УДК 616.248-06.12

Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride)

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, A.S. Trukhmanov

Цель исследования. Изучение особенностей клинической картины функциональной диспепсии (ФД) и эффективности применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении.

Материал и методы. Обследовано 509 больных ФД. До и после 4-недельного курса ганатона (итоприда гидрохлорида), назначавшегося в дозе 50 мг 3 раза в сутки, оценивалась выраженность клинических симптомов по 4-балльной системе.

Результаты. Отмечена высокая частота сочетания ФД с тошнотой, симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога) и синдромом раздраженного кишечника (метеоризм, расстройства дефекации). Применение ганатона способствовало исчезновению жалоб у 46,6% больных, значительно уменьшению их выраженности – у 47,8%.

Выводы. Ганатон является эффективным препаратом в лечении ФД и сопутствующих функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, прокинетики, ганатон (итоприда гидрохлорид).

Aim of investigation. Studying of clinical pattern of functional dyspepsia (FD) and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) in its treatment.

Material and methods. Overall 509 patients with FD were investigated. Before and after 4-week course of ganaton (itopride hydrochloride) 50 mg tid, severity of clinical symptoms was estimated by 4-point system.

Results. High frequency of combination of FD to nausea, symptoms of gastroesophageal reflux disease (heartburn) and irritable bowel syndromes (meteorism, disorders of defecation) was marked. Application of ganaton promoted relief of complaints in 46,6% of patients, significant decrease of their severity – at 47,8%.

Conclusions. Ganaton is efficient agent in treatment of FD and concomitant functional disorders of gastro-intestinal tract.

Key words: functional dyspepsia, prokinetics, ganaton (itopride hydrochloride).

Функциональная диспепсия (ФД) относится к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям [1]. По данным популяционных исследований, общая распространенность симптомов диспепсии среди населения достигает 25% [16, 24, 27]. При этом меньшую часть (33–40%) составляют больные с заболеваниями, входящими в группу органической

диспепсии (язвенной болезнью, опухолями желудка, хроническим панкреатитом и др.), а большую часть (60–67%) – пациенты с ФД [12, 20]. На долю больных с диспепсией приходится около 2–5% обращающихся за помощью к врачам общей практики [10, 19]. Среди всех предъявляемых гастроэнтерологических жалоб симптомы диспепсии составляют 20–40% [15].

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки – электр. почта arkalshep@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

В то же время целый ряд вопросов, связанных с клиническими аспектами ФД и важных для практикующих врачей, остаются недостаточно изученными. Противоречиво оценивается частота сочетания ФД с симптомами *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), хронической идиопатической тошнотой, *синдромом раздраженного кишечника* (СРК), недостаточно изучено влияние терапии прокинетики (в частности, итоприда гидрохлоридом) на отдельные симптомы диспепсии, а также на симптомы сопутствующих ГЭРБ и СРК. Это послужило авторам основанием для проведения собственных исследований.

Материал и методы исследования

В исследование вошли больные, которые соответствовали Римским критериям ФД III пересмотра (2006) [24]. Как известно, согласно этим критериям, ФД включает в себя 4 клинических симптома: боли в эпигастрии (иногда интерпретируемые пациентами как неприятные ощущения), чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение. При отборе больных обращалось внимание на то, чтобы диспептические жалобы отмечались у них в течение 3 последних месяцев и чтобы общая продолжительность симптомов диспепсии была не менее 6 мес. В зависимости от наличия в клинической картине заболевания тех или иных симптомов при постановке диагноза ФД выделялись два ее варианта: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром.

При этом в соответствии с Римскими критериями III наличие синдрома боли в эпигастрии устанавливалось в тех случаях, когда у больного по меньшей мере 1 раз в неделю отмечались умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастриальной области, которые не носили постоянного характера, были связаны с приемом пищи или появлялись натощак, не локализовались в других отделах живота, не уменьшались после дефекации и не сопровождалась признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

В свою очередь, наличие постпрандиального дистресс-синдрома констатировалось в тех ситуациях, когда у больного по меньшей мере несколько раз в неделю после еды при приеме обычного объема пищи возникали чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение.

