

Современные возможности применения прокинетиков в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова, С.А. Баранов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра пропедевтики внутренних болезней,
г. Москва, Российская Федерация

Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment

A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova, S.A. Baranov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, chair of internal diseases
propedeutics, Moscow, the Russian Federation

Цель лекции. Познакомить врачей-гастроэнтерологов с современными подходами к назначению прокинетиков при лечении больных с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Основные положения. ГЭРБ относится к кислото-зависимым заболеваниям, поскольку основное значение в ее развитии имеет повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода. Однако важную роль в патогенезе данного заболевания играют также нарушения моторики пищевода и желудка: увеличение числа преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, снижение пищеводного клиренса, повышение внутрижелудочного давления. Эти факторы, а также нередко

Aim of the lecture. To present modern approaches to prokinetic treatment at gastroesophageal reflux disease (GERD) to gastroenterologists.

Summary. GERD belongs to acid-related diseases, because detrimental action of hydrochloric acid on esophageal mucosa plays major role in its pathogenesis. However esophageal and stomach motility disorders, e.g.: increase in frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations, decrease of esophageal clearance and increase of intragastric pressure play important role in GERD development as well. These factors along with the not uncommon resistance of GERD patients to the proton pump inhibitors (PPI) caused by nonacidic refluxes require prokinetic admin-

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Kurbatova Anastasia A. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Баранов Сергей Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Baranov Sergey A. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov University. Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 20.09.2017 / Received: 20.09.2017

наблюдающаяся резистентность больных с ГЭРБ к ингибиторам протонной помпы (ИПП), обусловленная в ряде случаев не кислотным характером рефлюктата, оправдывают применение прокинетиков в лечении данного заболевания. При этом чаще всего прокинетики назначают в режиме дополнительной — по отношению к приему ИПП — терапии. Оптимальным прокинетиком, доказавшим свою эффективность при лечении ГЭРБ и других заболеваний, сопровождающихся нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта, в настоящее время является итоприда гидрохлорид (Ганатон®).

Заключение. Учитывая важную роль нарушений моторики пищевода и желудка в возникновении ГЭРБ, прокинетики можно применять в комплексном лечении заболевания, особенно при неэффективности монотерапии ИПП.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения моторики пищевода и желудка, прокинетики.

istration. Most commonly prokinetics are prescribed as supplemental to PPI treatment. At the present time the optimal prokinetic drug, with proved efficacy at GERD and other diseases associated to gastrointestinal dysmotility is itopride hydrochloride (Ganaton®).

Conclusion. Taken into account important role of esophageal and stomach dysmotility in GERD pathogenesis, prokinetics can be recommended for comprehensive disease treatment, especially at PPI inefficacy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, dysmotility of the esophagus and stomach, prokinetics.

Для цитирования: Шептулин А.А., Курбатова А.А., Баранов С.А. Современные возможности применения прокинетиков 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

For citation: Sheptulin A.A., Kurbatova A.A., Baranov S.A. Modern options of prokinetics in gastroesophageal reflux disease treatment. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):71-77
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-71-77

Как известно, под *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) понимают заболевание, при котором отмечается патологический заброс содержимого желудка в пищевод с развитием характерной клинической картины, сопровождающейся или не сопровождающейся видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода.

ГЭРБ относят к кислотозависимым заболеваниям, поскольку в большинстве случаев основную роль в ее развитии играет длительный контакт слизистой оболочки пищевода с соляной кислотой в результате более продолжительного, чем в норме, сохранения рН в пищеводе ниже 4,0. В связи с этим ведущее место в лечении ГЭРБ в настоящее время отводят *ингибиторам протонной помпы* (ИПП), которые считают наиболее эффективными и безопасными препаратами в терапии данного заболевания [1]. В то же время в лечении ГЭРБ используют препараты других групп, в частности прокинетики, нормализующие двигательную функцию различных отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). При этом можно выделить ряд факторов, которые способны служить обоснованием целесообразности назначения прокинетиков таким пациентам.

Основания для применения прокинетиков в лечении больных с ГЭРБ

Основание 1. Роль нарушений моторики верхних отделов ЖКТ в патогенезе ГЭРБ

Несмотря на ведущее значение кислотного фактора в развитии ГЭРБ, ее можно также считать заболеванием с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов ЖКТ [1]. К возникновению ГЭРБ приводят в первую очередь снижение тонуса *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС), вызывающее эпизоды его *преходящего расслабления* (ПРНПС), ослабление пищеводного клиренса (способности пищевода удалять обратно в желудок попавшее в него при рефлюксе содержимое), повышение внутрижелудочного давления вследствие нарушения эвакуации из желудка.

