

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6

Прокинетики: роль в терапии больного ГЭРБ

М.А. Ливзан¹, Д.С. Бордин²⁻⁴, О.В. Гаус¹, М.А. Лисовский¹¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия²ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

В структуре болезней органов пищеварения одной из наиболее часто встречаемых является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ассоциированная со снижением качества жизни пациентов, а при недостаточном контроле заболевания — с повышенным риском развития пищевода Барретта и, как следствие, аденокарциномы пищевода. В соответствии с актуальными согласительными документами, в том числе Лионским консенсусом, ключевым фактором патогенеза ГЭРБ является стойкое нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта с формированием патологических рефлюксов содержимого желудка (а в ряде случаев и двенадцатиперстной кишки) в пищевод, что обуславливает целесообразность включения прокинетиков в схему терапии заболевания. В данной обзорной статье представлены сведения об основных факторах риска и механизмах развития патологического рефлюкса при ГЭРБ, частота и длительность которого определяют риск развития и прогрессирования заболевания. Отдельное внимание в работе уделено современным подходам к коррекции моторных нарушений пищевода и желудка, в том числе роли прокинетиков в терапии больного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прокинетики, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, итоприда гидрохлорид.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ливзан М.А., Бордин Д.С., Гаус О.В., Лисовский М.А. Прокинетики: роль в терапии больного ГЭРБ. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(5):283–291. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6.

Prokinetics: the role in the therapy of a patient with GERD

М.А. Livzan¹, D.S. Bordin²⁻⁴, O.V. Gaus¹, M.A. Lisovsky¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation⁴Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

One of the most common pathologies in the structure of digestive diseases is gastroesophageal reflux disease (GERD), which is associated with low life quality of patients, while in insufficient disease control — with an increased risk of Barrett's esophagus and, as a consequence, adenocarcinoma. In accordance with the relevant consensus papers, in particular, the Lyon Consensus, a key factor in the GERD pathogenesis is a persistent disorder of the upper digestive tract motility with the formation of pathological gastric reflux (in some cases, duodenum) contents into the esophagus, which determines the expediency of including prokinetics in the treatment regimen of the disease. This article provides information about the main risk factors and mechanisms of the pathological reflux in GERD, the frequency and duration of which determine the risk and progression of the disease. Special attention is paid to the modern methods for the correction of esophageal and gastric motor disorders, including the role of prokinetics in the patient's therapy.

KEYWORDS: prokinetics, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, itopride hydrochloride.

FOR CITATION: Livzan M.A., Bordin D.S., Gaus O.V., Lisovsky M.A. Prokinetics: the role in the therapy of a patient with GERD. Russian Medical Inquiry. 2023;7(5):283–291 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-6.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) понимают хроническое рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежит нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, что способствует забросу содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод с развитием симптомов повреждения слизистой оболочки вплоть до эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита) и цилиндроклеточной метаплазии [1].

В клинической практике принято выделять неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), которая встречается

в подавляющем большинстве случаев, и эрозивный эзофагит [1]. При этом необходимо подчеркнуть, что диагноз НЭРБ правомочен при наличии жалоб, вызванных патологическим рефлюксом, при наличии катарального эзофагита или без видимых эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, а также не принимающих препараты из группы ингибиторов протонной помпы или H₂-гистаминоблокаторов. Отдельную проблему представляет тот факт, что при недостаточном контроле заболевания ГЭРБ ассоциирована с повышенным риском развития осложнений — пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о неуклонной тенденции к росту частоты встреча-

емости ГЭРБ среди взрослого населения. Распространенность заболевания существенно варьирует в зависимости от региона и в среднем составляет около 13% [2–4]. В России частота выявления ГЭРБ, по данным отдельных эпидемиологических исследований, оценивается в 11,3–23,6% [5, 6], на долю пищевода Барретта приходится до 8% случаев ГЭРБ в популяции [7, 8].

ФАКТОРЫ РИСКА ГЭРБ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ

Широкая встречаемость ГЭРБ в популяции, безусловно, связана с мультифакторной природой заболевания. Все факторы риска, способствующие развитию ГЭРБ, можно разделять на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым относятся курение, избыточная масса тела и ожирение, к относительно модифицируемым — прием лекарственных препаратов, способствующих расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС), например холинолитиков, антагонистов кальция, антидепрессантов, β -адреноблокаторов, миотропных спазмолитиков, нитратов, глюкокортикостероидов, теофиллина, бисфосфонатов и др. [9]. При наличии ГЭРБ и невозможности отмены указанных препаратов целесообразно рассмотреть вопрос об изменении медикаментозной терапии с предпочтительным выбором тех средств, которые менее выражено влияют на релаксацию НПС, моторику пищевода или затрудняющие его клиренс.

К немодифицируемым факторам риска ГЭРБ относятся мужской пол, возраст старше 50 лет и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Кроме того, беременность является физиологическим фактором, предрасполагающим к развитию ГЭРБ.

По данным метаанализа L.N. Eusebi et al. [2], объединившего данные 102 исследований (более 460 тыс. участников), факторами риска ГЭРБ являются возраст старше 50 лет (отношение шансов (ОШ) 1,32, 95% ДИ 1,12–1,54), курение (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,04–1,52), прием нестероидных противовоспалительных препаратов или аспирина (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,10–1,88) и наличие ожирения (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,46–2,06).

