

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ПРОКИНЕТИКА С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

И.В. Маев, А.А. Самсонов, А.Н. Одинцова,
Е.В. Белявцева, М.Г. Задорова
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Обсуждаются проблема развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и тактика ее лечения с учетом основных патогенетических механизмов. На сегодняшний день ведущим направлением в лечении ГЭРБ является кислотосупрессивная терапия, в частности, с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако с учетом того, что даже самые эффективные ИПП не влияют на первопричину болезни – нарушение двигательной функции пищеварительного тракта, при лечении больных ГЭРБ дополнительно показано использование лекарственных средств, обладающих прокинетическим эффектом на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Препаратором нового поколения прокинетиков является итоприда гидрохлорид (Ганатон) – антагонист дофаминовых D_2 -рецепторов и блокатор ацетилхолинестеразы. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики Ганатона позволяют применять его у больных ГЭРБ в режиме длительной противорецидивной терапии как в комбинации с ИПП, так и в виде монотерапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нижний пищеводный сфинктер, дуодено-гastrальный рефлюкс, прокинетики, итоприда гидрохлорид, ингибиторы протонной помпы

В развитии многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний, в первую очередь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), важную роль играют нарушения двигательной функции пищеварительного тракта. В основе развития ГЭРБ лежит нарушение моторно-эвакуаторной функции органов эзофагогастродуodenальной зоны, приводящее к систематическим, длительным забросам в пищевод желудочного и дуоденального содержимого, являющегося повреждающим агрессивным агентом для слизистой оболочки пищевода.

Патогенетические механизмы развития ГЭРБ

Считается, что ГЭРБ развивается как результат дисбаланса между агрессивным воздействием забрасываемых компонентов и трехступенчатой системой защиты пищевода, включающей противорефлюксные барьеры, механизмы очищения от кислоты и тканевую резистентность [1–3]. Компоненты, определяющие повреждающие свойства забрасываемых веществ, представлены соляной кислотой, пепсином, солями желчных кислот (связанными и свободными) и панкреатическими ферментами. Повреждение пищево-

да определяется значением pH желудочного содержимого. Если значение pH нейтральное или щелочное, как у пациентов после гастрэктомии или с атрофическим гастритом, повреждающими агентами являются свободные соли желчных кислот и ферменты поджелудочной железы. Вместе с тем ионы водорода являются основным повреждающим агентом рефлюкстата, причем их способность оказывать повреждающее действие зависит и от времени воздействия, и от концентрации, т. е. от pH [2, 4].

Антирефлюксные барьеры, представляющие первую ступень трехступенчатой защиты пищевода, включают нижний пищеводный сфинктер (НПС), интраабдоминальный сегмент пищевода, диафрагмальные ножки, диафрагмально-пищеводную связку, розетку слизистой оболочки и острый угол Гиса [5]. Большое значение придается снижению базального давления в области НПС [6]. НПС и диафрагма – главные структуры, ответственные за создание высокого давления (от 10 до 30 мм рт. ст.) в желудочно-пищеводном переходе. Эта зона предотвращает рефлюкс, поскольку отделяет две смежные зоны низкого давления: в полости желудка (на 5 мм рт. ст. выше атмосферного давления) и в полости

пищевода (на 5 мм рт. ст. ниже атмосферного давления). Тоническое давление, создаваемое гладкой циркулярной мышцей НПС, усиливается при сокращении ножек диафрагмы во время вдоха и выдоха и в моменты, когда повышается внутрижелудочное давление, например при чихании, кашле, наклоне туловища [5]. В покое тоническое сокращение НПС поддерживается кроме внутренностного тонуса его мышцы холинергическими возбуждающими нейронами. Краткое расслабление НПС при проглатывании пищи сопровождается перистальтической волной, которая закрывает и очищает просвет пищевода.