Как подчеркивали М.М. Wolfe и R.C. Lowe [2] в ходе согласительного совещания, проходившего в канадском городе Уистлере (2006), которое было посвящено вопросам оптимизации лечения ГЭРБ, «с учетом того, что ГЭРБ — это заболевание с первичным нарушением моторики, прокинетики были бы идеальными препаратами для ее лечения». Известный американский гастроэнтеролог J. Dent, выступая на курсе последипломного совершенствования, проводившегося

в рамках 17-й Объединенной Европейской недели гастроэнтерологии в Лондоне (2009), с лекцией о новом понимании патофизиологии ГЭРБ, отметил, что «наиболее важным патогенетическим фактором ГЭРБ является увеличение числа спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и предупреждение его релаксации служит лучшим способом профилактики эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса» [3].

Основание 2. Высокая частота случаев ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы

После установления зависимости заживления эрозий слизистой оболочки пищевода у больных с ГЭРБ от продолжительности повышения внутрипищеводного pH (правило Белла) и способности ИПП обеспечивать необходимую продолжительность сохранения pH в пищеводе выше 4,0 [4] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с лечением ГЭРБ, решены. Однако накопленный клинический опыт свидетельствовал о поспешности таких выводов. Установлено, что общая частота случаев клинической неэффективности ИПП при лечении ГЭРБ составляет 10–40% [5], причем у 7–23% больных изжога сохраняется даже при приеме ИПП 2 раза в сутки [6, 7]. Это дало основание ведущим гастроэнтерологам сделать заключение, что «волна первоначального энтузиазма, связанная с результатами применения ИПП при лечении ГЭРБ, после появления ряда отрезвляющих публикаций несколько стихла» [8].

Конечно, существуют объяснения неэффективности терапии ГЭРБ, не связанные непосредственно с ИПП: недостаточная приверженность больных лечению, его высокая стоимость и т.д. [9], однако были выявлены и объективные причины недостаточной эффективности ИПП при ГЭРБ. В частности, она может быть связана с сохраняющимися «ночными кислотными прорывами» (nocturnal acid breakthrough). Этим термином обозначают периоды сохранения pH в пищеводе < 4,0 в ночное время продолжительностью более 1 ч. «Ночные кислотные прорывы» отмечаются у 10% больных с ГЭРБ, получающих различные ИПП, в том числе в режиме их приема 2 раза в сутки [6, 10].

Основание 3. Некислотный характер рефлюктата при ГЭРБ

Резистентность к ИПП у больных с ГЭРБ может быть связана также с наличием некислотных рефлюксов, при которых клинические симптомы, в первую очередь изжога, возникают в результате действия желчи и панкреатических ферментов на слизистую оболочку пищевода, а также вследствие растяжения стенки пищевода, обусловленного рефлюксом. ИПП в таких случаях малоэффективны. Классическим примером

некислотного дуоденоэзофагеального рефлюкса может служить рефлюкс-эзофагит, возникающий после гастрэктомии. В выявлении некислотных рефлюксов помогает комбинированное применение суточного мониторирования pH в пищеводе и внутривисцеральной многоканальной импедансометрии. Проведенные исследования показали, что некислотный характер рефлюктата отмечается у 20,5% больных с ГЭРБ [11], а в тех случаях, когда в рефлюктате выявляют желчь, т.е. имеются основания предполагать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, логично, по мнению J. Task [12], назначение прокинетиков.

Основание 4. Изменение подходов к назначению ингибиторов протонной помпы при ГЭРБ

В последние годы установлены более строгие показания к длительному применению ИПП при ГЭРБ. Видный специалист в области клинической фармакологии ИПП С. Scarpignato писал: «Неправильное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), особенно пожилым больным с коморбидными состояниями, принимающим много других препаратов и имеющим повышенный риск побочных эффектов при длительном приеме ИПП в силу лекарственных взаимодействий, вызывает большую озабоченность. Как следствие, в последнее десятилетие ежегодно возрастает число публикаций, посвященных побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям при применении ИПП» [13]. Применительно к назначению ИПП при ГЭРБ появились термины «overuse» («чрезмерное применение») и «deprescribing» («уход от назначения»), отражающие стремление отказаться от длительного применения ИПП. Подобные ограничения относятся только к больным с неэрозивными формами ГЭРБ и не касаются пациентов с эрозивными формами заболевания и пищеводом Баррета [14]. Понятно, что в таких условиях возрастает значение препаратов других групп, в частности прокинетиков.