Кроме того, оценивалась частота и других клинических симптомов, прежде включавшихся в синдром диспепсии, но в настоящее время рассматривающихся в рамках других гастроэнтерологических заболеваний (тошнота, отрыжка, изжога, регургитация), а также симптомов, входящих в синдром раздраженного кишечника (метеоризм, диарея, запоры, чередование запоров и диарей). Выраженность отмечавшихся клинических симп-

томов определялась с помощью балльной шкалы: оценка «0» означала отсутствие данного симптома, оценки «1», «2» и «3» — соответственно слабую, умеренную и значительную его выраженность.

Диагноз ФД, равно как и других сопутствующих функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), устанавливался на основании уже упоминавшегося соответствия жалоб больных Римским критериям III, а также с учетом отсутствия у больных изменений в клинических и биохимических анализах крови, органических изменений органов пищеварения при гастродуоденоскопии, колоноскопии и ультразвуковом исследовании брюшной полости и так называемых «симптомов тревоги» (лихорадка, признаков желудочно-кишечного кровотечения, немотивированного похудения и др.).

В исследование было включено 509 пациентов в возрасте от 18 до 83 лет с верифицированным диагнозом ФД. У 45 (8,5%) из них был выявлен синдром боли в эпигастрии, у 308 (60,8%) — постпрандиальный дистресс-синдром, у 156 (30,7%) — сочетание обоих вариантов ФД.

После установления диагноза больным назначали итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед.

На фоне проводившейся терапии в динамике (соответственно через 1, 2, 3 и 4 нед лечения) фиксировали изменение общего состояния больных, их приверженность к лечению (частоту преждевременного прекращения приема препарата). Кроме того, после окончания терапии вновь определяли выраженность клинических симптомов в баллах. Продолжительность достигнутого эффекта оценивали через 1 и 2 нед после окончания лечения.

Результаты исследования

Исследование завершили в общей сложности 497 больных (203 мужчины и 294 женщины). Частота основных симптомов ФД (ощущение тяжести в подложечной области, раннее насыщение, боли и чувство жжения в эпигастрии) оказалась следующей.

Ощущение тяжести в подложечной области после еды отмечалось у 389 (76,4%) пациентов, при этом средняя интенсивность этого симптома составила $1,94 \pm 0,0503$ балла. Раннее насыщение наблюдалось у 277 (54,4%) больных, средняя интенсивность $1,36 \pm 0,0225$ балла. Боли в эпигастрии имелись у 201 (39,5%) пациента, их средняя интенсивность была сравнительно невысокой ($0,86 \pm 0,0500$ балла). Чувство жжения в эпигастриальной области испытывали 153 (30,1%) больных, его средняя интенсивность составила $0,62 \pm 0,0401$ балла.

У наблюдавшихся больных часто выявлялись и другие гастроэнтерологические жалобы: тош-

нота — 53,1% (ее средняя интенсивность оказалась равной $1,06 \pm 0,0483$ балла), изжога — 52,9% ($1,09 \pm 0,0523$ балла), жалобы на отрыжку и регургитацию — соответственно 65,7 и 13,2% ($1,46 \pm 0,0586$ и $0,23 \pm 0,0288$ балла), метеоризм — 60,4% ($1,41 \pm 0,0565$ балла), расстройства стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи) — 36,5% ($0,55 \pm 0,0435$ балла).

Спустя неделю после начала лечения 89,8% пациентов отметили улучшение состояния, причем у 3% из них жалобы исчезли полностью. Через 2 нед практически у всех пациентов (98,8%) наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, при этом жалобы полностью отсутствовали у 10,5% больных. Через 3 нед дальнейшее улучшение достигнуто у 97,2%, а полное исчезновение жалоб — у 30% пациентов. В целом после окончания 4-недельного курса терапии жалобы отсутствовали у 199 из 429 больных (46,4%), значительное улучшение наступило у 205 (47,8%), незначительное — у 23 (5,4%).