Как у здоровых людей, так и при ГЭРБ наблюдается такое явление, как преходящее, транзиторное расслабление НПС [7, 8], которое вызывается чаще всего растяжением стенок желудка при приеме пищи для уменьшения внутрижелудочного давления путем сброса воздуха из газового пузыря желудка (отрыжка воздухом). При этом кроме отрыжки воздухом (часто при расслаблении НПС) возникновение рефлюкса желудочного содержимого объясняется тем, что преходящие расслабления НПС сохраняются в зоне высокого давления так же длительно (около 20 секунд), как и расслабления

НПС, инициированные глотанием, но при этом не возникает очищающей просвет пищевода перистальтической волны [9]. У больных ГЭРБ описанные явления отмечаются часто, длительно [10] и являются причиной появления симптомов заболевания (изжоги, отрыжки, срыгивания).

В целом при ГЭРБ описаны три основные ситуации, когда возникает патологический рефлюкс: при преходящем расслаблении НПС, недостаточной функции НПС и вследствие повышенного внутрибрюшного давления.

Причина частого преходящего расслабления НПС при ГЭРБ остается неясной. Вместе с тем все большее число исследователей склоняются к мнению о взаимосвязи патологии запирательного механизма НПС при ГЭРБ с нарушенной моторной активностью желудка, его замедленным опорожнением, приводящим к растяжению стенок органа, или с повышенной чувствительностью к нормальному растяжению желудка, в т. ч. на фоне воспалительного процесса в стенке желудка [11–14]. По мнению Трухманова А.С., с патофизиологической точки зрения ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта [11]. Более того, ряд авторов утверждают, что нарушение моторной функции желудка может быть важным, если не главным, фактором возникновения и развития ГЭРБ [13, 15–17]. Особое внимание уделяется таким нарушениям моторики желудка и 12-перстной кишки, как желудочные дисритмии, сопровождающиеся замедленной эвакуацией из проксимальных отделов желудка, нарушения антродуоденальной координации и дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) [18–21]. Примечательно, что для антродуоденальной дискоординации характерными симптомами являются изжога, отрыжка кислым, горьким, срыгивание пищи, т. е. характерные симптомы ГЭРБ.

При изучении нами моторной активности желудка и 12-перстной кишки методом динамической гастроэнтерографии у 204 пациентов с ГЭРБ выявле-

но значительное преобладание (68,6 %) случаев замедленной желудочной эвакуации (рис. 1). Причем при III степени ГЭРБ по классификации Savary–Miller данный тип дисмоторики наблюдался в 100 % случаев.

Периферическая компьютерная электрогастроэнтография (ПКЭГЭГ) в 76 % случаев выявила изменения по типу функциональной дискоординации моторики желудка и 12-перстной кишки. Причем до приема пищи 23,2 % пациентов демонстрировали сниженную электрическую активность желудка при нормальных показателях моторной активности 12-перстной кишки с последующей нормализацией моторики желудка после приема пищи. У 45,8 % больных натощак обнаружена повышенная электрическая активность 12-перстной кишки с нормализацией моторной активности после пищевой стимуляции при неизмененных показателях электрической активности желудка, т. е. транзиторная гиперкинезия 12-перстной кишки. В 31 % случаев были выявлены пониженные показатели электрической активности 12-перстной кишки натощак, которые нормализовались после пищевой стимуляции с одновременным отсутствием каких-либо изменений электрической активности на частотах желудка. Характерно, что во всех трех случаях, но с разной частотой наблюдалась ДГР, который значительно чаще (93 %) регистрировался у пациентов со вторым вариантом дисмоторики.

В целом частота выявления ДГР у всех больных ГЭРБ методом ПКЭГЭГ составила 82,4 %, возрастая прямо пропорционально степени тяжести болезни (рис. 2). Это подтверждает данные о том, что с ростом степени тяжести ГЭРБ растет и число смешанных рефлюксов (содержимое желудка + содержимое 12-перстной кишки). Такая закономерность не может не учитываться, т. к. именно смешанные рефлюксы в большом числе случаев приводят к такому грозному осложнению ГЭРБ, как пищевод Барретта (появление в пищеводе цилиндроклеточной метаплазии плоского эпителия с угрозой развития в дальнейшем adenокарциномы).