Основание 5. Частое сочетание ГЭРБ с другими нарушениями моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В июне 2017 г. известный специалист в области нарушений моторики ЖКТ J. Task проводил в Лёвене (Бельгия) мастер-класс с чтением лекций по диагностике и лечению функциональных заболеваний ЖКТ. Когда после одной из лекций его спросили о возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ, J. Task ответил: «Чем чаще я обнаруживаю симптомы диспепсии у больных с ГЭРБ, тем больше я нахожу оснований для назначения им прокинетиков». Действительно, у половины больных с ГЭРБ обнаруживают симптомы *функциональной диспепсии* (ФД)

и у 40–52% пациентов с ФД выявляют сопутствующую ГЭРБ [15, 16]. Такая высокая частота сочетания ГЭРБ и ФД объясняется тем, что нарушения аккомодации фундального отдела желудка и замедление его опорожнения способствуют увеличению частоты эпизодов ПРНПС [17]. Безусловно, назначение таким больным прокинетиков патогенетически обосновано.

Эффективность прокинетиков в лечении ГЭРБ

Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важнейшие звенья патогенеза заболевания. Прокинетики повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Известно, что ИПП замедляют опорожнение желудка вследствие неадекватного гидролиза компонентов пищи в условиях сниженной секреции соляной кислоты и изменения уровня гастрина [18]. Добавление прокинетиков позволяет устранить этот нежелательный эффект ИПП [19].

Чаще всего прокинетики применяют при лечении ГЭРБ как дополнение к терапии ИПП (режим «add-on medication»). Опубликованный недавно мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков (блокаторов допаминовых рецепторов, селективных агонистов рецепторов гамма-аминооксимасляной кислоты [GABA(B)-рецепторов], агонистов 5-НТ₄-рецепторов) при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИПП способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов (2,14–3,02, $p < 0,00001$) и числа эпизодов рефлюкса (–5,96 [–1,78]: $N = 0,0003$). На основании результатов проведенного мета-анализа авторы пришли к заключению, что «комбинация прокинетиков и ИПП может быть новой парадигмой в лечении больных с ГЭРБ, у которых монотерапия ИПП является недостаточно эффективной» [20].

В настоящее время прокинетики входят в национальные рекомендации по лечению ГЭРБ разных стран. Так, положение 63 Рекомендаций Немецкого общества гастроэнтерологии по ведению больных с ГЭРБ гласит, что «при недостаточном клиническом эффекте ИПП у больных с ГЭРБ после контроля приверженности пациента лечению необходима оптимизация терапии». В комментарии к этому положению отмечается, что под оптимизацией подразумевается назначение H₂-блокаторов или прокинетиков дополнительно к ИПП [21]. Рекомендации Японского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению ГЭРБ предусматривают добавление прокинетиков к лечению в случаях резистентности больных к монотерапии ИПП [22].

В Рекомендациях *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) по диагностике и лечению ГЭРБ отмечается, что «прокинетики способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшая количество ПРНПС и улучшая пищеводный клиренс, и могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП» [1].

В последние 20 лет при лечении ГЭРБ назначали прокинетические препараты различных фармакологических групп: антагонисты дофамина рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты 5-НТ₄-рецепторов (цизаприд, тегасерод), препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид (Ганатон®) и др.

Наиболее известные **блокаторы дофамина рецепторов** — *метоклопрамид* и *домперидон*. При этом метоклопрамид оказывает как центральное, так и периферическое антидофаминергическое действие, а домперидон влияет преимущественно на дофамина рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Метоклопрамид и домперидон повышают тонус НПС, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка, улучшают антро-дуоденальную координацию. Отмечена умеренно выраженная эффективность блокаторов дофамина рецепторов при лечении ГЭРБ [23]. Однако в клинической практике метоклопрамид находит очень ограниченное применение из-за высокой частоты (до 25%) возникновения побочных эффектов, к которым относятся экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия).

