _{Ca, Na}	Быстрая деполяризация
	5-HT _{1P}	G _i /o	Медленная деполяризация
Гладкие мышцы кишечника	5-HT _{2A}	G _q /G ₁₁	Сокращение
Гладкие мышцы дна желудка	5-HT _{2B}	G _q /G ₁₁	Сокращение
Гладкие мышцы пищевода	5-HT ₄	G _s	Сокращение

Серотониновые рецепторы

Серотонин высвобождается из энтерохромафинных клеток в ответ на воздействие АХ, стимуляцию симпатической нервной системы, повышение внутрикишечного давления, изменение химического состава внутрипросветного содержимого (хеморецепция с ворсин энтероэндокринных клеток открытого типа, которыми являются энтерохромафинные клетки) и снижение рН. Часть серотонина попадает в кровоток, аккумулируется в тромбоцитах, вызывает различные системные эффекты и метаболизируется в печени. На моторику желудка и кишечника серотонин действует локально – активирует или угнетает – через 6 подтипов его рецепторов (табл. 1).

Стимуляторный эффект серотонина на мышцы ЖКТ реализуется за счет активации:

- 1. холинергических нейронов в продольной и циркулярной мускулатуре кишечника (5-HT₄);
- 2. энтеральных ганглиев (постсинаптические 5-HT₃ и 5-HT_{1P});
- 3. прямого эффекта серотонина на миоциты (5-HT_{2A} кишечник, 5-HT_{2B} дно желудка).

В пищевод человека серотонин через 5-HT₄ рецепторы вызывает сокращение миоцитов (5-HT₃ рецепторы вагальных и других афферентов, а также энтерохромафинных клеток играют принципиальную роль в развитии тошноты. 5-HT₁ рецептор работает преимущественно как пресинаптический ингибиторный ауторецептор (G_{i/o}).

5-HT₃ рецепторы, в отличие от остальных серотониновых рецепторов, относящихся к суперсемейству семь раз пронизывающих мембрану g-белок ассоциированных рецепторов, являются лиганд-активируемыми ионными каналами. Они локализованы преимущественно в периферических ноцицептивных чувствительных нейронах, а также в автономных кишечных сплетениях. Эметическое действие серотонина инициируется активацией данных рецепторов в заднем поле.

5-HT₄ рецепторы (G_s), представленные в ЖКТ, вызывают нейрональное возбуждение и стимулируют перистальтику кишечника.

Серотонин инициирует перистальтический рефлекс, стимулируя сенсорные нейроны в Ауэрбаховом сплетении (через рецепторы 5-HT_{1P} и 5-HT₄), а также внешние вагусные и спинальные сенсорные нейроны (через 5-HT₃ рецепторы). 5-HT-рецепторы также встречаются на других нейронах кишечной

нервной системы, где они могут быть либо стимулирующими (5-HT₃ и 5-HT₄), либо ингибирующими (5-HT_{1A}). Кроме того, серотонин стимулирует высвобождение других нейротрансмиттеров, в зависимости от подтипа рецептора. Так, стимуляция 5-HT₁ дна желудка приводит к активации NOS и высвобождению NO со снижением гладкомышечного тонуса. Стимуляция 5-HT₄ на возбуждающих двигательных нейронах усиливает высвобождение АХ в нервно-мышечном синапсе, и оба рецептора 5-HT₃ и 5-HT₄ облегчают межнейрональную сигнализацию. Серотонин действует как нейротрофический фактор для нейронов кишечных сплетений через рецепторы 5-HT_{2B} и 5-HT₄.

Обратный захват серотонина нейронами кишечных сплетений и эпителием опосредуется тем же транспортером (SERT), что и обратный захват серотонина нейронами в ЦНС. Блокада SERT в кишке лекарственными препаратами, такими как антидепрессанты, объясняет общий побочный эффект подобной терапии – диарею.

Наличие множественных, сложных, а иногда и противодействующих эффектов серотонина на двигательную функцию кишки, зависимость данных эффектов от состояния серотонинергической системы у конкретного пациента, не позволяет получить надежные терапевтические результаты.

Практически единственным облигатным активатором сократительной активности ЖКТ является ацетилхолин. Поэтому, холиномиметики прямого или косвенного действия будут стимулировать моторику кишки. Однако, активация мускариновых рецепторов старыми холиномиметиками, как например бетанехол, или ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ) не является эффективной стратегией лечения гастропареза, поскольку эти агенты усиливают сокращения относительно не согласованным образом, что приводит к незначительной пропульсивной активности [11]. Прокинетические агенты, относящиеся к препаратам, модулирующим активность холинергической системы, улучшают скоординированную подвижность ЖКТ и транзит химуса. Большинство клинически эффективных прокинетических агентов действуют «вверх по течению» передачи сигналов ацетилхолина (АХ) – на рецепторах самого двигательного нейрона или косвенно. Эти агенты усиливают высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера в синапсе, не мешая нормальной физиологической картине

и ритму подвижности пищевой трубки. Таким образом, сохраняется координация активности между сегментами кишечника, необходимая для продвижения его содержимого.

Стимулирующее действие ацетилхолина сдерживают дофамин – в верхнем отделе, серотонин и норадреналин – на всем протяжении. Поэтому, имеется возможность локальной стимуляции моторной активности верхнего отдела ЖКТ путем растормаживания активности АХ через блокаду D_2 -дофаминовых рецепторов. Именно блокаторы дофаминовых рецепторов можно отнести к группе гастрокинетиков. Блок пресинаптических адreno- и серотониновых рецепторов ($5HT_3$) не

будет сконцентрирован в области желудка и ДПК, т.к. у данных рецепторов отсутствует преимущественная локализация в этих отделах, в отличие от D_2 -ДР. Аналогично неселективная активация холинергической системы, например, ингибиторами холинэстеразы, приведет к повышению активности всей пищевой трубки, и, кроме желудка и ДПК, повысит моторику и дистального отдела кишечника. Следовательно, эти препараты не являются гастрокинетиками, и их относят к прокинетикам – лекарственным препаратам, изменяющим пропульсивную активность ЖКТ и нормализующим транзит субстрата (пищевых масс) по нему на разных уровнях с помощью разных механизмов.

Препараты для лечения гастропареза

Терапия гастропареза в настоящее время включает обучение пациентов, изменение питания, а также лечение основной причины и симптомов. Лекарственная терапия основана на применении ингибиторов протонной помпы (ИПП), прокинетиков и антиэметических средств. С фармакологической точки зрения особого внимания заслуживают препараты комплексного действия (прокинетик + антиэметик) и комбинированные (прокинетик + антиэметик + ИПП). Недавний кокрейновский обзор выявил наибольшую эффективность в терапии функциональной диспепсии комбинации ИПП с прокинетиком [30]. На стадии разработки находятся и другие фармакологические препараты, мишенью которых являются ключевые звенья контроля моторно-эвакуаторной функции желудка.