Через 4 нед приема ганатона тяжесть в эпигастриальной области после еды полностью исчезла у 198 из 349 пациентов (56,7%), чувство раннего насыщения — у 202 из 277 (72,9%), боли в эпигастриальной области — у 150 из 201 (74,6%), чувство жжения в подложечной области — у 102 из 153 (66,7%), тошнота — у 224 из 269 (83,3%), изжога — у 178 из 268 (60,4%), отрыжка — у 160 из 333 (48,1%), регургитация (срыгивание) — у 59 из 67 (88,1%), метеоризм — у 170 из 311 (54,7%), расстройства стула (запоры, диарея, чередование диареи и запоров) — у 90 из 185 пациентов (48,7%).

В группе больных, у которых после лечения сохранялись жалобы, выраженность их значительно уменьшилась. Так, из 151 больного с сохранившимся ощущением тяжести после еды выраженность его у 9 пациентов оказалась умеренной, у остальных — слабой. Средняя интенсивность этого симптома уменьшилась с $1,94 \pm 0,0503$ до $0,32 \pm 0,0225$, т. е. на $1,62 \pm 0,0467$ балла; 95% доверительный интервал (ДИ) $1,53-1,71$, $p < 0,001$.

Из 75 больных, продолжавших жаловаться на чувство раннего насыщения, у 6 оно было умеренно, а у 68 — слабо выраженным. Средняя интенсивность данного симптома уменьшилась на фоне терапии ганатомом с $1,36 \pm 0,0527$ до $0,17 \pm 0,0187$, т. е. на $1,19 \pm 0,0503$ балла (95% ДИ $1,09-1,29$, $p < 0,001$).

Из 51 больного с сохранившимися после лечения болями в эпигастрии у 7 они были умеренно, а у 44 — слабо выраженными. Их средняя интенсивность снизилась с $0,86 \pm 0,0500$ до $0,12 \pm 0,0162$, т. е. на $0,74 \pm 0,0458$ балла (95% ДИ $0,65-0,87$, $p < 0,001$).

Чувство жжения в подложечной области сохранялось после лечения также у 51 пациен-

та. Его средняя интенсивность уменьшилась с $0,62 \pm 0,0401$ до $0,11 \pm 0,0144$ балла (соответственно на $0,51 \pm 0,0405$ балла; 95% ДИ $0,43-0,59$, $p < 0,001$).

Из 45 больных, у которых оставались жалобы на тошноту, ее выраженность у 6 была умеренной, у 6 — слабой. Средняя интенсивность тошноты снизилась с $1,06 \pm 0,0483$ до $0,10 \pm 0,0152$, т. е. на $0,96 \pm 0,0465$ балла (95% ДИ $0,87-1,05$, $p < 0,001$).

Изжога сохранялась у 90 пациентов, при этом у 10 она была умеренно выраженной, а у 80 — слабо выраженной. Ее средняя интенсивность уменьшилась с $1,09 \pm 0,0523$ до $0,20 \pm 0,0203$ — на $0,89 \pm 0,0480$ балла (95% ДИ $0,80-0,98$, $p < 0,001$).

Жалобы на отрыжку оставались после лечения у 143 больных: у подавляющего большинства (131) она была слабо выраженной. Ее интенсивность снизилась в среднем с $1,46 \pm 0,0568$ до $0,31 \pm 0,0234$ — на $1,15 \pm 0,0455$ балла (95% ДИ $1,06-1,24$, $p < 0,001$).

Регургитация (во всех случаях слабо выраженная) сохранялась после лечения у 8 пациентов, но ее средняя интенсивность уменьшилась с $0,23 \pm 0,0288$ до $0,02 \pm 0,0059$, т. е. на $0,21 \pm 0,0287$ балла (95% ДИ $0,16-0,27$, $p < 0,02$).

Жалобы на метеоризм сохранились у 141 больного, причем у 23 он был умеренно и значительно выраженным, а у 118 — слабо выраженным. Его средняя интенсивность снизилась с $1,41 \pm 0,0565$ до $0,34 \pm 0,0472$ — соответственно на $1,07 \pm 0,0472$ балла (95% ДИ $0,98-1,17$, $p < 0,001$).

Расстройства стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи) отмечались после лечения у 95 больных. В большинстве случаев (у 81 пациента) они были слабо выраженными. Средняя их интенсивность уменьшилась с $0,55 \pm 0,0435$ до $0,13 \pm 0,0148$, т. е. на $0,41 \pm 0,0376$ балла (95% ДИ $0,34-0,49$, $p < 0,001$).