В последние годы установлено, что домперидон способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q–T, что может привести к развитию выраженных нарушений ритма. Риск возникновения таких побочных явлений увеличивается при одновременном приеме препаратов, метаболизирующихся, как и домперидон, с помощью системы CYP3A4, в результате чего возрастает концентрация домперидона в крови. Учитывая это, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) распространило письмо, в котором предостерегает от назначения домперидона больным старше 60 лет и предлагает ограничить показания к применению домперидо-

на симптоматическим лечением тошноты и рвоты в течение не более 7 дней. Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность среднетяжелой и тяжелой степени, беременность, период кормления грудью, возраст менее 12 лет и массу тела менее 35 кг, а также одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал $Q-T$ и ингибирующих фермент CYP3A4 [Письмо № 20–3/162 от 05.03.2015].

Агонисты 5-HT₄-рецепторов способствуют высвобождению ацетилхолина в нейронных сплетениях мышечной оболочки ЖКТ. Широко применявшийся в 90-х годах прошлого века препарат этой группы *цизаприд* оказывал выраженное стимулирующее действие на моторику пищевода и желудка, повышая тонус НПС, усиливая сократительную активность желудка и нормализуя антродуоденальную координацию.

Опубликовано большое число работ об эффективности цизаприда при курсовом и поддерживающем лечении ГЭРБ, которая соответствовала таковой при применении ранитидина или даже превосходила ее. Наилучшего результата достигали при комбинированном назначении цизаприда и H₂-блокаторов. Однако из-за обнаруженных выраженных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала $Q-T$, опасные желудочковые аритмии) цизаприд в 2000 г. был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран.

Другой препарат, относящийся к этой группе, *тегасерод*, первоначально хорошо зарекомендовал себя при лечении синдрома раздраженного кишечника у женщин (вариант с преобладанием запора), были получены также обнадеживающие результаты применения тегасерода при лечении ГЭРБ [24]. Однако в марте 2007 г. реализация тегасерода на фармацевтическом рынке была приостановлена из-за повышения риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) на фоне приема препарата.

В Японии для лечения ГЭРБ был предложен агонист 5-HT₄-рецепторов *мозаприд*, однако его эффективность получила противоречивую оценку [19, 25–27].

К новым **прокинетикам с комбинированным механизмом действия** относится *итоприда гидрохлорид*, который является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокаторм ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием здоровых добровольцев показало, что итоприда гидрохлорид в дозе 50

и 100 мг 3 раза в день предупреждает возникновение эпизодов ПРНПС, что, по мнению авторов, может служить объяснением его эффективности при ГЭРБ [28].

Проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности итоприда гидрохлорида при лечении ГЭРБ. Так, О.Н. Минушкин и Ю.Н. Лощина [29] применяли препарат Ганатон® в течение 4 нед в дозе 50 мг 3 раза в сутки при лечении 20 больных с ГЭРБ. Авторы отметили уменьшение выраженности изжоги уже к 7-му дню лечения и полное ее исчезновение у 90% больных к 9-му дню. При этом улучшались показатели качества жизни и общее самочувствие больных.

В исследовании, проведенном К. Ипоуе и соавт. [30], итоприда гидрохлорид применяли при лечении больных с ФД и сопутствующими симптомами ГЭРБ в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 8 нед. На фоне приема препарата были отмечены уменьшение выраженности изжоги у 56% больных, улучшение эндоскопической картины у 34,6%. В более позднем исследовании [31] итоприда гидрохлорид, который назначали больным с ГЭРБ в дозе 50 или 100 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед, способствовал достоверному клиническому улучшению и уменьшению продолжительности снижения рН в пищеводе. При его добавлении к рабепразолу при лечении больных с ГЭРБ со слабодиспепсическими симптомами уменьшались выраженность клинических симптомов и общее число гастроэзофагеальных рефлюксов (с 24,5 до 13,5) [32]. Важным преимуществом итоприда гидрохлорида по сравнению с другими прокинетиками является его высокий профиль безопасности, что было специально подчеркнуто в Римских критериях функциональных расстройств IV пересмотра (2016) [33].

В Рекомендациях РГА по диагностике и лечению ГЭРБ итоприда гидрохлорид (в дозе 50 мг 3 раза в сутки) позиционируется как препарат для патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку он нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта (уровень достоверности доказательств 1, уровень убедительности рекомендаций А) [1].