Интересно, что в Северной Америке и Европе не обнаружено связи между полом и симптомами ГЭРБ, тогда как в Южной Америке и на Ближнем Востоке женщины примерно на 40% чаще сообщают о симптомах заболевания [2]. Однако у мужчин в 1,57 (95% ДИ 1,40–1,76) раза чаще выявляется эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и развивающаяся на его фоне аденокарцинома пищевода [10].

Возраст старше 50 лет тесно ассоциирован не только с наличием ГЭРБ, но и с осложненным течением заболевания, высокой частотой госпитализаций по поводу эрозивного эзофагита и стриктур пищевода [2, 11]. Примечательно, что в конце 1980-х годов зрелый и пожилой возраст не были связаны с развитием эрозивного эзофагита [12]. Подобный феномен, по мнению экспертов, может быть объяснен так называемым когортным эффектом, при котором люди, рожденные в более раннем поколении, менее склонны к развитию заболевания, чем их потомки, когда они достигают того же возраста [13]. Такой когортный эффект, скорее всего, связан с изменениями воздействия факторов окружающей среды, прежде всего с увеличением в популяции числа лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Ожирение является основным модифицируемым фактором риска ГЭРБ [2]. При этом важно подчеркнуть, что ключевую роль в реализации заболевания при ожирении имеет не сам факт наличия последнего, а характер распределения жировой клетчатки. Абдоминальное ожирение кажется более важным, чем ожирение в целом, поскольку симптомы ГЭРБ и эрозивный эзофагит положительно связаны с абдоминальным ожирением независимо от индекса массы тела (ИМТ) [14]. Так, по данным S. Singh et al. [15], абдоминальное ожирение увеличивает риск эрозивного эзофагита (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,51–2,31), пищевода Барретта (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,52–2,31) и аденокарциномы пищевода (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,54–4,06).

Механизмы, посредством которых висцеральная жировая ткань способствует формированию патологических рефлюксов, не ограничиваются только механическим воздействием (повышение внутрибрюшного давления, формирование ГПОД), но также включают повышенный синтез адипоцитами различных гормонов и цитокинов с провоспалительным потенциалом, что в конечном итоге приводит к снижению экспрессии белков плотных контактов в слизистой оболочке пищевода и снижению ее устойчивости к воздействию агрессивных молекул рефлюктата [16]. Несколько исследований выявили положительную корреляцию между уровнем адипокина жировой ткани лептина и тяжестью симптомов ГЭРБ, эрозивным эзофагитом [16, 17]. Кроме того, у пациентов с абдоминальным ожирением независимо от ИМТ описано увеличение в области гастроэзофагеального перехода площади метаболически активного жира, оказывающего паракринный эффект [18].

Установлены также положительные корреляционные связи уровня лептина в сыворотке крови с показателями кислотности в кардиальном отделе и теле желудка: разбросом, индексом агрессивности и максимальным значением pH, с показателем времени pH>8 в пищеводе [19]. Очевидно, что наличие ожирения является фактором формирования некислотных рефлюксов, и это может быть связано с наличием сопутствующей патологии гепатобилиарного тракта в условиях метаболических нарушений [20, 21]. В целом ряде работ сообщается о связи ГЭРБ с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [22–25]. Хорошо известно, что у пациентов с НАЖБП ухудшение свойств желчи за счет изменения в ней соотношения холестерина, муцина и желчных кислот, а также нарушения моторики пищеварительного тракта способствуют риску развития дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) [23, 26]. Кроме того, у пациентов с ЖКБ, в том числе в период после холецистэктомии, отмечается повышенная секреция холецистокинина в ответ на прием пищи, что является фактором, участвующим в расслаблении НПС и, вероятно, повышенной частоте патологического рефлюкса [27]. Сообщается, что смешанный характер рефлюктата отмечается у 1/4 больных с ГЭРБ [28].

Еще одним предполагаемым механизмом развития ГЭРБ у пациентов с ожирением являются нарушения диеты. Чрезмерное потребление жира способствует секреции таких гормонов, как секретин и холецистокинин, которые, в свою очередь, стимулируют расслабление НПС [29]. Исследование, проведенное M. Fox et al. [30], продемонстрировало повышенную частоту и длительность патологических рефлюксов у пациентов, придерживающихся диеты с высоким содержанием жиров.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕФЛЮКСА ПРИ ГЭРБ

Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ является стойкое нарушение моторики пищевода и/или желудка с формированием патологических рефлюксов содержимого из нижележащих отделов в дистальный отдел пищевода [31].

К основным механизмам формирования патологического рефлюкса относятся:

- ♦ Недостаточность антирефлюксного барьера в результате снижения давления в НПС, увеличения частоты эпизодов его спонтанной релаксации, нарушения анатомической структуры НПС при ГПОД [32, 33].

- ♦ При ГПОД НПС перемещается из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления, происходит разобщение внутреннего и наружного компонентов антирефлюксного барьера, что нарушает его нормальное функционирование. При ГПОД страдает пищеводный клиренс, увеличивается частота транзитных расслаблений НПС, происходит формирование «кислотного кармана» [34].

- ♦ Ухудшение клиренса пищевода вследствие ослабления его перистальтики, уменьшения секреции слюны, бикарбонатов и муцина пищеводной слизи.