Классификация прокинетиков по механизму действия включает следующие группы:

1. Блокаторы дофаминовых рецепторов (D_2):
 - а. Проникает через ГЭБ – метоклопрамид;
 - б. Периферического действия – домперидон.

Блокаторы дофаминовых рецепторов

Самыми востребованными прокинетиками в клинической практике оказались блокаторы дофаминовых (D_2) рецепторов. Прокинетиками – антагонисты дофаминовых рецепторов, применяются при лечении ГЭРБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в качестве препаратов симптоматической терапии, функциональной диспепсии, ахалазии пищевода, диабетического гастропареза, послеоперационных парезов кишечника, дискинезии желчевыводящих путей

3. Холинергические препараты:
 - а. Агонисты МЗ-ХР – бетанехол;
 - б. Антихолинэстеразные средства – итроприд.
3. Серотонинергические – *мозаприд*.
4. Мотилиды – эритромицин.
5. Агонист холецистокининовых рецепторов типа А – *локсиглумид*.
6. Агонисты грелина – *TZP-102*.
7. Антагонисты опиоидных рецепторов.

Классификация формально делит препараты на группы по основному признаку, однако большинство прокинетиков обладает комплексным действием, которое может как потенцировать терапевтическое действие препарата (активация холинергической передачи – домперидон), так и мешать ему (гиперсаливация, эметическое действие – итроприд) (табл. 2). Насколько велик вклад дополнительных эффектов прокинетиков в терапевтический эффект у разных групп пациентов, не известно.

Рассмотрим краткие характеристики основных прокинетиков.

и метеоризме. Прокинетиками этой группы также применяют при тошноте и рвоте на фоне нарушения диеты, инфекционных заболеваний, раннего токсикоза беременных, болезней почек и печени, инфаркта миокарда, черепно-мозговой травмы, наркоза, лучевой терапии, в качестве профилактики – по показаниям – рвоты перед эндоскопическими и рентгеноконтрастными исследованиями. Антагонисты дофаминовых рецепторов не эффективны при рвоте вестибулярного генеза.

Первого поколения (центральные, проникают через ГЭБ)

Метоклопрамид

Метоклопрамид является производным пара-аминобензойной кислоты и структурно связан с прокаинамидом. Механизм его действия сложен и включает в дополнение к антагонизму D_2 -дофаминового рецептора, агонизм к $5-HT_4$ -рецепторам, антагонизм к $5-HT_3$ -рецепторам – вагальным и центральным, – и возможную сенситизацию мускариновых рецепторов на гладких мышцах. Метоклопрамид является истинным гастрокинетиком,

введение которого приводит к скоординированным сокращениям, главным образом, верхних отделов ЖКТ, где он увеличивает тонус нижнего сфинктера пищевода и стимулирует сокращения антрального отдела желудка и начала тонкого кишечника, нормализует гастродуоденальную координацию. Кроме того, препарат обладает противорвотными свойствами. Метоклопрамид эффективен при идиопатическом и диабетическом гастропарезе [34].

Таблица 2.
Прокинетики, механизмы действия, эффекты.

ХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ										Рецепторы				Эффект	
Прямые (прямое действие)	Косвенные (опосредованное действие)														
	преинаптические					Серотонина 5-НТ ₃		Холецисто- кинина ССК-А		Грелина	Мотилина		Антиэметиче- ский эффект	Активность в проксималь- ной части кишки	Активность в дистальной части кишки
	аХЭ блокада раз- рушения АХ	Д ₂	5-НТ ₄	α ₂ -АР	М ₂ -ХР	антагонист	агонист	антагонист	агонист	антагонист	агонист	агонист			
агонист	антагонист	антагонист	агонист	антагонист	антагонист	антагонист	агонист	антагонист	агонист	агонист	агонист	агонист			
метоклопрамид	***		**					*					**	*	-
домперидон	***			**									**	*	-
мозаприд			**				*						-	**	*
бетанехол	***												-	*	*
акогиамид	***				*								-	*	*
итоприд	***	**											*	*	*
мотилиды									**				-	*	-
локсиглумид									**				-	*	*
TZP-102										**			-	*	*

Побочные эффекты встречаются у 30 % пациентов и являются результатом антидофаминергического действия метоклопрамида на ЦНС. К ним относятся беспокойство, агитация, головокружение, сонливость и гиперпролактинемия с напряжением молочных желез и галактореей. Все пациенты должны быть предупреждены об опасности дистонических реакций, возникающих в течение 48 часов после начала лечения. При постоянном

применении может развиваться паркинсонический синдром, характеризующийся поздней дискинезией. Препарат считается устаревшим из-за большого числа побочных эффектов.

Лекарства с действующим веществом метоклопрамид: Апо-Метоклоп, Метамол, Метоклопрамид-Акри, Метоклопрамид-Промед, Метоклопрамид Гидрохлорид, Метоклопрамид, Перинорм, Реглан, Церуглан, Церукал.

Второго поколения (не проникают через ГЭБ)

Домперидон

Домперидон является производным бензимидазола и представляет собой специфический антагонист дофамина (D_2) с аналогичным метоклопрамиду эффектом на верхние отделы ЖКТ. ГЭБ относительно непроницаем для домперидона, и, следовательно, имеет меньше побочных эффектов, однако оказывает центральное противорвотное действие (триггерная зона рвотного центра не закрыта ГЭБ). Домперидон является прокинетиком второго поколения и не вызывает свойственных метоклопрамиду экстрапирамидных расстройств: спазм лицевой мускулатуры, тризма, ритмической протрузии языка, бульбарного типа речи, спазма экстраокулярных мышц, спастической кривошеи, опистотонуса, мышечного гипертонуса и т.п. Также, в отличие от метоклопрамида, домперидон не является причиной паркинсонизма: гиперкинеза, мышечной ригидности. При приеме домперидона в меньшей степени выражены и реже встречаются такие побочные эффекты, как сонливость, утомляемость, слабость, головные боли, повышенная тревожность, растерянность, шум в ушах. Поэтому домперидон является более предпочтительным прокинетиком, чем метоклопрамид.

Показания к применению – диспепсические симптомы, такие как тошнота, рвота, чувство переполнения в эпигастриальной области, дискомфорт в верхних отделах живота и регургитация желудочного содержимого.

Фармакокинетика домперидона. После приема внутрь натощак домперидон быстро абсорбируется $T_{Cmax} = 30-60$ мин. Биодоступность – около 15 %. Не кумулирует, не индуцирует собственный обмен. $T_{1/2} = 7-9$ часов. Фармакокинетика препарата диктует схему применения с аниметической и прокинетической целью – внутрь 10 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза 30 мг.

