



УДК 616.33.:616.379-008.64:615.24-035.1

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

<sup>1</sup>Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

<sup>2</sup>Омская государственная медицинская академия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

## Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики

**Тарасова Лариса Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, главный гастроэнтеролог МЗ Чувашской Республики, тел. +7-927-843-00-21, e-mail: tlarisagast18@mail.ru<sup>1</sup>

**Трухан Дмитрий Иванович** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, тел. +7-913-678-80-15, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru<sup>2</sup>

*Сахарный диабет относится к широко распространенным заболеваниям. Одним из наиболее частых гастроэнтерологических проявлений у больных сахарным диабетом является диабетический гастропарез. В коррекции проявлений диабетического гастропареза приоритетное значение приобретает выбор безопасного и эффективного прокинетики, которым на сегодняшний день является итоприда гидрохлорид.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, желудок, диабетический гастропарез, прокинетики, итоприда гидрохлорид.

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

<sup>1</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15 Moskovskiy Prospekt, Cheboksary, Russian Federation, 428015

<sup>2</sup>Omsk State Medical Academy, 12 Lenin St., Omsk, Russian Federation, 644043

## Diabetic gastroparesis: focus on the choice of a prokinetic

**Tarasova L.V.** — D. Med. Sc., Associate Professor, Head of the Faculty Therapy Department of Medical Faculty of I.N. Ulyanov Chuvash State University, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health Care of Chuvash Republic, tel. +7-927 843 00 21, e-mail: tlarisagast18@mail.ru<sup>1</sup>

**Trukhan D.I.** — D. Med. Sc., Associate Professor, Professor of the Internal Diseases and Polyclinic Therapy Department, tel. +7-913-678-80-15, e-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru<sup>2</sup>

*Diabetes mellitus is a widespread disease. One of the most common gastrointestinal manifestations in patients with diabetes is diabetic gastroparesis. In correction of diabetic gastroparesis priority importance belongs to the choice of a safe and effective prokinetic, which today is itopride hydrochloride.*

**Key words:** diabetes mellitus, stomach, diabetic gastroparesis, prokinetics, itopride hydrochloride.

Конец XX — начало XXI века ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). По прогнозам экспертов Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2030 году в мире будут болеть СД 552 млн человек (в 2011 г. это показатель составил 366 млн). Подавляющее большинство пациентов — больные с СД II типа [1].

В России количество больных СД, по мнению IDF, составляет на конец 2011 года 11,5% взрослого населения, что соответствует приблизительно 12,6 млн человек. По обращаемости в лечебные учреждения в РФ насчитывается 3357 млн больных СД на январь 2011 года [2]. Социальная значимость СД определяется его осложнениями. Общеизвестно, что СД

стал серьезной проблемой для здравоохранения, которая затрагивает лиц любого возраста и приводит к длительной утрате здоровья и ранней гибели больных.

В соответствии с пятым изданием «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2]: «Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов».

Гастроэнтерологические нарушения у больных СД в той или иной степени имеются практически у всех пациентов. В основе их развития лежат нарушения всех видов обмена (не только углеводного, но и белкового и жирового), гормональный дисбаланс (в том числе и изменение профиля желудочно-кишечных гормонов) и осложнения заболевания (диабетическая нейропатия, диабетическая макро- и микроангиопатия). Наличие изменений со стороны органов пищеварения усугубляет течение основного заболевания, часто может являться причиной декомпенсации сахарного диабета и оказывает свое дополнительное влияние на снижение качества жизни [3].

В развитии нарушений моторики ЖКТ у больных СД существенную роль играет диабетическая нейропатия. Диабетическая нейропатия — комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [2]. Среди многообразия клинических форм диабетической нейропатии выделяют и гастроэнтерологическую форму [4-7].

Желудок и другие отделы пищеварительного тракта (пищевод и кишечник) имеют принципиально одинаковое строение. Собственно стенка пищеварительной трубки состоит из следующих слоев — слизистой и подслизистой оболочки, мышечного и серозного слоев. Мышечная пластинка слизистой оболочки формируется из 1-3 слоев гладкомышечных клеток, расположенных, как правило, во внутреннем слое циркулярно, а в наружном продольно.

#### **Регуляция моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) осуществляется [8]:**

- вегетативной нервной системой (ВНС);
- собственной энтеральной (внутренней) нервной системой (ауэрбахово и мейсснерово сплетения);
- гормонами, регуляторными пептидами и биологически активными веществами;
- содержанием просвета пищеварительной трубки (количество, твердость, состав, калорийность, кислотность и др. пищевого комка);
- водителями ритма в структуре гладкомышечных клеток ЖКТ.