- ♦ Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, которая характеризуется ухудшением его аккомодации и антродуоденальной дискоординацией, создающими условия для ДГЭР, в состав которого входят детергенты (токсичные желчные кислоты, лизолецитин и трипсин), отягощающие течение ГЭРБ и повышающие риск формирования эрозивного эзофагита и пищевода Барретта [35]. Известно, что замедление эвакуации желудочного содержимого вследствие затруднения расслабления фундального отдела желудка ассоциировано с учащением эпизодов спонтанной релаксации НПС, с этим связывают высокую частоту перекреста ГЭРБ с функциональной диспепсией (ФД) [36].

- ♦ Наличие феномена висцеральной гиперчувствительности у части пациентов, который вносит свой вклад в развитие моторных нарушений, что также объясняет перекрест ГЭРБ с функциональными расстройствами пищеварительного тракта.

Подходы к диагностике ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании характерных жалоб, данных анамнеза и результатов инструментального обследования (обнаружение рефлюкс-эзофагита при эндоскопическом исследовании, патологического рефлюкса при рН-метрии и рН-импедансометрии, моторных нарушений при манометрии высокого разрешения).

Типичными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога и регургитация кислым. Среди других симптомов могут встречаться одинофагия (боль по ходу пищевода при глотании) и эзофагодия (боль по ходу пищевода без связи с приемом пищи). При указании пациентом на наличие у него затруднений при глотании (дисфагия) необходимо безотлагательно направить пациента на рентгеноскопию пищевода с целью оценки его проходимости и исключения грубой органической патологии (стеноз, стриктура, злокачественное новообразование) [1, 37]. Отдельную проблему в клинической практике представляют внепищеводные симптомы ГЭРБ или так называемые маски заболевания (кардиологическая, оториноларингологическая, пульмонологическая, стоматологическая), которые затрудняют проведение дифференциальной диагностики и увеличивают время постановки диагноза, а следовательно, и начала терапии [1, 37–39].

Все пациенты с симптомами ГЭРБ при первичной постановке диагноза обязательно должны быть направлены на эзофагогастродуоденоскопию [1, 36]. При этом, согласно Лионскому консенсусу, убедительными доказательствами ГЭРБ по результатам эндоскопии является лишь обнаружение эзофагита высокой степени (степени С или D по Лос-Анджелесской классификации), длинного сегмента пищевода Барретта или пептической стриктуры [40]. В консенсусе акцентируется внимание на том, что эталонными методами диагностики ГЭРБ являются методы исследования, подтверждающие наличие патологического рефлюкса (табл. 1), в частности, рН-импедансометрия, которая позволяет зафиксировать различные рефлюксы (жидкие, газообразные и смешанные), независимо от их кислотности. Также для выявления двигательных расстройств пищевода Лионский консенсус рекомендует оценивать показатели манометрии высокого разрешения с провокационным тестом (пять глотков воды по 2 мл с интервалом <4 с) [40]. Следует отметить, что в соответствии с отчетственными клиническими рекомендациями пересмотр диагноза с применением спектра дополнительных тестов, описанных выше, необходим при отсутствии ответа на проводимую терапию ИПП в течение 4–8 нед. [1].

ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

Цели лечения пациентов с ГЭРБ включают полное устранение клинических проявлений заболевания, заживление эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки пищевода и предотвращение формирования пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [1].

Важная роль немедикаментозной терапии в курации пациентов с ГЭРБ подчеркивается во всех международных руководствах и клинических рекомендациях [1, 41, 42]. Мероприятия по немедикаментозной коррекции включают нормализацию режима питания (5–6-разовое питание, исключение длительных интервалов между приемами пищи и поздних приемов пищи, небольшой объем порций), выявление и ограничение в рационе продуктов-триггеров, исключение интенсивных физических нагрузок и работы в наклон, сон с приподнятым головным концом кровати, по возможности — отмену лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС. Пациент в обязательном порядке должен быть проинформирован о необходимости отказа от курения. Крайне важным условием, с точки зрения достижения эффективного контроля над симптомами ГЭРБ, является нормализация массы тела. Исследования демонстрируют, что снижение ИМТ по крайней мере на 3,5 кг/м² улучшает контроль над симптомами ГЭРБ в 1,5–2,4 раза [15]. Потеря веса сопровождалась уменьшением времени воздействия кислоты на пищевод в 2 рандомизированных клинических исследованиях (с 5,6 до 3,7% и с 8,0 до 5,5% соответственно) [43, 44].

Несмотря на то, что ГЭРБ является заболеванием, в основе которого первично лежит нарушение моторики гастроэзофагеальной зоны, стандартом медикаментозной терапии является подавление кислотопродукции желудка. Назначение ИПП в стандартной дозировке уменьшает скорость

Таблица 1. Интерпретация инструментальных методов диагностики ГЭРБ [40]

Table 1. Interpretation of oesophageal test results in the context of GERD [40]