Эффект ганатона продолжался и после завершения 4-недельного курса терапии. При контрольном обследовании через 1 нед после окончания лечения жалобы отсутствовали у 64,7% больных, через 2 нед — у 72,3% пациентов.

Приверженность к лечению ганатомом оставалась высокой на протяжении всего курса терапии. Преждевременное прекращение приема препарата было отмечено лишь в 3,7% случаев. Побочных эффектов в ходе лечения отмечено не было.

Обсуждение результатов исследования

При анализе различных клинических симптомов обращала внимание высокая частота сочетания у одного и того же больного различных вариантов ФД (синдрома боли в эпигастрии и постпрандиального дистресс-синдрома), составившая 30,7%, а также высокая частота сочетания ФД с симптомами ГЭРБ и СРК.

Вопросы соотношения между ФД и ГЭРБ оцениваются в литературе неоднозначно. Как известно, в Римских критериях I изжога, рассматриваемая сейчас как ведущий клинический симптом ГЭРБ, вообще считалась одним из симптомов ФД [26]. В дальнейшем изжога была изъята из синдрома диспепсии, и отнесена к симптомам ГЭРБ, однако с указанием на нередкую возможность сочетания ГЭРБ и ФД [2, 25]. В последних Римских критериях III было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [24]. Как показали собственные наблюдения, клинические симптомы сопутствующей ГЭРБ (изжога) отмечаются у 52,9% пациентов с ФД.

СРК часто фигурирует в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать с ФД [16]. Учитывая, что клиническая картина СРК существенно отличается от таковой при ФД (прежде всего обязательным наличием нарушений функции кишечника в виде запоров, диареи или чередования запоров и диареи) правильное говорить о сочетании между собой этих двух распространенных функциональных заболеваний. Частота сопутствующего СРК у больных ФД колеблется, по разным данным, от 13 до 45% [2, 5, 7, 18, 25, 33]. Такие большие расхождения объясняются тем, что авторы в своих исследованиях использовали различные критерии при постановке диагноза ФД (только боли в эпигастрии, боли в подложечной области, изжогу и срыгивание, боли в эпигастрии, тошноту и чувство переполнения и т. д.) и диагноза СРК (критерии Маннинга, Римские критерии I, Римские критерии II и т. д.). Но даже с учетом возможных поправок частота сочетания ФД и СРК оказывается очень высокой. В наших наблюдениях кишечные симптомы, свойственные СРК, в частности метеоризм и расстройство стула, наблюдались соответственно у 54,7 и 36,5% больных ФД.

Столь высокий процент сочетания ФД и СРК объясняется, по-видимому, общностью патогенетических звеньев обоих заболеваний. Показано, например, что у пациентов с СРК имеется повышенная висцеральная чувствительность по отношению к растяжению не только кишечника, но и желудка [30, 34]. Кроме того, установлено, что у 30% больных с СРК (особенно при варианте с преобладанием запоров) отмечается замедление эвакуации из желудка [8, 31].

Как известно, в Римских критериях II тошнота упоминалась в ряду других симптомов ФД. В Римских критериях III она вынесена в самостоятельную рубрику («хроническая идиопатическая тошнота»). Согласно результатам наших наблюдений, правомерность такого выделения вызывает определенные сомнения, учитывая обнаруженную

очень высокую частоту выявления сопутствующей тошноты у больных ФД (53,1%), которая особенно характерна для пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом.

Как было показано в различных исследованиях, важную роль в патогенезе ФД играют расстройства двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки: нарушение аккомодации, замедление опорожнения желудка, расстройства антродуоденальной координации и др. [6, 22]. Это послужило основанием для изучения влияния прокинетики (препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта) в лечении таких пациентов. Мета-анализ 14 исследований, включавших 1053 больных ФД, свидетельствовал о высокой эффективности прокинетики в лечении этого заболевания (61%), значительно превышавшей эффективность плацебо (41%). Показатель NNT при применении прокинетики оказался равным 4 [17].