Также важную роль в патогене-

Рис. 1. Частота выявления нарушений эвакуаторной функции желудка у больных ГЭРБ (данные динамической гастроэнтографии) (%)

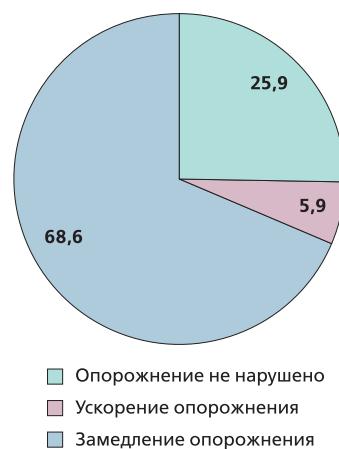
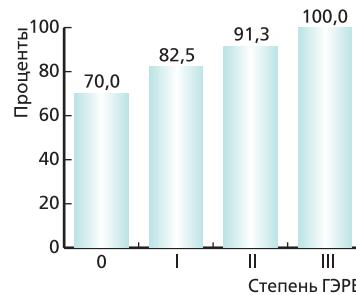


Рис. 2. Частота выявления ДГР у пациентов с ГЭРБ методом ПКЭГЭГ



зе ГЭРБ играет нарушение моторики самого пищевода, включающее изменение силы и продолжительности перистальтических сокращений, повышение или снижение тонуса его сфинктеров. В патогенезе ГЭРБ имеют значение ослабление перистальтики пищевода, которое приводит к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенок пищевода при рефлюксе; снижение давления НПС; избыточная релаксация и деструктуризация его антирефлюксной функции [2].

Немаловажная роль в возникновении моторных нарушений пищевода и желудка, лежащих в основе развития ГЭРБ, отводится дисбалансу парасимпатического и симпатического звеньев нервной регуляции органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и как следствие его – нарушению перистальтической активно-

сти. Вегетативная регуляция моторно-эвакуаторной активности органов эзофагогастродуodenальной зоны осуществляется с участием основных рецепторов (холинергических, адренергических, дофаминергических, серотониновых, мотилиновых, холецистокининовых) и важнейших мессенджеров, включая гастроинтестинальные гормоны, стимулирующие (ацетилхолин, мотилин, гастрин, серотонин, инсулин, субстанция Р) и тормозящие, угнетающие моторную активность (дофамин, секретин, холецистокинин, оксид азота, глюкагон, соматостатин, энкефалины, вазоактивный интестинальный пептид). Одним из важнейших мессенджеров, оказывающих угнетающее влияние на гладкомышечные элементы желудка, является дофамин, секretируемый в отдельных участках желудочной стенки и действующий через специализированные, здесь же расположенные дофаминовые рецепторы. Дисбаланс координирующего действия стимуляторов и ингибиторов моторики органов пищеварительного тракта, выражающийся, к примеру, в избыточной дофаминовой активности, приводит к гипомоторной дискинезии пищевода, желудка, 12-перстной кишки вплоть до появления некоординированных сокращений, антордуodenальной дискоординации, функциональному гастро- и дуоденостазу. При этом часто наблюдается параллельное снижение давления в НПС, развиваются недостаточность кардии и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс.

Определенное значение в развитии моторных нарушений, лежащих в основе патогенеза ГЭРБ, имеют влияние на моторику некоторых компонентов пищи (жиров, шоколада, цитрусовых, томатов, кофе, алкоголя и др.), а также прием медикаментозных средств (холинолитиков, β -адреноблокаторов, антигистиков кальция и доноров оксида азота – нитратов) и курение.

К органическим причинам, приводящим к развитию ГЭРБ, относят рефлюкс при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, связанный с исчезновением угла Гиса – важного анатомического элемента запирательного механизма кардии [2].