Доказательства Evidences	Эндоскопия Endoscopy	pH/pH-импедансометрия pH impedance testing	Манометрия высокого разрешения / High-resolution manometry
Доказательства наличия рефлюкса / Evidence of reflux - Решающие / Crucial	Эзофагит C/D** / Esophagitis, grade C/D** Длинный сегмент пищевода Барретта Long-segment Barrett's esophagus Пептические стриктуры / Peptic strictures	AET >6%	—
- Ненадежные (неубедительные) / Unconvincing (unreliable)	Эзофагит A/B** / Esophagitis, grade A/B**	AET 4–6% Число эпизодов рефлюкса 40–80 / AET 4–6% Number of reflux episodes: 40–80	—
- Вспомогательные (поддерживающие) / Auxilliary (supporting)	Результаты гистологического исследования / Histology results Электронная микроскопия / Electron microscopy Низкий импеданс слизи / Low mucosal impedance	Ассоциация симптомов с рефлюксами Symptom-reflux association Число эпизодов рефлюкса >80 / Number of reflux episodes: >80 Низкий MNBI / Low MNBI Высокий индекс PSPWI / High PSPWI	Снижение тонуса НПС / Decrease of the LES tone ГПОД / Esophageal hiatal hernia (ЕНН) Гипомоторика пищевода / Esophageal hypomotility
Доказательства отсутствия патологического рефлюкса Evidence concerning the absence of pathological reflux	—	AET <4% Число эпизодов рефлюкса >40 / AET <4% Number of reflux episodes: >40	—

Примечание. *Факторы, повышающие уверенность в наличии патологического рефлюкса, когда его доказательства ненадежны; **эндоскопическая Лос-Анджелесская классификация; MNBI — средний ночной базальный импеданс; PSPWI — пострефлюксная глоток-индуцированная перистальтическая волна; AET — время с pH <4 в пищеводе.

Note. *Factors that increase confidence in the presence of pathological reflux when its evidence is unreliable; **Los Angeles classification system of GERD; LES — lower esophageal sphincter; MNBI — mean nocturnal basal impedance; PSPWI — postreflux swallow-induced peristaltic wave index; AET — time esophageal pH <4.

секреции соляной кислоты и объем желудочного сока и позволяет снизить повреждающий потенциал рефлюктата [45]. Однако полный ответ на терапию ИПП, в соответствии с данными проведенного метаанализа, наблюдается не более чем в 80% случаев [46], что требует оценки приверженности пациента, состава рефлюктата (смешанный или щелочной) и перехода на комбинированные схемы (в составе комплексной терапии с ИПП), включающие: антациды, эзофагопротекторы, прокинетики, урсодезоксихолевую кислоту, ребамипид [1].

В данной обзорной статье особое внимание уделено принципам коррекции моторных нарушений у пациентов с ГЭРБ.

Систематические обзоры и метаанализы демонстрируют, что терапия ИПП совместно с прокинетиком более эффективна, чем монотерапия ИПП [47], так как повышение тонуса НПС и нормализация моторики органов гастроэзофагеальной зоны являются важными целями патогенетической терапии ГЭРБ как при кислотных, так и при смешанных рефлюксах [48]. К особым группам пациентов следует отнести лиц с ДГЭР, с синдромом перекреста с ФД, длительным приемом ИПП [49]. Последнее связывают с тем, что ИПП тормозят моторно-эвакуаторную функцию желудка вследствие ингибирования кислотозависимого пептического гидролиза пищевого комка на фоне подавления продукции соляной кислоты и компенсаторной гипергастринемии. С этих позиций включение прокинетики в схему лечения пациентов дополнительно к антисекреторной терапии является патогенетически оправданным и позволяет нивелировать указанные нарушения моторики [50].

Несмотря на то, что многие исследования убедительно продемонстрировали клиническое улучшение симптомов ГЭРБ и уменьшение частоты эпизодов патологического рефлюкса при добавлении прокинетики к стандартной терапии ИПП [51–54], между экспертами все еще есть некоторые противоречия в отношении целесообразности назначения прокинетики при ГЭРБ [52, 53, 55]. Одобрены к применению для лечения ГЭРБ прокинетики, в соответствии с рекомендациями международных профильных гастроэнтерологических сообществ, представлены в таблице 2.

Прокинетики являются фармакологической группой, которая усиливает и координирует мышечные сокращения пищеварительного тракта, включая координацию между различными сегментами кишечника, тем самым усиливая движение внутрипросветного содержимого [61]. Патогенетические мишени терапии прокинетиком в условиях ГЭРБ представлены на рисунке.

Среди прокинетики выделяют две основные группы: антагонисты (блокаторы) D₂-рецепторов дофамина (метоклопрамид, домперидон, итоприд) и агонисты (активаторы) 5-HT₄-рецепторов серотонина (цизаприд, мозаприд, прукалоприд, тегасерод, велусетраг). Блокируя D₂-рецепторы и активируя 5-HT₄-рецепторы, прокинетики приводят к высвобождению ацетилхолина из окончаний холинэргических двигательных нейронов нервных сплетений, расположенных в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Возникающее возбуждение M₃-холинэргических рецепторов на мышечных клетках способствует усилению моторики пищевода и желудка.

Таблица 2. Прокинетики, одобренные для лечения ГЭРБ, в соответствии с рекомендациями международных профильных гастроэнтерологических сообществ [1, 41, 56–60]

Table 2. Prokinetics approved for the treatment of GERD, in accordance with the recommendations of international gastroenterology associations [1, 41, 56–60]