Побочные эффекты у домперидона редкие и очень редкие. Со стороны ЖКТ – преходящие спазмы кишечника – 0,1–0,01 %, диарея – <0,01 %, ЦНС – экстрапирамидные расстройства < 0,01 %, ССС – желудочковая аритмия, удлинение QT < 0,01 %, кожа, придатки – сыпь, зуд – < 0,01 %; прочие – гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, аменорея – 0,1–0,01 %, аллергические реакции, крапивница – < 0,01 %.

Лишь в исследовании, где домперидон вводили внутривенно, были выявлены аритмии и увеличение случаев внезапной сосудистой смерти, что не касается других лекарственных форм домперидона – капсул или таблеток. Тем не менее, внесены изменения в инструкции всех

домперидон-содержащих препаратов. В частности, отмечено, что применение препарата может привести к увеличению риска желудочковой аритмии и внезапной коронарной смерти (в особенности у пациентов старше 60 лет или при применении разовой дозы более 30 мг, а также у пациентов, одновременно принимающих препараты, увеличивающие продолжительность интервала QT, или ингибиторы CYP3A4). Противопоказано применение домперидона, как и других препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов с заболеваниями сердца, такими как ХСН, у которых отмечается удлинение интервалов сердечной проводимости, особенно интервала QT, у пациентов с электролитными нарушениями (гипо- и гиперкалиемия, гипомagnesия). Следует отметить, что в инструкции указано, что величина данного риска не известна, т.е. не представляется возможным его классифицировать по рекомендации ВОЗ даже в очень редкие – < 0,01 %, включая единичные случаи.

Систематический обзор литературы по расследованию опасений в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти от домперидона выявил три публикации низкого уровня доказательности, в которых показано статистически значимое повышение вероятности внезапной сердечной смерти при использовании домперидона. Зависимость доза-реакция была описана только в одном из этих исследований. Авторы подчеркивают наличие нескольких вмешивающихся дополнительных факторов в сочетании с домперидоном на развитие внезапной сердечной смерти, а также взаимосвязь между употреблением домперидона и внезапной сердечной смертью только в дозах более 30 мг в сутки [18, 45].

В 2013 г. было проведено специальное клиническое исследование по оценке безопасности домперидона с акцентом на возможной индукции препаратом нарушений сердечной проводимости [8]. Результаты исследования показали, что клинически значимого увеличения QT не наблюдалось при разовой дозе 10 мг домперидона, как и при дозе в 10 мг четыре раза в день, включая максимальные дозы по 20 мг четыре раза в сутки.

Тем не менее в марте 2013 г. после обращения Федерального агентства по лекарственным средствам и медицинской продукции Бельгии в Европейский комитет по оценке фармакологического риска (PRAC) началось рассмотрение безопасности домперидона по отношению к риску внезапной сердечной смерти. Рекомендации PRAC были отправлены в координационную группу по взаимному

признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека (CMDh), которая приняла окончательное решение. CMDh, орган, представляющий государства – члены Европейского Союза (ЕС), несет ответственность за обеспечение согласованных стандартов безопасности лекарственных средств, разрешенных к применению в странах ЕС. Суть основных рекомендаций CMDh заключается в следующем: домперидон-содержащие препараты должны оставаться доступными и могут продолжаться использоваться в странах ЕС для лечения тошноты и рвоты, но рекомендуемая доза должна быть снижена до 10 мг три раза в день внутрь (суточная – 30 мг) для взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более.

Ретроспективное популяционное исследование по оценке риска серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) в виде желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти на популяции выбора: 1608 таких реакций и 6428 контрольных случаев [7]. Авторы представили данные, которые показывают минимальную степень риска СНЯ домперидона по отношению к лечению без домперидона со стремлением этого риска к нулевому значению при использовании многофакторной логистической модели, что доказывает в большей степени влияние

не домперидона, а неизвестных факторов на риск внезапной сердечной смерти и желудочковые аритмии у пациентов.

Шансы рисков серьезных неблагоприятных сердечных событий у некоторых лекарственных препаратов по отношению к домперидону (домперидон – OR = 1,6 (95 % CI = 1,4–1,8), метоклопрамид – 2,6 (2,2–3,1) феноксиметилпенициллин – 2,6 (2,3–2,9), цефтриаксон – 5,2 (2,1–13,1), эритромицин 2,6 (1,9–3,40)). Результаты показывают, что риск серьезных сердечных реакций у метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона – в 3 раза выше [31].

В ответ на рекомендации CMDh были проведены еще несколько исследований, в которых продемонстрирован низкий риск домперидона в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций в сочетании с хорошей клинической эффективностью [25, 36].

Лекарства с действующим веществом домперидон: Дамелиум, Домет, Домперидон, Домперидон Гексал, Домперидон-Тева, Домридон, Домстал, Мотилак, Мотилиум, Мотилиум Экспресс, Мотинорм, Мотониум, Пассажижкс, Мотижект, ОМЕЗ Д, ОМЕЗ ДСР.

Смешанные

Фенотиазины

Прохлорперазин* является сильным нейролептиком с противорвотными свойствами в 10–20 раз большими, чем у аминазина (хлорпромазин). Этот фенотиазин часто используется для лечения тошноты у пациентов с гастропарезами. Побочные эффекты включают сонливость, сухость во рту, запор, сыпь на коже и позднюю паркинсоноподобную дискинезию (реже, чем у хлорпромазина).

Другие нейролептики (антагонисты D_2 -рецептора) с эффектом прокинетики – сульпирид

(атипичный нейролептик) и левосульпирид – левовращающий энантиомер сульпирида. Препараты оказывают прокинетику на органы пищеварительной системы, поэтому при рассмотрении гастроэнтерологических проблем их относят к прокинетику, обладающим противорвотным эффектом, активирующим проксимальные отделы кишечника [6,35]. Нейролептики влияют на уровень регулирующих моторику пептидов (грелина) [14].

Холинергические средства

Холиномиметики прямого действия – агонисты M_3 -ХР

Бетанехол*, Ацеклидин* – не получили широкого клинического применения в РФ в качестве прокинетики. Это связано, по-видимому, с отсутствием

селективного эффекта на мускулатуру желудка и побочными эффектами.