Важнейшая роль в регуляции моторной функции принадлежит медиаторам энтеральной (метасимпатической) нервной системы: дофамину и ацетилхолину.

Дофамин (допамин) — секретируется в отдельных участках стенки желудка, действует на специальные допаминовые рецепторы, расположенные здесь же, и оказывает ингибирующее, угнетающее действие на моторику стенок ЖКТ.

Большие дозы ацетилхолина вызывают двухфазную реакцию: возбуждение, сменяющееся торможением. В малых дозах ацетилхолин стимулирует сокращение кишки. От уровня адреналина и ацетилхолина в крови зависят моторные ответы кишечника при рефлекторных влияниях на него. Повышение уровня адреналина в крови усиливает тормозные и ослабляет возбуждающие нервные влияния на моторику кишечника. Ацетилхолин вызывает противоположный эффект. За счет действия ингибиторов фермента ацетилхолинэстеразы увеличивается период полураспада эндогенного ацетилхолина, а также потенцируется действие ацетилхолина в гладкомышечных клетках ЖКТ, в том числе тонкого и толстого кишечника.

Гастроэнтерологическая патология, в патогенезе которой важную роль играют нарушения моторики ЖКТ, подразделяется на две группы. К первой группе можно отнести заболевания с первичным нарушением двигательной функции пищеварительного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, идиопатический гастропарез, синдром раздраженного кишечника. Сахарный диабет, наряду с другими метаболическими (патология щитовидной железы, амилоидоз, ожирение и метаболический синдром), органическими (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки) и системными (системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит) заболеваниями относится ко второй группе болезней, которые могут привести к нарушениям моторики ЖКТ.

С 70-х годов прошлого века весь комплекс нарушений со стороны желудка при СД, объединялся термином «диабетическая гастропатия». Исследования моторно-эвакуаторной функции СД методами сцинтиграфии, электрогастрографии, антродуоденальной манометрии позволили выделить основную проблему пациентов с СД, которая обозначается как «гастропарез diabeticorum» или диабетический гастропарез [4, 9-12].

Гастропарез — ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого. Идиопатический гастропарез рассматривается как функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции и которое проявляется эпизодами тошноты, возникающими несколько раз в неделю, кратковременными эпизодами рвоты (не реже 1 раза в неделю) или стереотипными приступами рвоты (продолжительностью до 1 недели), возникающими не менее 3 раз в год [13].

В развитии диабетического гастропареза ведущую роль играет диабетическая нейропатия и прежде всего нарушение вагусной иннервации, что приводит к снижению двигательной функции антрального отдела желудка, дискоординации работы пилорического жома и двенадцатиперстной кишки [4, 5]. Свой вклад в формирование диабетического гастропареза вносят и другие факторы: гипергликемия, гормональный (мортилин, грелин) и электролитный дисбаланс, «желудочная аритмия» в результате уменьшения количества клеток-пейсмейкеров [6, 7, 11, 12].

Замедление желудочного транзита выявляется у 30-50% пациентов с СД. Примерно у 25-30% пациентов с СД выявляется клиническая симптоматика, отражающая нарушения сократительной способности и замедление продвижения пищи в нижележащие отделы. К типичным проявлениям диабетического гастропареза относятся раннее насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастриальной области), постпрандиальное переполнение или боль в верхней части живота, тошнота и рвота. Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно жирной), стрессе и декомпенсации СД [3, 4, 6].

Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению контроля гликемии, поскольку нарушает всасывание глюкозы и пероральных сахароснижающих препаратов. Актуальность диагностики и коррекции проявлений диабетического гастропареза определяется еще и тем, что для новых групп сахароснижающих препаратов, к которым относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид), характерно замедление моторики желудка [2].



Проявления гастропареза могут быть непостоянными: периоды ухудшения длятся до нескольких месяцев и сменяются «светлыми промежутками». Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно содержащей жиры), рецидивируют при стрессе и кетоацидозе.

Американскими гастроэнтерологами [14] предложен специальный опросник *Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI)*, базирующийся на трех шкалах: чувство переполнения после еды или раннее насыщение (4 признака), тошнота/рвота (3 признака) и вздутие живота в эпигастральной области (2 признака). Его модификация *GCSI-DD (GCSI — Daily Diary, 2009)* предназначена для ежедневной оценки симптомов гастропареза [15, 16].