Все вышеизложенное указывает на то, что нарушение моторной активности верхних отделов ЖКТ в патогенезе ГЭРБ является определяющим фактором, который создает условия для контакта агрессивного содержимого желудка со слизистой оболочкой пищевода, возникновения морфологических изменений и клинических проявлений болезни.

Тактика лечения ГЭРБ

Вместе с тем на сегодняшний день ведущим направлением в лечении ГЭРБ является устранение закисления в пищеводе путем блокады кислотной продукции, осуществляющей обкладочными железами желудка с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП); связывания агрессивных компонентов желудочного содержимого; создания препятствия для контакта последних со слизистой оболочкой пищевода (путем применения антацидов, альгинатов).

Следует сказать, что данный подход к лечению ГЭРБ продиктован, с одной стороны, реальными успехами в купировании не только клинических, но и морфологических проявлений болезни, предотвращением осложнений, а при длительной поддерживающей кислотосупрессивной терапии – и стабилизацией состояния на нормальных показателях закисления пищевода. С другой стороны, до последнего времени в арсенале терапевта, гастроэнтеролога отсутствовали эффективные и безопасные средства для коррекции моторных расстройств у больных ГЭРБ, которые бы позволяли осуществлять достаточно длительный контроль моторики, не вызывая побочных эффектов, свойственных имеющимся на фармакологическом рынке прокинетикам.

В связи с этим на сегодняшний день препаратами выбора в лечении ГЭРБ, эффективно подавляющими кислотную секрецию в желудке, являются ИПП, особенно последнего поколения (пантопразол, рабепразол). При эрозивных формах болезни они становятся обязательным компонентом.

Однако следует иметь в виду, что даже самые эффективные на сегодняшний день ИПП не влияют на первопри-

чину болезни – нарушенную функцию запирательного механизма кардии, моторику желудка и 12-перстной кишки, поэтому после прекращения их приема у большей части больных сравнительно быстро возникает рецидив заболевания. В ряде случаев ИПП не устраняют некоторые симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики пищевода и желудка, гиперчувствительностью желудка к растяжению. В подобных случаях при лечении больных ГЭРБ дополнительно показано использование прокинетиков.

Разбирая особенности средств, обладающих прокинетическим эффектом на верхние отделы ЖКТ, необходимо отдельно остановиться на следующих препаратах:

- Бетанехол – холинергический агонист, достоверно повышает базальное давление НПС, усиливает сокращения пищевода, секрецию слюны, уменьшает явления гастроэзофагального рефлюкса, но не ускоряет замедленную желудочную эвакуацию [22]. Вместе с тем клиническое применение данного препарата резко ограничено из-за выраженных побочных эффектов, в первую очередь повышения секреции соляной кислоты, дизурических расстройств, появления спастических болей в животе, развития бронхоспазма и др. [23].
- Метоклопрамид (Церукал) – неселективный блокатор дофаминовых рецепторов; местом действия являются хеморецепторная триггерная зона головного мозга и верхние отделы ЖКТ. Препарат оказывает нормализующее действие на двигательную активность желудка, увеличивает амплитуду антравальных сокращений, координирует гастродуodenальную моторику, ускоряет желудочную эвакуацию, расслабляет 12-перстную кишку, уменьшает выраженность ДГР. Однако, проникая через гематоэнцефалический барьер, препарат нередко вызывает выраженные побочные эффекты в виде экстрапирамидных реакций, сонливости, заторможенности и др., особенно при длительном применении.
- Домперидон (Мотилиум) – по механизму действия также является анта-



Команде нужен тренер

Правило первое:
без тонуса нет движения!

Правило второе:
главное – координация!



PR-ABB-Gan27(11/08)

ГАНАТОН. Тонус и координация пищеварительного тракта.