Холиномиметики косвенного действия

Холиномиметики косвенного действия включают препараты, тормозящие активность ферментов метаболизма ацетилхолина (антихолинэстеразные средства), а также лекарственные средства, стимулирующие выброс ацетилхолина из пресинаптических окончаний. Последние теоретически могут включать соединения, отменяющие принцип отрицательной обратной связи, представленный в синапсе

следующими рецепторами на пресинаптической мембране – M_2 -ХР (акотиамид), α_2 -АР (домперидон), D_2 (метоклопрамид, домперидон), 5-НТ_{1р} (табл. 2), либо агонисты рецепторов, опосредующих принцип положительной обратной связи – 5-НТ₄ (цизаприд, тегасерод, прукалоприд), β_2 -АР. Приведенные препараты рассмотрены в соответствующих группах (дофаминергические, серотонинергические).

Антихолинэстеразные средства

Обратимые ингибиторы холинэстеразы – дистигмина бромид, галантамин, неостигмина моносульфат, пиридостигмина бромид – в числе показаний к применению имеют атонию мускулатуры желудочно-кишечного тракта.

Итоприд – прокинетик с комбинированным механизмом действия, является одновременно блокаторм ацетилхолинэстеразы и антагонистом дофаминовых рецепторов. За счет блокады D_2 -рецепторов на пресинаптической мембране в синапсах

кишечных сплетений, он способствует выделению АХ в синаптическую щель, а в триггерной зоне рвотного рефлекса осуществляет антиэметическое действие.

Итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, однако его активность не ограничивается верхним отделом ЖКТ, а распространяется и на дистальные отделы. Кроме того, системное потенцирование эффекта АХ сопровождается проявлением нежелательных явлений.

Фармакокинетика итоприда – быстро и хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность 60 %, TC_{max} 0,5–0,75 ч после приема 50 мг препарата. При повторном приеме по 50–200 мг три раза в сутки в течение семи дней фармакокинетика имеет линейный характер, кумуляция минимальная. Схема применения – 50 мг внутрь три раза в день.

Показания к применению – для лечения желудочно-кишечных симптомов, связанных с замедленной моторикой желудка и функциональной неязвенной диспепсией (хроническим гастритом), таких как: вздутие живота, быстрое насыщение, чувство переполнения в желудке после приема пищи, боль или дискомфорт в эпигастральной области, анорексия, изжога, тошнота и рвота.

Побочные эффекты итоприда следующие (частота не уточнена): органы кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения; аллергические реакции – гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилактический шок; эндокринная система – гинекомастия, гиперпролактинемия; ЖКТ – повышенное слюноотделение, тошнота, диарея, запор, боль в животе, желтуха; ЦНС – головная боль, головокружение, тремор; лабораторные показатели – повышение АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубина.

В инструкции по медицинскому применению в разделе «особые указания» сказано, что итоприд усиливает действие ацетилхолина и может вызвать холинэргические побочные реакции – без подробностей. Какие холинэргические реакции могут возникнуть при применении антихолинэстеразных препаратов – брадикардия, гипотензия,

гиперсекреция, бронхоспазм (или SLUDGE-M – S – саливация/гипергидроз, L – слезотечение, U – недержание мочи, D – недержание кала, G – ЖКТ-гипермобильность, E – тошнота/рвота, M – миоз). На первом месте стоит брадикардия, так как хорошо известно влияние вагуса на проводящую систему сердца – снижение проводимости (удлинение интервалов сердечной проводимости) и ЧСС. Собственно, отдельные эффекты приведены в списке побочных реакций. Поэтому, не удивительно, что назначать препарат следует с осторожностью из-за возможного развития холинэргических побочных реакций у категорий пациентов, для которых их проявление может усугубить течение основного заболевания. К категории риска относятся все пациенты, получающие антихолинэргическую терапию. В первую очередь это больные с бронхиальной астмой и другими бронхообструктивными заболеваниями, получающие ингаляционные М-холиноблокаторы (ипратропий, тиотропий). Кроме того, это пациенты со спастическими заболеваниями (синдромом гиперактивного мочевого пузыря, болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, почечная колика, желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, альгодисменорея, недержание мочи, обусловленное нестабильностью функции мочевого пузыря нейрогенного характера (гиперрефлексия детрузора, например, при рассеянном склерозе или расщеплении позвоночника – spina bifida) либо идиопатической природы и т.д.

Противоречивость эффектов итоприда: за счет АХЭ действия – тошнота, за счет блокады D_2 -дофаминовых рецепторов – антиэметическое действие, по-видимому, диктует необходимость использования достаточно большой суточной дозы препарата.

Итоприд следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста в связи с частым снижением функции печени и почек, наличием сопутствующих заболеваний или другого лечения.

Лекарства с действующим веществом итоприда гидрохлорид: Ганатон, Итомед, Итопра.

Акотиамида

К перспективному, но не имеющему пока регистрацию в РФ, США и Евросоюзе прокинетиком является антагонист мускариновых M_1 - и M_2 -рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы акотиамида [16]. В спектре фармакологической активности этого препарата появляется анти- M_1 -активность

(аналогично пирензепину), которая обеспечивает дополнительный антисекреторный эффект (блок M_1 -ХР на энтерохромаффиноподобных клетках, торможение выделения гистамина, снижение продукции париетальными клетками соляной кислоты).

Серотонинергические средства

Так как $5HT_3$ -рецепторы участвуют в формировании висцеральной чувствительности и рвотного рефлекса, $5HT_1$ -рецептор необходим для аккомодации желудка, а $5HT_4$ -рецепторы задействованы в стимуляции моторики (перистальтики) кишки, то при гастропарезе полезно будет тормозить $5HT_3$ - (сетроны), и стимулировать $5HT_1$ - (буспирон) и $5HT_4$ -рецепторы (цизаприд, мозаприд, тегасерод).

Доступность серотонинергических прокинетических препаратов в последние годы была ограничена из-за серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Считавшийся ранее перспективным цизаприд с 2000 года доступен только по ограниченным протоколам. Тегасерод не применяется с 2007 года, а пруклоприд одобрен в Европе для симптоматического лечения хронических запоров у женщин, у которых слабые не обеспечивают адекватного эффекта.

Агонисты 5-HT₁-рецепторов

Буспирон, суматриптан и тандоспирон улучшают аккомодацию желудка после приема пищи, облегчают симптомы гастропареза. Буспирон в экспериментальном исследовании [39] и тандоспирон

[19] в многоцентровом клиническом исследовании продемонстрировали диссоциацию анксиолитического эффекта и улучшения симптомов функциональной диспепсии.