Ассоциация / Association	Рекомендуемые прокинетики / Recommended prokinetics
Российская гастроэнтерологическая ассоциация [1] Russian Gastroenterological Association [1]	Итоприда гидрохлорид / Itopride hydrochloride
Всемирная гастроэнтерологическая организация [56] World Gastroenterology Organisation (WGO) [56]	Не рекомендованы / Not recommended
Американская коллегия гастроэнтерологов [57] American College of Gastroenterology (ACG) [57]	Не рекомендованы, если нет объективных признаков сопутствующего гастропареза Not recommended if there are no objective signs of concomitant gastroparesis
Американская гастроэнтерологическая ассоциация [41] American Gastroenterological Association (AGA) [41]	Не рекомендованы, если нет объективных признаков сопутствующего гастропареза Not recommended if there are no objective signs of concomitant gastroparesis
Японское общество гастроэнтерологов [58] Japanese Society of Gastroenterology, JSGE [58]	Рекомендованы при рефрактерном течении / Recommended in refractory course Итоприда гидрохлорид / Itopride hydrochloride Мозаприд / Mosapride
Корейское общество нейрогастроэнтерологии и пищеварения [59] Korean Society of Neurogastroenterology and Motility [59]	Баклофен (при рефрактерном течении) / Baclofen (in refractory course)
Британское общество гастроэнтерологов [60] British Society of Gastroenterology (BSG) [60]	Прокинетики, такие как акотиамид, итоприда гидрохлорид, мозаприд и тегасерод, могут быть потенциально эффективны, но в настоящий момент не зарегистрированы на территории Великобритании / Prokinetics such as acotiamide, itopride hydrochloride, mosapride and tegaserode may be potentially effective, but are not currently registered in the UK

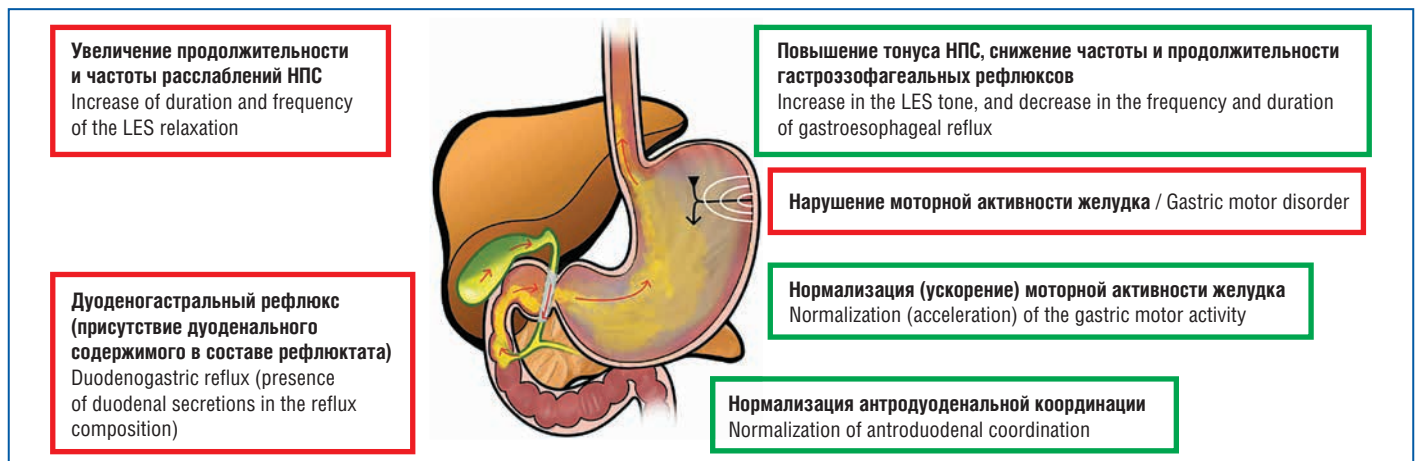


Рисунок. Патогенетические мишени терапии прокинетиком в условиях ГЭРБ (красным отмечены патогенетические мишени, зеленым — эффекты прокинетика) (рис. авторов)

Figure. Pathogenetic targets of prokinetic therapy in GERD (pathogenetic targets are marked in red, prokinetic effects are marked in green) (authors' figure)

В настоящее время спектр лекарственных препаратов, обладающих прокинети́ческим действием, заметно расширился (табл. 3). Рекомендованы к применению, находятся на стадии клинических испытаний или обладают известным прокинети́ческим эффектом такие молекулы, как акотиамид, буспирон, эритромицин, азитромицин, митемцинал (производное эритромицина), левосульпирид, мirtазапин, камиданал, цинитаприд, реламорелин (RM-131), улеморелин, ботулинический токсин и др. [62].

Остановимся на характеристике отдельных лекарственных препаратов с прокинети́ческим действием, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Первыми представителями препаратов из группы прокинети́ков являются метоклопрамид и домперидон. Антидофаминергическое действие метоклопрамида и домперидона обеспе-

чивает целый спектр прокинети́ческих эффектов, включая нормализацию тонуса НПС и моторной активности органов гастродуоденальной зоны. При этом необходимо отметить, что способность метоклопрамида блокировать дофаминовые рецепторы в центральной нервной системе сопряжена с развитием таких побочных эффектов, как головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, экстрапирамидные расстройства, депрессия, что лимитирует курсовое применение препарата в клинической практике. Кроме того, антидофаминергические препараты из группы прокинети́ков при длительном приеме могут приводить к развитию гиперпролактинемии, галактореи и гинекомастии, что также ограничивает их длительное назначение [45, 63].