ГАНАТОН (итоприд)

Регистрационный номер: ЛС – 002513 от 29 декабря 2006

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Активное вещество — ито-
прида гидрохлорид 50 мг. Описание: белые круглые таблетки, покрытые пленоч-
ной оболочкой, с рисунком на одной стороне и травянойкой «НС 803» на другой.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Итоцида гидрохлорид применяют для симптома-
тического лечения функциональной низкозенной диспепсии (хронического гастро-
ита), в частности купирования вздутия живота, быстрого насыщения, боли или дис-
комфорта в верхней половине живота, анирексии, изжоги, тошноты и рвоты.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
• повышенная чувствительность к итоциду или любому вспомогательному компо-
ненту препарата;
• пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, механической обструкцией
или перфорацией;
• детский возраст (до 16 лет);
• беременность и период лактации.

С осторожностью применяется: вследствие усиления итоцида действия ацетил-
холина, следует назначать с осторожностью из-за возможного развития холинэрги-
ческих побочных реакций у категории пациентов, для которых их появление, мо-
жет усугубить течение основного заболевания. Применение в период беременно-
сти и при кормлении грудью: применять Ганатон во время беременности и лакта-
ции рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернати-
вы, а ожидаемая польза перевешивает возможный риск.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Обычно взрослым назначают внутрь по 1 таблет-
ке Ганатона 50 мг 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет
150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста больного.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Лейкопения, тромбоцитопения, гиперемия кожи, кожный
зуд, сыпь, анафилаксия, повышение уровня пролактина, гинекомастия, головокру-
жение, головная боль, трепор, диарея, запор, боль в животе, повышенное слюно-
отделение, тошнота, жалтуха. Изменения лабораторных показателей: повышение
активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),
гаммаглутамилтранспеptидазы, щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Метаболиче-
ском взаимодействии вряд ли возможно, так как итоцид метаболизируется под
действием флавиновой монооксигеназы, а не СУР450. Итоцид усиливает мотори-
ку желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других препаратов. Особую
осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапев-
тическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного ве-
щества, такие как циметидин, ранитидин, тепренон и цетраксат, не влияя на
прокинетическое действие итоцида.

См. Полную информацию о препарате в инструкции по применению.
Информация для медицинских работников(не для пациентов).

ООО «Эбботт Лаборатории»

115114, Россия, г. Москва,
Дербеневская наб., 11А.
тел.: (495) 258-42-70,
www.abbott.com

Ганатон
ИТОПРИД
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ТОНУС

Abbott
A Promise for Life

гонистом периферических и центральных дофаминовых рецепторов. Место действия – хеморецепторная триггерная зона головного мозга и верхние отделы ЖКТ. Препарат усиливает перистальтику желудка, нормализует его опорожнение, увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрума и 12-перстной кишки, устраняет дискоординацию пилоробульбарной зоны, уменьшает ДГР, а также повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Препарат слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не вызывает экстрапирамидных расстройств, но при длительном применении наблюдаются повышение уровня пролактина в плазме крови и соответствующие побочные эффекты.

- Цизаприд (Координакс) – агонист серотонина, один из наиболее эффективных препаратов группы прокинетиков. Механизм его действия связан с высвобождением ацетилхолина из миоэнтерального сплетения, активацией серотониновых рецепторов. Кроме того, цизаприд оказывает прямой контракtilный эффект на гладкую мускулатуру ЖКТ и в отличие от других прокинетических средств способен стимулировать моторику всех отделов ЖКТ. Однако из-за серьезных побочных эффектов – удлинения интервала Q-T и появления желудочных аритмий – применение цизаприда резко ограничено.
- Макролиды (эритромицин и его дериваты) взаимодействуют с рецепторами мотилина, имитируя действие физиологического регулятора гастродуodenального мигрирующего моторного комплекса. Эритромицин способен вызывать мощные перистальтические сокращения, подобные таковым мигрирующего моторного комплекса, ускоряя опорожнение желудка от жидкой и твердой пищи, однако широкого применения при лечении пациентов с ГЭРБ эритромицин не нашел, поскольку его эффект на моторику пищевода практически отсутствует. Кроме того, обнаружено значительное снижение эффективности действия эритромицина на фоне

атонии желудка при длительном его применении, что создает препятствия для использования данного препарата при ГЭРБ [24].