Агонисты 5-HT₄ рецепторов

Цизаприд представляет собой замещенный пиперидинилбензамид, который, по-видимому, стимулирует рецепторы 5-HT₄ и обладает слабыми антагонистическими свойствами к 5-HT₃. Цизаприд был широко используемым прокинетиическим агентом, особенно при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастропарезах. Тем не менее, он больше не доступен в США и в РФ в силу его способности вызывать серьезные и иногда смертельные сердечные аритмии, включая желудочковые тахикардии, фибрилляцию желудочков и пароксизмальную желудочковую тахикардию типа пирует. Эти аритмии возникают в результате удлинения интервала QT при взаимодействии

с порообразующими субъединицами канала HERGK⁺. Эффект дозозависим, поэтому чаще всего возникают желудочковые аритмии, когда цизаприд сочетается с препаратами, которые ингибируют CYP3A4. В настоящее время цизаприд доступен только в исследовательских программах с ограниченным доступом для пациентов с ГЭРБ, гастропарезом, псевдообструкцией и т.д.

В ряде стран СНГ зарегистрирован близкий по механизму действия к цизаприду мозаприд. В отличие от цизаприда, мозаприд оказывает незначительное влияние на активность калиевых каналов, и, поэтому, имеет меньший риск в отношении нарушений сердечного ритма.

Прукалоприд

Используется для лечения женщин с синдромом раздраженной толстой кишки, сопровождаемым запорами. При тестировании препарат стимулировал моторику кишечника у здоровых добровольцев; существуют доказательства как прокинетиической

активности прукалоприда в отношении желудка [9], так и против таковой [31]. В настоящее время нет убедительных доказательств в пользу его использования при гастропарезах.

Антагонисты рецепторов серотонина 5-HT₃

Тошнота и рвота являются наиболее тяжелыми симптомами гастропареза, и при лечении противорвотные средства могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с прокинетикиками. В клинических испытаниях получено мало доказательств, подтверждающих преимущества использования конкретных противорвотных режимов при гастропарезах. Подобно прокинетикикам,

выбор противорвотного средства является эмпирическим, и общепринятой практикой является назначение первоначально фенотиазина (*прохлорперазин*, трифлуоперазин) или антигистаминных препаратов (*циклizin*, дифенгидрамин). Если оба эти класса противорвотных средств неэффективны, могут быть назначены антагонисты 5-HT₃ рецепторов (ондансетрон, гранисетрон).

Сетроны

Антагонисты рецепторов серотонина (5-HT₃) являются эффективными для лечения тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией и лучевой терапией. Считается, что этот класс лекарств действует на триггерную зону хеморецептора, а также афферентные

блуждающие нервы. Несмотря на то, что ондансетрон и гранисетрон являются дорогостоящими, и нет подтверждения пользы их использования при гастропарезах, сетроны применяют, когда все другие препараты не смогли обеспечить облегчения симптомов.

Комбинированные (смешанные)

Цинитаприд

Агонист 5-HT₁ и 5-HT₄, а также антагонист 5-HT₂ рецепторов цинитаприд, имеющий регистрацию в Испании, но не в РФ и США.

Агонисты мотилиновых рецепторов

Мотилин, пептидный гормон, содержащий 22 остатка аминокислот, секретируется специализированными клетками слизистой оболочки желудка и проксимальной части тонкой кишки, является сильным сократительным агентом верхнего

отдела ЖКТ. Рецепторы мотилина обнаруживаются в клетках гладкой мускулатуры пищеварительного тракта и нейронах кишечных сплетений. Мотилин отвечает за индукцию активности третьей фазы миграции моторного комплекса.

Макролидные антибиотики, эритромицин

Эритромицин и другие макролидные антибиотики и азалиды – в разной степени, олеандомицин, азитромицин и кларитромицин, – стимулируют рецепторы мотилина. В дополнение к своим мотилюно-подобным эффектам, которые наиболее

выражены при высоких дозах (250–500 мг), эритромицин в низких дозах (40–80 мг) облегчает холинергическую передачу, механизм этого эффекта не уточнен. Он оказывает множественное воздействие на подвижность верхнего отдела ЖКТ,

повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и стимулирует моторику желудка и тонкой кишки. Эффект уменьшается со временем (тахифилаксия) [10], что вызвано уменьшением плотности рецепторов мотилина. На моторику пищевода он практически не влияет и, поэтому, не применяется при лечении ГЭРБ [4]. На подвижность толстой кишки он также не влияет. При дозах выше 3 мг / кг он может вызвать спастический тип сокращения в тонкой кишке, ухудшение транспорта и рвоте. Наилучшее применение эритромицина в качестве прокинетики достигнуто для пациентов с диабетическим гастропарезом, у которых он улучшает опорожнение желудка в краткосрочной перспективе. Эритромицин-стимулированные желудочные сокращения могут быть интенсивными и приводить к выбросу относительно непереваренной пищи в тонкую кишку. Этот потенциальный недостаток может быть использован в клинической практике для очистки желудка от неусвояемого остатка. Наиболее распространенными побочными эффектами эритромицина являются кожная сыпь,

тошнота, судороги и боли в животе. Существует озабоченность по поводу осложнений длительного лечения, особенно тахикардий. Быстрое развитие толерантности к эритромицину и возможность индукции резистентности у патогенной флоры ограничило использование этого препарата в качестве прокинетики.

Стандартная доза эритромицина для стимуляции желудка составляет 3 мг / кг внутривенно или 200–250 мг внутрь каждые 8 ч. Для стимуляции тонкого кишечника рекомендована меньшая доза (например, 40 мг внутривенно), поскольку более высокие дозы могут замедлять подвижность этого органа.

Разработаны несколько неантибиотических синтетических аналогов эритромицина и пептидных аналогов мотилина; ряд этих препаратов был разработан специально для лечения диабетического гастропареза. В настоящее время митеминал (GM-611) рассматривается как наиболее перспективный макролидный неантибиотик для лечения гастропареза [43].

Антигистаминные препараты

Циклизин – производное пиперазина, антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов с атропиноподобной активностью. Используется для лечения тошноты и рвоты, ассоциированных с болезнями движения. Аналогично, дифенгидрамин (димедрол 25 мг внутрь два раза в день) используют

при тошноте и рвоте на фоне гастропареза и кишечной псевдообструкции. Побочные эффекты включают сонливость, сухость во рту, помутнение зрения, затруднение мочеиспускания, запор, сердцебиение, головокружение, бессонницу и тремор.

Октреотид

Октреотид (50 мкг подкожно на ночь) – аналог соматостатина, индуцирует двигательную активность тонкого кишечника, которая имитирует третью фазу мигрирующего моторного комплекса. Он замедляет опорожнение желудка, уменьшает подвижность желудка в постпрандиальном

периоде и препятствует транзиту в тонкий кишечник. Полезен при лечении демпинг-синдрома, связанного с ускоренным транзитом. Необходимо сочетать его с пероральным прокинетиком, чтобы «нормализовать» скорость опорожнения желудка.