По результатам клинических исследований домперидон был связан с сердечными аритмиями из-за его спо-

Таблица 3. Механизмы действия различных прокинетики
Table 3. Mechanisms of action of various prokinetics

Лекарственное средство Medicinal product	Механизм действия Mechanism of action
Метоклопрамид Metoclopramide Домперидон Domperidone Итоприда гидрохлорид* Itopride hydrochloride*	Антагонисты (блокаторы) D₂-рецепторов допамина / Antagonists (blockers) of dopamine D₂ receptors *Для итоприда гидрохлорида: дополнительное ингибирование ацетилхолинэстеразы *For itopride hydrochloride: additional inhibition of acetylcholinesterase
Цизаприд / Cisapride Мозаприд / Mosapride Наронаприд / Naronapride Прукалоприд / Prucalopride Тегасерод / Tegaserod Велусетраг / Velusetrag Фелцисетраг / Felcisetrag	Агонисты 5-HT₄-рецепторов серотонина увеличивают тонус НПС и амплитуду перистальтических сокращений пищевода Serotonin 5-HT ₄ receptor agonists increase the LES tone and the amplitude of esophageal peristalsis
Цинитаприд / Cinitapride	Агонист 5-HT₁ и 5-HT₄, а также антагонист 5-HT₂-рецепторов / 5-HT₁ and 5-HT₄ receptor agonist and 5-HT₂ receptor antagonist
Акотиамида / Acotiamide	Антагонист мускариновых M₁ и M₂ рецепторов, а также ингибитор ацетилхолинэстеразы Muscarinic M ₁ and M ₂ receptor antagonist, as well as acetylcholinesterase inhibitor
Эритромицин / Erythromycin Азитромицин / Azithromycin Митемцинал / Mitemincinal Камицинал / Camincinal	Агонисты мотилина — пептидного гормона пищеварительного тракта, участвующего в иницировании III фазы мигрирующих миоэлектрических комплексов желудка Motilin receptor agonists — a peptide hormone of the digestive tract involved in the phase III initiation of gastric migrating myoelectric complexes
Реламорелин (RM-131) Relamorelin (RM-131) Улиморелин / Ulimorelin	Агонисты грелина / Ghrelin agonists
Баклофен / Baclofen Лесогаберан / Lesogaberan	Селективные агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-В), ингибируют преходящее расслабление НПС и профилактируют возникновение эпизодов патологического рефлюкса Selective gamma-aminobutyric acid (GABA-B) receptor agonists inhibit transient LES relaxation and prevent the occurrence of pathological reflux episodes
Алвимопан / Alvimopan	Антагонист μ-опиоидных рецепторов периферического действия Peripherally acting μ-opioid receptor antagonist
Традипитант / Tradipitant	Селективный антагонист рецептора нейрокина-1 Selective neurokinin-1 receptor antagonist
Декслоксиглумид Dexloxiglumide	Антагонист рецептора холецистокинина-1 Cholecystokinin-1 receptor antagonist
Ботулотоксин Botulinum toxin	Блокирование выработки ацетилхолина — нейромедиатора, ответственного за нейромышечную передачу импульса Blocking the production of acetylcholine — a neurotransmitter responsible for neuromuscular transmission

способности блокировать калиевые каналы проводящей системы миокарда, что привело к внесению в инструкции к препарату рекомендации по ограничению длительности его приема. Кроме того, Европейская фармакопея перевела препарат из статуса «безрецептурный» в статус «отпускается по рецепту врача». По сравнению с метоклопрамидом домперидон имеет более низкий риск сердечно-сосудистых событий в целом при назначении его менее 30 мг/сут, такая дозировка не вызывает удлинения интервала QT, согласно метаанализу профиля сердечной безопасности препарата в 2018 г. [64], но рекомендуется избегать назначения домперидона, если скорректированный интервал QT на электрокардиограмме пациента составляет >470 мс у мужчин и >450 мс у женщин [61]. Кроме того, сообщается, что следует соблюдать осторожность при одновременном назначении домперидона с агентами, которые изменяют или метаболизируются цитохромом P450 (CYP) 3A4 (например, эритромицин), поскольку лекарственные взаимодействия могут быть связаны с риском внезапной сердечно-сосудистой смерти [65].

Необходимо отметить, что в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ [1, 66] в качестве препарата выбора из группы прокинетики рекомендовано назначение итоприда гидрохлорида, который помимо блокирования D₂-рецепторов ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу, регулируя выработку ацетилхолина, который усиливает прокинетику действие препарата. Результаты пилотного исследования [67] показывают, что прием итоприда гидрохлорида в дозировке 150 мг/сут на протяжении 4 нед. существенно уменьшает частоту патологических рефлюксов и облегчает симптомы ГЭРБ без каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

При использовании итоприда гидрохлорида (Ганатон®) в составе комбинированной терапии с ИПП при ГЭРБ обнаружено, что он достоверно повышает тонус НПС и стимулирует моторно-эвакуаторную функцию желудка, улучшает его аккомодацию [48, 68]. Итоприда гидрохлорид в комбинации с ИПП показал свою эффективность и в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ [69].

Высокий профиль безопасности итоприда гидрохлорида также был отмечен экспертами Римского фонда по изучению функциональных гастроинтестинальных расстройств в отношении терапии ФД. При этом эффективность препарата доказана не только при лечении постпрандиального дистресс-синдрома [70], но и при лечении эпигастральной боли и смешанного варианта диспепсии вне зависимости от механизма ее возникновения. Положительное влияние прокинетики на симптомы различных клинических вариантов диспепсии подтверждено в ряде метаанализов и систематических обзоров [71, 72]. Так, по данным двух крупных метаанализов, терапия препаратом итоприда гидрохлорида сопровождалась более выраженным купированием симптомов диспепсии по сравнению с другими прокинетики [70, 72], при этом частота нежелательных явлений при приеме итоприда гидрохлорида была сопоставима с таковой в группе плацебо [73, 74]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании G. Holtmann et al. [74] с участием 523 пациентов с ФД итоприда гидрохлорид не увеличивал длительность интервала QT даже при применении увеличенных в 3 раза дозировок в течение 8 нед.