В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной клинической симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и резким похуданием.

При физикальном обследовании пациента наряду с признаками дегидратации и нарушения нутритивного (трофологического) статуса, может определяться «шум плеска» натощак в эпигастральной и мезогастральной областях.

Наличие желудочных симптомов у больных СД является показанием к эндоскопическому исследованию. Для выявления возможных механических препятствий целесообразно провести рентгеноскопию желудка с контрастированием бариевой взвесью и последующей оценкой пассажа бария по кишечнику.

«Золотым стандартом» диагностики гастропареза считается 4-часовая сцинтиграфия желудка, которая позволяет оценить в динамике процесс эвакуации пищи из желудка и объективно подтвердить наличие гастропареза. Однако сцинтиграфия, как и ряд других инструментальных методов, используются преимущественно в специализированных медицинских учреждениях и в научных целях, и в повседневной клинической практике их применение, к сожалению, весьма ограничено. В качестве альтернативной методики, которая может быть доступна в структуре оказания первичной медицинской помощи, следует указать ультразвуковое исследование эвакуаторной функции желудка, которое хорошо коррелирует с данными сцинтиграфии, но при этом является более простым в проведении и менее дорогостоящим [3, 4, 6].

Курация пациентов с СД и наличием диабетического гастропареза зависит от тяжести заболевания и направлена на устранении основных клинических симптомов и соответственно улучшении качества жизни пациентов. С этой целью у всех больных необходимо проведение адекватного гликемического контроля, мониторинга уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <7,0%, модификации образа жизни и питания, а также фармакологической коррекции.

Выраженный эффект может оказать коррекция питания: частый прием пищи (6-8 раз в сутки), малыми порциями (размер порции сравнивают с объемом куриного яйца). В пище необходимо ограничить количество веществ, замедляющих эвакуацию из желудка — пищевых волокон и жиров (в периоды обострений — до 40 г в сутки). Целесообразно избегать употребления сырых овощей и фруктов, цельных зерновых, бобовых (повышают риск образования bezoаров). Замедляют опорожнение желудка употребление алкоголя и курение.

Жидкая или рафинированная пища быстрее эвакуируется из желудка и приносит облегчение. Прием пищи должен проходить в спокойных условиях, без сильных внешних раздражителей, пища должна быть

термически и химически щадящей. Быстрый прием пищи, разговоры во время еды могут служить причинами скопления газа в желудке с появлением вздутия живота, отрыжки воздухом, ощущения переполнения желудка.

Необходимо учитывать, что моторику желудка замедляет прием ряда лекарственных препаратов (антациды, антихолинергические препараты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, сукральфат и трициклические антидепрессанты).

Лекарственные препараты, используемые в терапии диабетического гастропареза, обладают свойствами прокинетики и антиэметиков. Большинство из используемых лекарственных средств — это прокинетики, их механизм действия связан с увеличением частоты и амплитуды сокращений желудка. В коррекции нарушений верхнего отдела ЖКТ у больных СД приобретает приоритетное значение выбор безопасного и эффективного препарата из группы прокинетики. На сегодняшний день эти препараты в Российской Федерации представлены тремя международными непатентованными наименованиями метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид.

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых ( $D_2$ ) рецепторов, а также серотониновых ( $5-HT_3$ ) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера в покое) и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем, у препарата имеется существенный недостаток, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии и гормональных нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал Q-T, но при его применении возможны как непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия), так и нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриовентрикулярная блокада).

Наличие большого числа побочных эффектов метоклопрамида, ограничивает выбор прокинетики в практической деятельности врача в настоящее время двумя действующими лекарственными веществами: домперидон и итоприда гидрохлорид [17, 18].

Домперидон блокирует дофаминовые  $D_2$ -рецепторы. Прокинетики связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид разработан японской компанией *Hokuriku Seiyaker Co. Ltd.* и применяется в гастроэнтерологии с 1995 года. Препарат, в отличие от домперидона и метоклопрамида, обладает двойным механизмом прокинетики действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с  $D_2$ -дофаминовыми

рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D<sub>2</sub>-рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Итоприда гидрохлорид (итомед) активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D<sub>2</sub>-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. В целом ряде зарубежных и отечественных исследований [19-25] отмечена высокая эффективность итоприда гидрохлорида при купировании симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии, в том числе и в сравнении с другими прокинетиками.