Проблемы фармакотерапии гастропареза

Фармакотерапия гастропареза является ступенчатой, инкрементальной и долгосрочной. Наиболее часто используемые с этой целью лекарства обладают прокинетики и противорвотной активностью. На текущий момент существует мало адекватных исследований эффективности лекарственных средств у пациентов с гастропарезами, и ни в одном из них не пытались разделить различные подтипы причин заболевания (миотропные, нейротропные, дисритмические и смешанные). Следовательно, выбор лекарств остается эмпирическим. Целью терапии является повышение эффективности моторики желудка и снятие симптомов гастропареза, включая тошноту, вздутие живота, рвоту и боль.

Хотя прокинетики потенциально высокоактивны, лечение гастропареза с их помощью часто вызывает разочарование, особенно при более тяжелой форме гастропареза. Это, вероятно, отражает неспособность лекарственного средства выборочно действовать на отдельные параметры мышц, нервов и ритмов, которые в одиночку или в сочетании нарушают моторику желудка. К сожалению, изменение симптомов при назначении прокинетики препаратов плохо коррелирует с их эффектом на опорожнение желудка [21]. Кроме того, существует мощный эффект плацебо.

Фиксированные комбинации для лечения гастропареза

В последнем Кокрейновском обзоре комбинация ИПП и прокинетики продемонстрировала самую высокую эффективность в терапии функциональной диспепсии (без деления на подтипы) [30]. В этом свете, внимания заслуживают фиксированные комбинации лекарственных средств, которые имеют доказанное преимущество перед простой

комбинацией нескольких препаратов. Во-первых, комбинирование у фиксированных комбинаций выше. Во-вторых, при подготовке к регистрации обязательным требованием к комбинированным препаратам является обязательное исследование и подбор доз и лекарственных форм, исключающих отрицательное взаимодействие компонентов

Таблица 3.
Некоторые параметры
прокинетиков домперидона
и итоприда

Признак	Домперидон	Итоприд
Аптечный статус	Во многих странах безрецептурный препарат	Во всех странах рецептурный препарат
Количество стран где используется препарат	Практически повсеместно	Япония, РФ, несколько стран Европы
Количество проведенных исследований на примере диспепсии	507 (Кокрейновский метаанализ)	12 (Кокрейновский метаанализ)
Метаболизм	Хорошо изученный р450 CYP3a4 CYP2c19	Флавиновая монооксигеназа третьего типа мало изучена
Регистрация FDA	Есть (по профилю гастроэнтерология Rx)	Нет
Опыт применения	С 70-х годов (в РФ с 90-го года)	С 1995-х (в РФ с 2007-го года)

между собой. Так, например, антисекреторные средства могут снижать биодоступность прокинетика при применении их порознь, и нет такого эффекта в комбинированном препарате, состоящем из ИПП и прокинетика – ОМЕЗ ДСР. В качестве ингибитора протонного насоса в ОМЕЗе ДСР использован омепразол – «класс –препарат» этой группы, имеющий самую обширную доказательную базу эффективности и безопасности. Прокинетиком в данной комбинации выбран домперидон. Обсудим основания данного выбора.

На Российском рынке присутствует несколько прокинетиков. Незарегистрированные сегодня в РФ прокинетика либо запрещены, – как, например, произведенные в США, – либо не обладают преимуществами перед разрешенными [1]. Для Российского пациента интерес представляют только два типа

прокинетиков: с действующим веществом домперидон и с действующим веществом итоприд.

Сравнительная характеристика домперидона и итоприда приведена в табл. 3.

Очевидно, что важнейшей характеристикой лекарственного средства является опыт его применения в клинической практике. При длительном и широком использовании появляется возможность оценить реальный профиль безопасности препаратов, особенности применения у разных категорий лиц, разработать схемы и алгоритмы ведения пациентов с комплексом заболеваний в условиях полипрагмазии. Домперидон имеет значительно более длительную историю использования в клинической практике, более широкую доказательную базу и подробно изученные ключевые аспекты его успешного применения.

ОМЕЗ ДСР

Каждая капсула содержит: омепразол 20 мг (в составе гранул с кишечнорастворимым покрытием),

домперидон 30 мг (в составе гранул с пролонгированным высвобождением).

Показания к применению

- диспепсия, сопровождающаяся замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом (чувство переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота; отрыжка, метеоризм; тошнота, рвота; изжога с забросом или без заброса желудочного содержимого в полость рта);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- тошнота, рвота, изжога, связанные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе, после проведения эрадикационной терапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и бензимидазолам;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы;
- одновременный прием эрлотиниба, позаконазола, нелфинавира, атазанавира, пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других ингибиторов CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин;
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая непроходимость или перфорация, т.е. когда стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта может быть опасной;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст – до 18 лет.

С осторожностью следует назначать препарат при наличии язвы желудка, или подозрении на нее, предшествующем хирургическом вмешательстве на желудочно-кишечном тракте; при наличии «тревожных» симптомов, таких как значительное спонтанное снижение массы тела, повторная рвота, рвота с примесью крови, изменение цвета кала (дегтеобразный стул – мелена), нарушение глотания; при появлении новых симптомов или изменении уже имеющихся со стороны желудочно-кишечного тракта; при наличии выраженных электролитных нарушений или заболеваний сердца, таких как сердечная недостаточность; при остеопорозе; при почечной недостаточности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение ОМЕЗ ДСР при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

ОМЕЗ ДСР принимается внутрь натощак, за 20–30 минут до еды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), запивая небольшим количеством воды. ОМЕЗ ДСР принимают по одной капсуле один раз в сутки утром. Максимальная суточная доза – одна капсула ОМЕЗ ДСР, что соответствует 20 мг омепразола и 30 мг домперидона. Суточная доза домперидона модифицированного высвобождения в лекарственном средстве ОМЕЗ ДСР составляет 30 мг. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном высвобождении соответствует дозе 10 мг три раза в день и находится в пределах рекомендуемых доз CMDh.

Применение при нарушениях функции печени. При легких нарушениях функции печени коррекции режима дозирования не требуется.

Применение при нарушениях функции почек. Коррекция разовой дозы не требуется.

Применение у пожилых людей. Коррекция режима дозирования не требуется.