Важно подчеркнуть, что все упомянутые исследования проведены на оригинальном препарате итоприда гидрохлорида (Ганатон®) и экстраполировать их результаты на воспроизведенные препараты итоприда гидрохлорида не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям ключевое место в формировании и персистенции симптомов ГЭРБ отводится нарушениям моторики пищевода и желудка, которые приводят к ретроградным забросам содержимого желудка (а у части пациентов — и двенадцатиперстной кишки) в дистальный отдел пищевода. Указанный факт обосновывает целесообразность добавления прокинетики в схемы терапии ГЭРБ дополнительно к ИПП, прежде всего при наличии ДГЭР, а также при сочетанном течении ГЭРБ и ФД.

В качестве препарата выбора из группы прокинетики, учитывая доказанную эффективность и высокий профиль безопасности, оптимально рекомендовать назначение итоприда гидрохлорида.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70–97 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.]
- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018;67(3):430–440. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
- El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871–880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- Savarino E., Marabotto E., Bodini G. et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017;63(3):175–183. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02383-2.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). Terapevticheskiy arkhiv. 2011;83(1):45–50 (in Russ.).]
- Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. Dis Esophagus. 2016;29(2):159–165. DOI: 10.1111/dote.12310.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации. 2014. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752> (дата обращения: 21.02.2023). [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Barrett's esophagus. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association. 2014. (Electronic resource.) URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7752> (access date: 21.02.2023) (in Russ.).]
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Diseases of the esophagus. M.: GEOTAR-Media, 2019 (in Russ.).]
- Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012;(1):18–24. [Maev I.V., Samsonov A.A., Belyi P.A., Lebedeva E.G. Gastroesophageal reflux disease is the leading acid-dependent pathology of the upper gastrointestinal tract. Consilium Medicum. Gastroenterology. 2012;(1):18–24 (in Russ.).]
- Cook M.B., Wild C.P., Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1050–1061. DOI: 10.1093/aje/kwi325.
- Thukkani N., Sonnenberg A. The influence of environmental risk factors in hospitalization for gastro-oesophageal reflux disease-related diagnoses in the United States. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(8):852–861. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04245.x.
- Sonnenberg A., Massey B.T., Jacobsen S.J. Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries. Dig Dis Sci. 1994;39(1):183–188. DOI: 10.1007/BF02090080.
- Richter J.E., Rubenstein J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
- Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H. et al. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. Gastroenterology. 2010;139(6):1902–1911.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.019.
- Singh S., Sharma A.N., Murad M.H. et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(11):1399–1412.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
- Ливзан М.А., Колбина М.В., Матюшина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Дневник Казанской медицинской школы. 2014;1(4):44–48. [Livzan M.A., Kolbina M.V., Matoshina I.V. Adipose tissue hormones and non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. Kazan medical school diary. 2014;1(4):44–48 (in Russ.).]
- Abdelkader N.A., Montasser I.F., Bioumy E.E., Saad W.E. Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2015;28(7):691–698. DOI: 10.1111/dote.12271.
- Nelsen E.M., Kiriha Y., Takahashi N. et al. Distribution of body fat and its influence on esophageal inflammation and dysplasia in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):728–e762. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.007.
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Терапевтический архив. 2016;88(2):21–27. [Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevets T.S., Kiselev I. Specific features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. Terapevticheskiy arkhiv. 2016;88(2):21–27 (in Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh201688221-27.
- Маев И.В., Юренев Г.Л. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2019;91(2):126–133. [Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. Terapevticheskiy arkhiv. 2019;91(2):126–133 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000099.
- Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. Уральский медицинский журнал. 2015;1(124):132–137. [Gaus O.V., Akhmedov V.A. Effect of metabolic syndrome on the state of the liver parenchyma and biliary system in patients with cholelithiasis. Ural medical journal. 2015;1(124):132–137 (in Russ.).]
- Mikolasevic I., Poropat G., Filipec Kanizaj T. et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:6670065. DOI: 10.1155/2021/6670065.
- Wijarnpreecha K., Panjwatanan P., Thongprayoon C. et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Saudi Journal of Gastroenterology. 2017;23(6):311–317. DOI: 10.4103/sjg.sjg_161_17.