В ряде исследований [26-29] у пациентов с диабетическим гастропарезом было отмечено, что итоприда гидрохлорид эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет дискоординацию антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

Систематический анализ эффективности домперидона при диабетическом гастропарезе по результатам 28 исследований с 1981 по 2007 г. [30] продемонстрировал, что эффективность домперидона при этой патологии соответствует рекомендациям уровня С. Эксперты отмечают, что домперидон при диабетическом гастропарезе следует использовать с осторожностью, и настаивают на необходимости проведения хорошо спланированных широкомасштабных исследований, посвященных изучению целесообразности использования домперидона при сахарном диабете с замедленным опорожнением желудка.

Антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность, антихолинергические средства ослабляют действие домперидона. С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами МАО. Не исключается возможность влияния домперидона на всасывание одновременно с ним применяемых препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

Домперидон в отличие от итоприда гидрохлорида повышает уровень пролактина в сыворотке крови. Гиперпролактинемия может стимулировать появление нейро-эндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: противогрибковые препараты группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол), антибиотики группы макролидов (klarитромицин, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ампренавир, атазанапир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир), антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил), амиодарон могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме (совместное применение требует осмотрительности или противопоказано).

Бельгийская рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) в 2011 году отметила, что домперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью, стенокардией и нарушениями сердечного ритма [31].

В начале 2012 года Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об обновлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, на основании результатов двух

исследований, в которых был сделан вывод, что прием домперидона в высоких дозах (более 30 мг/сут.) или у пациентов старше 60 лет может быть ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [32].

В связи с этим MHRA были даны следующие рекомендации:

- домперидон следует использовать у взрослых и детей в минимальной эффективной дозе;
- следует избегать приема домперидона у пациентов, одновременно принимающих ЛС, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала QT;
- необходимо соблюдать особую осторожность при применении домперидона у пациентов с увеличенным интервалом QT, со значительными электролитными нарушениями, при застойной сердечной недостаточности.

Синдром удлинения интервала (СУИ) QT является отражением замедленной и асинхронной реполяризации миокарда, предрасполагающей к возникновению угрожающих для жизни аритмий и представляет собой потенциальный предиктор внезапной кардиогенной смерти. Для данного синдрома характерно сочетание практически бессимптомного течения и внезапной смерти, которая может наступить на фоне полного здоровья или периодических случаев потери сознания.

Наиболее характерным клиническим признаком СУИ QT является наличие приступов потери сознания (синкопе), связанных с психоэмоциональным (гнев, страх, резкие звуковые раздражители) или физическим стрессом (физическая нагрузка, плавание, бег). Приступу могут предшествовать резкая головная боль, онемение рук, чувство тревоги. Во время приступа возможны судороги тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже дефекацией. Продолжительность потери сознания во время приступа составляет, как правило, 1-2 минуты, но может достигать 20 минут. После окончания приступа характерны быстрое восстановление сознания и хорошая степень ориентации. У части пациентов эквивалентами синкопе являются приступы головокружения, внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение и боль за грудиной.

В апреле 2012 года Департамент государственного регулирования лекарственных средств Минздравсоцразвития России направил производителям препаратов с МНН домперидон письма с требованием об изменении инструкции по применению данных препаратов. Эта мера связана с тем, что препараты с МНН домперидон переводятся из безрецептурного в рецептурный статус [33].

В начале 2013 года Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) сообщило о том, планирует провести переоценку всех имеющихся данных о преимуществах и рисках домперидона [31].

Результаты применения итоприда гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T [19, 34, 35]. К основным побочным эффектам при приеме итоприда гидрохлорида относятся диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Итоприда гидрохлорид (итомед) не влияет на уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС. Препарат не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетиков при наличии у пациента сопутствующей кардиологической патологии.

Большая безопасность иторида гидрохлорида обу-



словлена тем, что он метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом P-450 (CYP450), то есть итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени [36, 37]. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 свидетельствует и о минимальном гепатотоксическом действии препарата, что позволяет и избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в том

числе ИПП. Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой.