Комбинация омепразола и домперидона модифицированного высвобождения в единой лекарственной форме ОМЕЗ ДСР (омепразол 20 мг + домперидон модифицированного высвобождения 30 мг) решила сразу несколько проблем. Переход применения прокинетики с трех раз в день на однократный прием, за счет включения в общую капсулу гранул домперидона с постепенным высвобождением, повысил комплаентность, эффективность и безопасность терапии. Приверженность пациента к исполнению назначений врача (комплаенс) прямо связан с кратностью приема лекарств в сутки и максимален при однократном приеме. Эффективность зависит от времени нахождения концентрации домперидона в крови больного в пределах терапевтического диапазона и составляет у данной

лекарственной формы примерно 12 часов. Безопасность определяется тем, что отсутствуют пиковые значения концентраций домперидона, кратковременно выходящие за пределы терапевтического диапазона, неизбежные при использовании обычных лекарственных форм и, как следствие, вероятность развития нежелательных дозозависимых явлений минимизируется. Действительно, концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения ОМЕЗ ДСР не выходит за пределы однократной дозы 10 мг, что позволяет назначать препарат как короткими, так и длительными курсами. Проблему возможного отрицательного взаимодействия антисекреторного препарата с прокинетиком решили с помощью применения омепразола в форме MUPs (пеллеты омепразола одинакового размера, покрытые кишечнорастворимой оболочкой). В предложенной комбинации домперидон достигает максимальных концентраций в крови через 30–60 мин, т.е. в то время, когда омепразол только начинает всасываться в кишечнике (≈ 30 мин).

В препарате ОМЕЗ ДСР омепразол и домперидон потенцируют активность друг друга. Так, омепразол, снижая кислотность содержимого желудка, и, как следствие, ДПК, устраняет один из важнейших провокаторов энтерогастрального рефлюкса. Итак, домперидон нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антропоуденальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект; омепразол – уменьшает активность кислотной составляющей желудочного содержимого, потенцирует эффект прокинетики. Учитывая механизм действия ОМЕЗ ДСР, препарат может использоваться и для устранения горечи во рту, которая наблюдается у ряда пациентов после холецистэктомии [3].

Результаты клинических исследований ОМЕЗ ДСР

В 2013 году в Беларуси проведено клиническое исследование (зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований (clinicaltrial.gov) – NCT02140073) рационального применения омепразола в комбинации с домперидоном модифицированного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести, для того, чтобы определить эффективность и переносимость омепразола в сочетании с домперидоном при лечении ГЭРБ для последующей рациональной фармакотерапии ГЭРБ [5].

По дизайну исследование является рандомизированным, открытым, сравнительным, параллельным, с отслеживанием эффектов. Схема терапии: две капсулы (ОМЕЗ ДСР или ОМЕЗ) внутрь один раз в сутки за 30 минут до завтрака 56 дней.

Используя известную градацию критериев оценки NNT (1,0 – идеальный препарат; $>1,0 < 2,5$ – очень хороший (по эффективности) препарат; $> 2,5 < 10$ – хороший (по эффективности) препарат), ОМЕЗ ДСР можно оценить следующим образом: по полному купированию симптомов рефлюкса (NNT = 2,5) как

очень хороший препарат, по ликвидации эзофагита как хороший препарат (NNT = 3,7).

Всего было зарегистрировано пять случаев неблагоприятных явлений (НЯ) у 60 пациентов, прошедших курс лечения. Все относятся к НЯ легкой степени: галакторея – один случай, ощущение набухания молочных желез – один случай, головная боль – три случая. Все НЯ не нуждались в дополнительном лечении или его прекращении и купировались самостоятельно. Частота НЯ – 8,3 % (ДИ 95 % = 2,8–18,0). В группе 1 (ОМЕЗ ДСР) было зарегистрировано два случая НЯ, что составляет 6,7 % (ДИ 95 % = 0,8–22,1), в группе 2 – три случая, т.е. 10 % (ДИ 95 % = 2,1–26,5).

Лечение препаратом ОМЕЗ ДСР на протяжении восьми недель не оказывало воздействия на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, сердечных аритмий зарегистрировано не было. В группе ОМЕЗ ДСР хорошая и очень хорошая переносимость лечения составила 25 и пять случаев (всего 30, или 100 %), в группе ОМЕЗ – 19 и 10 случаев (всего 29, или 96,7 %), достоверного отличия нет. Все добровольцы завершили исследование,

исключений из исследования не было. Авторы делают следующее заключение:

- лекарственное средство ОМЕЗ ДСР является рациональным для лечения ГЭРБ по составу действующих веществ, что предопределяется наличием у пациентов с ГЭРБ частого ощущения тошноты (более 80 % лиц), при этом тошнота 2–3 дня в неделю и более отмечена более чем в 60 % случаев;
- лекарственное средство ОМЕЗ ДСР более эффективно, по сравнению с омепразолом, при 8-недельной длительности лечения: NNT по полному купированию симптомов рефлеса 2,5, ликвидации эзофагита – 3,7;
- лекарственное средство ОМЕЗ ДСР хорошо переносится (очень хорошая и хорошая переносимость в 100 %) и является безопасным (частота неблагоприятных реакций легкой степени составляет 6,7 %, ДИ 95 % = 0,8–22,1).

Результаты изучения отдаленных нежелательных явлений, регистрируемых в течение одного месяца после окончания лечения у пациентов обеих групп, свидетельствовали о хорошем профиле безопасности обеих схем лечения [27]. При использовании препарата ОМЕЗ ДСР степень риска может

быть определена как минимальная и не превышает степень риска при проведении лечения по утвержденным МЗ РБ протоколам для ГЭРБ и диспепсии, в частности при использовании метоклопрамида. Отрицательные последствия лечения препаратом ОМЕЗ ДСР не превышают опасность самих заболеланий.

5-летний опыт применения препарата ОМЕЗ ДСР в клинической практике Республики Беларусь позволил с другой позиции оценить его безопасность. На официальный запрос о наличии нежелательных реакций на препарат ОМЕЗ ДСР, в письме заместителя директора Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ С.И. Марченко (от 16.03.2017 N 11–14/2764) сообщается об отсутствии сведений со стороны специалистов государственных учреждений здравоохранения Республики Беларусь о выявленных нежелательных реакциях на препарат за весь период применения (с 01.01.2012 по 01.03.2017).

Таким образом, на примере нового комбинированного препарата ОМЕЗ ДСР мы знакомимся с инновационной системой доставки оптимальной комбинации лекарственных средств для обеспечения эффективности и безопасности терапии симптомов гастропареа.

Заключение

Анализ литературы, посвященной патофизиологическим и клиническим аспектам гастропареа, показывает, что вопросы терапии данной патологии пока еще далеки от своего окончательного решения. Очевидно, что лечение должно быть сосредоточено на обучении пациентов, культуре питания, контроле уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и применении прокинетиков, противорвотных и антисекреторных средств, используемых либо отдельно, либо в сочетании. Внедрение фиксированных

комбинаций антисекреторных препаратов с прокинетиками позволяет подобрать оптимальную по эффективности и безопасности композицию средств и успешно использовать ее в клинической практике. Необходимо продолжение интенсивных научных исследований патофизиологических и клинических аспектов данной проблемы, что позволит в ближайшем будущем лучше понять причины и механизмы возникновения этой частой патологии и откроет новые возможности его успешного лечения.