24. Hung W.-C., Wu J.-S., Yang Y.-C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease vs. obesity on the risk of erosive oesophagitis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(12):1143–1149. DOI: 10.1111/eci.12348.
25. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013;11(3):125–129. [Gaus O.V., Akhmedov V.A. Clinical, biochemical and immunological features of cholelithiasis associated with metabolic syndrome. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine*. 2013;11(3):125–129 (in Russ.).]
26. Khan A., Kim A., Sanossian C., Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1627–1638. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1627.
27. Di Ciaula A., Molina-Molina E., Bonfrate L. et al. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystomized patients. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(3):e13066. DOI: 10.1111/eci.13066.
28. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения пищевода при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;5:28–36. [Kaybysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. Morphofunctional changes of the esophagus at GERD in relation to refluxate nature. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;5:28–36 (in Russ.).]
29. Fass O.Z., Mashimo H. The Effect of Bariatric Surgery and Endoscopic Procedures on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(1):35–45. DOI: 10.5056/jnm20169.
30. Fox M., Barr C., Nolan S. et al. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):439–444. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.013.
31. Kahrilas P.J. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003;70(Suppl 5):S4–S19. DOI: 10.3949/ccjm.70.suppl_5.s4.
32. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P. et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):437–449. DOI: 10.1080/17512433.2020.1752664.
33. Poudereux P., Verdier E., Kahrilas P.J. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. *Lower esophageal sphincter. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(2):G242–G247. DOI: 10.1152/ajpgi.00301.2002.
34. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2014;2:76–81. [Bordin D.S. "Acid pocket" as a pathogenetic basis and therapeutic target for gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;2:76–81. (in Russ.).]
35. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;21(4):4–13. [Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Gastroesophageal reflux disease resistant to proton pump inhibitor therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(4):4–13 (in Russ.).]
36. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
37. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
38. Бордин Д.С., Никольская К.А., Бакулин И.Г. и др. Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021. [Bordin D.S., Nikolskaya K.A., Bakulin I.G. et al. Medical decision support system. *Gastroenterology: Clinical treatment protocols*. М.: "НИОЗММ"; 2021 (in Russ.).]
39. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. Под ред. О.М. Драпкиной. М.: Видокс; 2019. [Alekseyenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for general practitioners. *Drapkina O.M., ed. М.: Vidoks; 2019 (in Russ.).]*
40. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
41. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E. CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
42. Bischoff S.C., Barazzoni R., Busetto L. et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases — Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2364–2405. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.07.003.
43. Mathus-Vliegen E.M., Tygat G.N. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(11):1246–1252. DOI: 10.1080/003655202761020498.
44. Mathus-Vliegen E.M., van Weeren M., van Eerten P.V. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2-3):161–168. DOI: 10.1159/000075525.
45. Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):71–77. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2018;28(1):71–77 (in Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77.
46. Weijenborg P.W., Cremonini F., Smout A.J., Bredenoord A.J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):747–757.e350. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x.
47. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):165–175. DOI: 10.5056/jnm20161.
48. Ezzat W.F., Fawaz S.A., Fathey H., El Demerdash A. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40(4):350–356.
49. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. РМЖ. 2012;15:768. [Livzan M.A., Osipenko M.F. Syndrome of cross functional diseases of the digestive tract. *RMJ*. 2012;15:768 (in Russ.).]
50. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2431–2440. DOI: 10.1007/s10620-009-1076-x.
51. Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C. et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–197.
52. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1385–1390. DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8.
53. Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J. et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412–2419. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2412.
54. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones*. 2011;43(4):233–236.
55. Miyamoto M., Haruma K., Takeuchi K., Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(5):746–751. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05218.x.
56. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on

- Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854.
57. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H. et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538.
58. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–285. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z.
59. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H. et al. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):453–481. DOI: 10.5056/jnm21077.
60. Gastroesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
61. Camilleri M., Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol.* 2021;12:711500. DOI: 10.3389/fphar.2021.711500.
62. Goelen N., Jones M., Huang I.H. et al. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? An update and revision of the existing evidence. *United European Gastroenterol J.* 2023;11(2):146–162. DOI: 10.1002/ueg2.12362.
63. DiPalma J.R. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician.* 1990;41(3):919–924.
64. Bor S., Demir M., Ozdemir O., Yuksel K. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(9):1331–1346. DOI: 10.1177/2050640618799153.
65. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1089–1096. DOI: 10.1056/NEJMoa040582.
66. Маев И.В., Бордин Д.С., Андреев Д.Н. Тактика врача-гастроэнтеролога: практическое руководство. Под ред. И.В. Маева. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2021.
- [Maev I.V., Bordin D.S., Andreev D.N. Tactics of a gastroenterologist: a practical guide. Maev I.V., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russ.).]
67. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210–4214. DOI: 10.3748/wjg.v11.i27.4210.
68. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008;3:20–24.
- [Minushkin O.N., Loschinina Yu.N. Efficacy of Ganaton in GERD therapy. *Effective Drug Therapy in Gastroenterology.* 2008;3:20–24 (in Russ.).]
69. Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y. et al. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *Journal of Asthma.* 2019;15:1–9. DOI: 10.1080/02770903.2019.1641204.
70. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371.
71. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
72. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P. et al. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):233–243. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6.
73. Abid S., Jafri W., Zaman M.U. et al. Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):74–80. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i1.74.
74. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832–840. DOI: 10.1056/NEJMoa052639.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ

ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Гаус Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логина ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-2815-3992.

Лисовский Максим Андреевич — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

Контактная информация: Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.03.2023.

Поступила после рецензирования 05.04.2023.

Принята в печать 26.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria A. Livzan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

Olga V. Gaus — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

Dmitry S. Bordin — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, bldg. 6, Entuziastov Road, Moscow, 111123, Russian Federation; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, bldg. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya Str., Tver, 170100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2815-3992.

Maxim M. Lisovskiy — resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9674-0545.

Contact information: Olga V. Gaus, e-mail: gaus_olga@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.03.2023.

Revised 05.04.2023.

Accepted 26.04.2023.