Стимулирующее действие на моторику ЖКТ могут оказывать лекарственные препараты различных фармакологических групп: агонисты холинергических рецепторов (карбахол, бетанехол, физостигмин), антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-HT₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), агонисты мотилиновых рецепторов (эритромицин), и др. Однако ряд препаратов (карбахол, физостигмин) не применяется из-за выраженных побочных реакций, эффективность других (антагонисты мотилиновых рецепторов) нуждается в дальнейшем изучении.

Кроме того, целесообразность использования некоторых прокинетики лекарственных средств в последние годы пересмотрена. Так, агонист 5-HT₄-рецепторов цизаприд, прежде широко назначавшийся при лечении ФД, в настоящее время не применяется из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q-T, опасные желудочковые аритмии) [28]. Тегасерод, также продемонстрировавший способность улучшать аккомодацию желудка и стимулировать его эвакуаторную функцию при ФД [23, 29], в марте 2007 г. был изъят из обращения на фармацевтическом рынке США из-за повышения на фоне его приема риска развития острого инфаркта миокарда.

По существу, в качестве прокинетики препаратов сегодня широко применяются лишь антагонисты допаминовых рецепторов и препарат с комбинированным механизмом действия ганатон (итоприда гидрохлорид).

Эффективность метоклопрамида и домперидона при ФД подтверждается целым рядом исследований (в том числе метааналитических) [32]. В то же время метоклопрамид используется в клинической практике все реже и реже, что свя-

зано с его серьезными побочными проявлениями. Наиболее значимыми из них, встречающимися в 25–30% случаев после его применения (особенно в педиатрии, у лиц пожилого и старческого возраста), служат экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональные расстройства (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия) [14]. При назначении домперидона приведенные побочные явления встречаются не столь часто и выражены в меньшей степени [4].

Новый прокинетики с комбинированным механизмом действия ганатон является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Как продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, он обладает противорвотным эффектом, который реализуется благодаря взаимодействию с D_2 -допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по изучению применения итоприда гидрохлорида при ФД свидетельствовали о том, что через 8 нед лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших препарат соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в день, что достоверно превышало эффект плацебо (41%) [11].

В слепом рандомизированном сравнительном исследовании положительные результаты были отмечены у 81% больных ФД, получавших итоприда гидрохлорид, и у 70% пациентов, получавших домперидон [21]. Более высокой оказалась эффективность итоприда гидрохлорида и в сравнении с метоклопрамидом [13].

В сравнительном рандомизированном двойном-слепом исследовании при приеме больными ФД в течение 2 нед итоприда гидрохлорида (50 мг 3 раза в сутки) отличные и хорошие результаты зарегистрированы в достоверно большем числе случаев (93,3%), чем при назначении агониста

5-НТ₄-рецепторов мозаприда в дозе 5 мг 3 раза в сутки (63,3%) [3].

В Японии, где итоприда гидрохлорид применяется с 1995 г., был проведен ряд открытых клинических исследований, в которых этот препарат применялся в течение 2–4 нед в стандартной дозе (50 мг 3 раза в сутки) у больных хроническим гастритом, предъявлявших жалобы на тяжесть в подложечной области, раннее насыщение и тошноту. Клиническое улучшение при этом было достигнуто в 66,7–80% случаев.

Проведенные исследования подтвердили безопасность итоприда гидрохлорида [9]. Более чем у 10 млн больных не выявлено ни одного случая удлинения интервала Q–T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Нашими наблюдениями также доказана высокая эффективность ганатона при лечении больных ФД. Препарат способствовал полному исчезновению диспептических жалоб у 46,6% больных и значительному уменьшению их выраженности у 47,8% пациентов. Важно, что положительная динамика касалась не только непосредственно диспептических симптомов (ощущения тяжести в подложечной области, раннего насыщения, болей и чувства жжения в эпигастрии), но и симптомов других заболеваний, часто сопутствующих функциональной диспепсии (ГЭРБ, СРК, хронической идиопатической тошноты). В будущем это может расширить показания к применению рассматриваемого перспективного препарата.

Выводы

1. Функциональная диспепсия сравнительно редко протекает как изолированное заболевание. В клинической практике отмечается ее частое сочетание с идиопатической хронической тошнотой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника.