Литература

1. Алексеева Е. В., Фоминых В. П., Тропская Н. С., Попова Т. С. Применение прокинетика домперидона у больных в раннем послеоперационном периоде // Хирургия. – № 3. – С. 62–69. – 2010
2. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
3. Лапина Т. Л., Буеверов А. О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога // Клинические перспективы гастроэнтерологии, 2013, № 3
4. Маев И. В., Самсонов А. А., Одинцова А. Н., Белявцева Е. В., Задорова М. Г. Перспективы применения нового прокинетика с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Фарматека. – 2009. – № 2. – с. 34–39.
5. Мараховский К. Ю., Василевская С. А., Карасева Г. А., Уласевич Д. Н., Мараховский Ю. X. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом. ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО, No 2 (42), 2015 г. 7–16 / www.lech-delo.by
6. Саблин О. А. Возможности энтерокинетической терапии нарушений моторики кишечника при запоре // Фарматека. 2013. № 2. <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/680>
7. Evaluating the risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death among users of domperidone. CR016396 Executive Summary.
8. A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, single- and multiple-dose, 4-way crossover study to evaluate the effects of domperidone on cardiac repolarization in healthy subjects. EudraCT number: 2012–001567–70, NCT No.: NCT01643889 // Clin. Reg. No.: CR100893, Principal Investigator: Katrien Lemmens, MD.
9. Degen L, Matzinger D, Merz M, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1745–51
10. Frazee LA, Mauro LS. Erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. Am J Ther 1994; 1: 287–95.
11. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition

12. Hunt JN. Mechanisms and disorders of gastric emptying. *Annu rev med* 1983; 34: 219–29.
13. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar M, Fox JG, Kuipers EJ, Malfertheiner P, McCallum K, Pritchard D, Rugge M, Sonnenberg A, Sugano K, et al. The stomach in health and disease. *Gut* 2015;64:1650–1668 Doi: 10.1136/gutjnl-2014-307595
14. Jin H., Meyer J. M., Mudaliar S., and Jeste D. V., Impact of Atypical Antipsychotic Therapy on Leptin, Ghrelin, and Adiponectin. *Schizophr Res.* 2008 Mar; 100(1–3): 70–85.
15. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8:21–34
16. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:540–5, e250–1.
17. Lacy BE, Weiser K. Gastric motility, gastroparesis, and gastric stimulation. *Surg clin NORTH AM* 2005; 85: 967–vii.
18. Marakhouski KY, Karaseva GA, Ulasivich DN and Marakhouski Y Kh. Omeprazole-Domperidone Fixed Dose Combination vs Omeprazole Monotherapy: A Phase 4, Open-Label, Comparative, Parallel Randomized Controlled Study in Mild to Moderate Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2017 V. 10: 1–8
19. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, et al. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2779–87.
20. Mizumoto A, Mochiki E, Suzuki H, Tanaka T, Itoh Z. Neuronal control of motility changes in the canine lower esophageal sphincter and stomach in response to meal ingestion. *J smooth muscle res* 1997; 33: 211–22.
21. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1215–27
22. Mohammad MK, Pepper DJ, Kedar A, Bhaijee F, Familoni B, Rashed H, Cutts T, Abell TL. Measures of Autonomic Dysfunction in Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Gastroenterology Res.* 2016 Oct;9(4–5):65–69.
23. Nemecek A, Prevost MS, Menny A, Corringier PJ. Emerging Molecular Mechanisms of Signal Transduction in Pentameric Ligand-Gated Ion Channels. *Neuron.* 2016 May 4;90(3):452–70. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.032.
24. Nutrition and metabolism / edited on behalf of the Nutrition Society by Susan A Lanham-New, Ian Macdonald, Helen Roche. – 2nd ed. 2011
25. Ortiz A., Cooper Ch. J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., and McCallum RW., Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci* 2015;349(5): 421–424
26. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Nguyen L, Snape WJ, Abell TL, McCallum RW, Sarosiek I, Pasricha PJ, Clarke J, Miriel L, Tonascia J, Hamilton F; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Early satiety and postprandial fullness in gastroparesis correlate with gastroparesis severity, gastric emptying, and water load testing. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr;29(4). doi: 10.1111/nmo.12981. Epub 2016 Oct 25
27. Patrick A., Epstein O. Gastroparesis. *Aliment pharmacol ther.* 2008;27(9):724–740
28. Patterson M, Bloom SR, Gardiner JV. Ghrelin and appetite control in humans-potential application in the treatment of obesity. *Peptides* 2011;32:2290–4.
29. Phillips L. K., Deane A. M., Jones KL., Rayner Ch.K. and Horowitz M. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 112–128 (2015)
30. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 8;3: CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub2. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia.
31. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463–8.
32. Preciosa M. et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system / PLoS ONE. 2013; 8 (8): e72148.
33. Raybould HE, Tache Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. *Am j physiol* 1988; 255: g242–246.
34. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371–81
35. Riezzo G., Russo F., Indrio F. Electrogastrography in Adults and Children: The Strength, Pitfalls, and Clinical Significance of the Cutaneous Recording of the Gastric Electrical Activity / BioMed Res Int. V.2013, Article ID 282757. <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7391>
36. Robbins N. M., Ito H., Scheinman M. M., Goadsby P. J. Safety of domperidone in treating nausea associated with dihydroergotamine infusion and headache. *Neurology* 2016;87:2522–6
37. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Hypergastrinaemia during long-term omeprazole therapy: influences of vagal nerve function, gastric emptying and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:605–12
38. Tack J, Demedts I, Meulemans A, Schuurkes J, Janssens J. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut* 2002; 51: 219–24
39. Tack J, Janssens P, Masaoka T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239–45
40. Tack J. The physiology and the pathophysiology of the gastric accommodation reflex in man. *Verh k acad geneeskd belg* 2000; 62: 183–207
41. Takahashi T, Owyang C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. *J physiol* 1997; 2: 479–488.
42. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J gastroenterol* 2003; 38: 421–430.
43. Takanashi H, Cynshi O. Motilides: a long and winding road: lessons from mitemincin (GM-611) on diabetic gastroparesis. *Regul Pept.* 2009 Jun 5;155(1–3):18–23. doi: 10.1016/j.regpep.2009.03.011. Epub 2009 Apr 2.
44. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr gastroenterol rep* 2006; 8: 367–373.
45. Van Roeden S.E. Domperidone and the risk of sudden cardiac death / [et al.] // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2013; 157 (45): A6770.
46. Soykan I, Ensari A, Karayalcin K. A rare cause of epigastric pain and diarrhea. *Gastroenterology.* 2014 May;146(5):e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.041. Epub 2014 Mar 27.