Опыт применения перечисленных прокинетиков при ГЭРБ, особенно таких препаратов, как метоклопрамид, домперидон и цизаприд, как в нашей стране, так и за рубежом достаточно велик, однако из-за большого спектра побочных эффектов, вызываемых препаратами прежних поколений, и кратковременности их действия целесообразность применения последних нередко ставилась под сомнение [25, 26].

Ганатон в лечении ГЭРБ

Препаратором нового поколения прокинетиков, хорошо зарекомендовавшим себя (по данным нескольких мета-анализов) при лечении ГЭРБ и функциональной диспепсии, зарегистрированным за рубежом, а с 2007 г. и в России, является итоприда гидрохлорид – Ганатон (от “gastric natural tone” – восстанавливающий нормальный тонус желудка). Это новый препарат с комбинированным механизмом действия, являющийся антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Итоприда гидрохлорид активизирует высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации. Он обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, не влияет на продолжительность интервала Q-T и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующими ферментами системы цитохрома P450, в т. ч. ИПП, часто применяемыми в лечении ГЭРБ и функциональной диспепсии. Итоприда гидрохлорид оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.

Открытые клинические исследования итоприда гидрохлорида в США, Японии, Германии, Индии и других странах показали высокую клиническую эффективность препарата у больных функциональной диспепсией, хроническим гастритом, диабетическим гастропарезом и ГЭРБ. Препарат отличает хорошая переносимость и отсут-

ствие значимых побочных эффектов. У пациентов с функциональной диспепсией и диабетическим гастропарезом итоприд эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет антродуоденальную дискоординацию [27–29].

При использовании итоприда гидрохлорида в составе комбинированной терапии с ИПП у пациентов с ГЭРБ обнаружено, что данный прокинетик достоверно усиливает сократительную активность НПС, что подтверждается увеличением давления в его области, а также усиливает моторную активность желудка, ускоряет желудочную эвакуацию и нормализует нарушенную гастродуоденальную координацию [30]. Важной положительной стороной использования итоприда при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность его длительного применения без развития каких-либо значимых побочных эффектов. Так, Inoue K. и соавт. (1999), применяя итоприд по 50 мг 3 раза в сутки в течение 7 недель у больных хроническим гастритом с явлениями рефлюкс-эзофагита, получили хороший клинический эффект: исчезновение жалоб у 67 % пациентов с изжогой в отсутствие побочных эффектов [31].

Имеется и отечественный положительный опыт использования Ганатона для лечения больных ГЭРБ. Так, Минушкин О.Н. и Лошинина Ю.Н. (2008) проводили лечение больных ГЭРБ 0–I стадии рецидивирующего течения препаратом Ганатон (в режиме монотерапии) в стандартной дозе (50 мг 3 раза в сутки) в течение 25 дней. На фоне монотерапии Ганатоном изжога была полностью купирована к концу первой недели у 90 % больных, а эпителизация эрозий пищевода после полного курса лечения зарегистрирована у всех пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. Зарегистрирована также положительная динамика вегетативного статуса и показателей качества жизни пациентов по шкале SF-36 (Short-Form Health Survey).

Таким образом, с появлением на отечественном рынке эффективного и безопасного прокинетика итоприда гидрохлорида (Ганатона) открыва-

ются новые возможности проведения полноценной патогенетической терапии ГЭРБ, включая коррекцию моторных расстройств пищевода, желудка и 12-перстной кишки, восстановление их нормальной миоэлектрической активности и взаимной координации.

Применение Ганатона у больных ГЭРБ возможно как в режиме моно-терапии при легких формах болезни, так и в составе комбинированного с ИПП лечения.