Итоприда гидрохлорид, таким образом, выгодно отличается от других прокинетики по эффективности благодаря наличию двойного механизма действия и лекарственной безопасности, вследствие отсутствия серьезных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, является препаратом выбора для коррекции нарушенной моторики ЖКТ при диабетическом гастропарезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взгляд Международной диабетической федерации на положение с диабетом в России на основе отчета Российской диабетической федерации (РДФ). Пресс-релиз Российской диабетической газеты (РДГ) — 29 февраля 2012 г. — URL: <http://www.diabetes.org.ru/news/943-news-rda/143--29-2012-.html>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. — 5-й выпуск. — URL: [http://www.endocrincentr.ru/files/SD1/SD2011\\_3pr.pdf](http://www.endocrincentr.ru/files/SD1/SD2011_3pr.pdf)
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом // Справочник врача общей практики. — 2013. — № 8. — С. 51-59.
4. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 17. — URL: [http://rmj.ru/articles\\_7794.htm](http://rmj.ru/articles_7794.htm) (дата обращения 15.07.2013).
5. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium-Medicum. — 2007. — № 2. — URL: <http://gastroscan.ru/literature/authors/2555>
6. Филиппов Ю.И. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии // Врач. — 2011. — № 4. — С. 96-101.
7. Погромов А.П., Батурова В.Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения // Фарматека. — 2011. — № 5, 218. — С. 42-45.
8. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 5. — С. 4-10.
9. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В. Диабетический гастропарез: возможности прокинетики // Фарматека. — 2010. — № 5. — С. 37-43.
10. Alam U., Asghar O., Malik R.A. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options // Diabetes Ther. — 2010. — Vol. 1. — С. 32-43.
11. Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K., Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives // Expert Opin Pharmacother. — 2013. — Vol. 14, № 9. — P. 1171-1186.
12. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis // Am J Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108, № 1. — P. 18-37.
13. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466-1479.
14. Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms // Qual Life Res. — 2004 May. — Vol. 13, № 4. — P. 833-44.
15. Revicki D.A., Camilleri M., Kuo B. et al. Development and content validity of a gastroparesis cardinal symptom index daily diary // Aliment Pharmacol Ther. — 2009 Sep 15. — Vol. 30, № 6. — P. 670-80.
16. Revicki D.A., Camilleri M., Kuo B. et al. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD) // Neurogastroenterol Motil. — 2012 May. — Vol. 24, № 5. — P. 456-63.
17. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид // Российские медицинские вести. — 2013. — № 3. — С. 29-40.
18. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2013. — № 5. — С. 9-16.
19. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении // Consilium Medicum. — 2007. — Vol. 9, № 7. — С. 8-12.

20. Минушкин О.Н., Лощина Ю. Н. Эффективность применения препарата «Ганатон» в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 3. — С. 20-4.
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Трухманов А.С., Голубев Н.Н., Иванченко Е.А. Эффективность использования итоприда гидрохлорида у больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2008. — № 2. — С. 1-8.
22. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения Ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 1-4.
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и соавт. Перспективы применения нового прокинетики итоприда и домперидона в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 34-39.
24. Мязин П.Г. Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 355 с.
25. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами // Consilium Medicum. — 2012. — Vol. 14, № 8. — P. 29-31.
26. Masayuki N. et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis // Kiso to Rinsho. — 1997. — Vol. 31. — P. 2785-2791.
27. Savant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // JAPI. — 2004. — Vol. 52. — P. 626-628.
28. Lelyveld N., Linde J., Schipper M. Effect of itopride on gastric emptying in long-standing diabetes mellitus // J Neurogastroenterol Motil. — 2008. — Vol. 5, № 20. — P. 456-463.
29. Venkatesh V., Kulkarni K.P. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial) // J Indian Med Assoc. — 2008 Dec. — Vol. 106, № 12. — P. 814-815.
30. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A Systematic Review of the Efficacy of Domperidone for the Treatment of Diabetic Gastroparesis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 2. — P. 123-135.
31. Review of domperidone started. Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/referrals/Domperidone-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
32. Новая информация о кардиотоксичности домперидона // URL: [http://www.rlsnet.ru/news\\_1773.htm](http://www.rlsnet.ru/news_1773.htm)
33. Препараты с МНН Домперидон будут отпускаться по рецепту // URL: <http://pharmapactice.ru/57304>
34. Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia // J Indian Med Assoc. — 2003. — Vol. 101. — P. 387-8.
35. Gupta S., Kapoor V., Kapoor B. et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers // JK Practitioner. — 2005. — Vol. 12, № 4. — P. 207-10.
36. Mushiroda T., Douya R., Takahara E. et al. The involvement of flavin containing monooxygenase nase bun not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate // Drug Metabol Dispos. — 2000. — Vol. 28. — P. 1231-37.
37. Sahoo B.K., Das A., Agarwal S. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers // Arzneimittelforschung. — 2009. — Vol. 59, № 9. — С. 451-4.