2. Применение ганатона (итоприда гидрохлорида) в течение 4 нед способствует полному исчезновению жалоб у 46,6% пациентов с функциональной диспепсией и значительному уменьшению их выраженности у 47,8% больных.

3. Терапия ганатоном (итоприда гидрохлоридом) характеризуется высокой приверженностью больных к лечению и отсутствием серьезных побочных эффектов.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. — М., 2000. — С. 1–7.
2. Agreus L., Svardssudd K., Nyren O. et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap

and lack of stability over time // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 671–680.

3. Amarapurkar D.N., Rank P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // J. Indian Med. Assoc. — 2004. — Vol. 102. — P. 735–760.

4. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // *Drugs.* – 1982. – Vol. 24. – P. 360–400.
5. *Caballero-Plasencia A.M., Sofos-Kantoyannis S., Valenzuela-Barraco M.* et al. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 517–522.
6. *Corsetti M., Tack J.* Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // *Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment* / Eds. *M. Camilleri, M.C. Spiller.* – London: W.B. Saunders, 2002. – P. 117–126.
7. *Crean G.P., Holden R.J., Knill-Jones R.P.* et al. A database on dyspepsia // *Gut.* – 1994. – Vol. 35. – P. 191–202.
8. *Evans P.R., Bak Y.T., Shuter B.* et al. Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 42. – P. 2087–2093.
9. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // *Gastroenterology Today.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1–8.
10. *Holtmann G., Talley N.J.* Clinician's manual on managing dyspepsia. – London: Life Science Communications, 2000. – 88 p.
11. *Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T.* et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 832–840.
12. *Hotz J.* Das Reizmagen-Syndrom. Nicht-ulzeröse Dyspepsie (NUD). – Gastro-Liga. – Frankfurt (Main), 2000. – 55 s.
13. *Kanath S.* Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metaclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAMA India.* – 2003. – Vol. 2. – P. 95–98.
14. *Karamanolis G., Tack J.* Promotility medications – now and in the future // *Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 24. – P. 297–307.
15. *Knill-Jones R.P.* Geographical differences in the prevalence of dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1991 – Vol. 26. (suppl. 182). – P. 17–24.
16. *McQuaid K.R.* Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Eds. *M. Feldman* et al. – 7th ed. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2002. – P. 102–118.
17. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1215–1227.
18. *Perri F., Clemente R., Vesta V.* et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 2082–2088.
19. *Peura D.* Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Clinician's viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes.* – Abstract book. – Montreal, 2005. – P. 16–18.
20. *Richter R.* Stress and psychological and environment factors in functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1991 – Vol. 26. (suppl. 182). – P. 40–46.
21. *Sawant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* – 2004. – Vol. 52. – P. 626–628.
22. *Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A.* et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 1036–1042.
23. *Tack J.* New therapeutic targets for FD: what, how and whom? // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes.* – Abstract book. – Montreal, 2005. – P. 22–24.
24. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.
25. *Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D.* et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 1259–1268.
26. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. *Functional gastroduodenal disorders* // *The functional gastrointestinal disorders.* – Boston–N.-Y.–Toronto–London, 1994. – P. 71–113.
27. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C.* et al. *Functional gastroduodenal disorders* // *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders* / Ed. *D.A. Drossman.* – 2nd ed. – Allen Press, 2000. – P. 299–350.
28. *Tonini M., de Ponti F., di Nucci A., Crema F.* Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 1585–1591.
29. *Tonini M., Pace F.* Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // *Gastrointestinal pharmacology and therapeutics* / Eds. *C. Scarpignato, F. di Mario.* – Basel: Karger, 2006. – P. 96–113.
30. *Trimble K.C., Farouk R., Pryde S.F.* et al. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 1607–1613.
31. *Van Wijk H.J., Smout A.J., Akkermans L.M.* Gastric emptying and dyspeptic symptoms in the irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 99–102.
32. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J.* Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 689–696.
33. *Whitehead W.E.* Functional bowel disorders: are they independent diagnoses? // *Neurogastroenterology* / Ed. *E. Corazziari.* – Berlin: W. de Gruyter, 1996. – P. 65–74.
34. *Zigheboim J., Talley N.J., Phillips S.F.* et al. Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 819–827.