По-видимому, с учетом особенностей фармакодинамики и фармакокинетики

препарата Ганатон возможно его применение у больных ГЭРБ в режиме длительной противорецидивной терапии и в комбинации с ИПП, и в режиме монотерапии. При этом не исключена коррекция стандартных доз обеих составляющих в сторону уменьшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия, профилактика // Фарматека. 2003. № 7. С. 1–9.
2. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. М., 2004. С. 40.
3. Orlando RC. Reflux esophagitis. In: Yamada T., Alpers D.H., Owyang C., et al. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott 1991:1123.
4. Dubois A. Role of gastric factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux. In: Castell D.O., Wu W.C., Ott D.J., eds. Gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, diagnosis, therapy. Mount Kisco, N.Y.: Futura 1985:81.
5. Heine KJ, Mittal RK. Crural diaphragm and lower esophageal sphincter as antireflux barriers. Viewpoints in Digestive Diseases 1991;23:1.
6. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение // Consilium medicum. Приложение. 2002. № 3. С. 3–11.
7. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. J Clin Invest 1980;65:256.
8. Усик С.Ф., Юрченко И.Н., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц молодого возраста: клинические, эндоскопические, функциональные и морфологические критерии / Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, ноябрь 2002 г., Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 5. С. 14.
9. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995;109:601.
10. Williams NS, Grossman MI, Meyer JH. Gastric emptying of liquids in normal subjects and patients with healed duodenal ulcer disease. Dig Dis Sci 1986;31:943.
11. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // РМЖ. 2001. Т. 3. № 1. С. 19–24.
12. Пасечников В.Д. Эффективность комплексной терапии лансопразолом и цизапридом в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 19–23.
13. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А. и др. Нарушения моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 6. С. 35–39.
14. Holloway RH, Hongo M, Berger K, et al. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985;89:779.
15. Пиманов С.И., Михайлова Н.А., Стояков А.М. и др. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка // Медицинские новости. 2000. № 4. С. 39–43.
16. Васильев Ю.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 24–27.
17. Чернякевич С.А., Долгушкин А.Н., Зелинский Б.И. и др. Моторная функция желудка и двенадцатиперстной кишки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, октябрь 2001 г., Москва // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 5. С. 14.
18. Трухманов А.С. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 59–61.
19. Старостин Б.Д. Эффективность комбинированной терапии париетом и мотилиумом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 6. С. 44–47.
20. Остапенко В.А., Ахмедов В.А., Бунова С.С. и др. Современные взгляды на механизмы формирования и диагностику гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 19–23.
21. Выскребенцева С.А., Алферов В.В., Ковалева Н.А. и др. Электрическая активность желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Материалы 3 научно-практической конференции "Геллеровские чтения". Приложение к журналу Здравоохранение Дальнего Востока. 2002. № 1. С. 76–83.
22. McCallum RW, Fink SM, Lerner E, et al. Effects of metoclopramide and bethanechol on delayed gastric emptying present in gastroesophageal reflux patients. Gastroenterology 1983;84:1573.
23. Hasler WL. Disorders of gastric emptying. Textbook of gastroenterology 2002:1341–69.
24. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. Am J Gastroenterol 1993;88:203.
25. Kahrlas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In:Feldman M. et al: (editors). Selsenger and Fordtran's Gastromtestmal and Liver Disease, Pathophysiology /Diagnosis/ Management, 7th Edition, Saunders, Philadelphia 2002;1:599–622.
26. Katz PO. Optimizing Medical Therapy for gastroesophageal reflux disease, State of the art: Reviews in Gastroenterological disorders: 2003;3L2:59–69.
27. Holtzman G, Talley NJ, Libgretz T, et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Engl J Med 2006;354:832–40.
28. Masayuki N, et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. Kiso to Rinsho 1997;31:2785–91.
29. Savant P, Das HS, Desai N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. JAPI 2004; 52:626–28.
30. Babu S. Drug Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Focus on Itopride Hydrochloride. Indian Practitioner 2003;56(12):827–830. 2003;56(12):827–30.
31. Inoue K, Sanada Y, Fujimura J, et al. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. Clinical Medicine 1999;15(11):1803–08.