В настоящее время изучается целесообразность применения при лечении ГЭРБ препаратов других фармакологических групп, оказывающих влияние на тонус НПС. Так, примерно 15 лет назад в литературе появились упоминания о способности агониста GABA(B)-рецепторов *баклофена* уменьшать число спонтанных расслаблений НПС у больных с ГЭРБ [34–36]. Мета-анализ 5 контролируемых исследований показал, что применение баклофена способствует уменьшению числа эпизодов спонтанного расслабления НПС и продолжительности снижения рН в пищеводе [37]. Однако в широкую клиническую практику баклофен так и не был внедрен, поскольку его

применение ограничивают серьезные побочные неврологические эффекты (головокружение, спутанность сознания).

Проводят также клинические испытания применения при лечении ГЭРБ нового агониста ГАВА(В)-рецепторов *AZD3355 (лезагаберан)*, который при его назначении в дозе 65 мг 2 раза в сутки в сочетании с ИПП способствует уменьшению общего числа рефлюксов и повышению pH в пищеводе [38]. Изучается также возможность использования антагониста рецепторов холецистокинина (ССК₁-рецепторов) *локсиглуида*, препятствующего релаксации НПС у больных с ГЭРБ [39].

Эпизоды ПРНПС модулируются метаболическим рецептором глутамата 5 (mGluR5). Показано, что селективный антагонист (mGluR5) *мавоглурант (AFQ056)*, который применяли при лечении больных с ГЭРБ в дозе 400 мг, достовер-

но уменьшал число постпрандиальных эпизодов желудочно-пищеводного рефлюкса [40]. Авторы проведенного исследования полагают, что в будущем этот препарат может найти свое место в лечении резистентных форм ГЭРБ.

Таким образом, объективная оценка эффективности проводимой больным с ГЭРБ монотерапии антисекреторными препаратами способствовала пересмотру места прокинетики в лечении таких больных. Сохранение у больных симптомов ГЭРБ на фоне терапии ИПП (особенно при подтверждении наличия некислотных рефлюксов) может служить показанием к назначению прокинетики (в частности, итоприда гидрохлорида). В настоящее время многие терапевтические алгоритмы лечения больных с ГЭРБ предполагают включение в них в качестве средств дополнительной терапии прокинетики, способных повысить эффективность лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A.* et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95].
2. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the future of GERD. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):204-8.
3. *Dent J.* Pathophysiology of GERD: a new understanding. 17 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. London; 2009. P. 153-5.
4. *Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W.* et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (Suppl. 1):59-67.
5. *Baldi F.* PPI non responsive heartburn. 15 United European Gastroenterology Week. Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. Paris; 2007. P. 143-8.
6. *Hunt R.H., Yuan Y., Yaghhoobi M.* GERD: new strategies and new failures. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):72-7.
7. *Mainie I., Tutuian R., Shay S.* et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut 2006; 55:1398-402.
8. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006. J Clin Gastroenterol 2007; 41 (Suppl. 2):222-5.
9. *Шептулин А.А.* Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(6):81-5 [*Sheptulin A.A.* Modern approach and perspectives of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6): 81-5].
10. *Peres de la Serna J., Ruiz de Leon A., Sevilla-Mantilla C.* et al. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice. 15. UEGW. Abstracts. Gut 2007; 56 (Suppl. 3):A217.
11. *Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А.* и др. Морфофункциональные изменения пищевода при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. Клинический перспект гастроэнтерол гепатол 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. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2014; 5:28-36].
12. *Tack J.* Review article: the role of bile and pepsin on the pathophysiology and treatment of gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (Suppl. 2):10-6.
13. *Scarpignato C., Gatta L., Zulo A., Blandizzi C.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid depression. BMC Med 2016; 14:179. Doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
14. *Farrell B., Pottier K., Thompson W.* et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician 2017; 63(5): 354-64.
15. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А.* Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 144 с. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A.* Functional dyspepsia. M.: Medpress-inform; 2017. 144 p.].
16. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2019; 19(6):17-22 [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Clinical aspects of the functional dyspepsia and ganaton (hydrochloride itopride) efficacy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2019; 19(6): 17-22].
17. *Pauwels A., Altan E., Tack J.* The gastric accommodation response to meal determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux

- events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:581-8.
18. *Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y.* Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systemic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2431-40.
 19. *Lim H.C., Kim J.H., Youn Y.H.* et al. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(4):495-502.
 20. *Ren L.H., Chen W.X., Qian L.J.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(9):2412-9.
 21. *Koop H., Fuchs K.H., Labnensz L.* et al. S2k-Leitlinie: Gastroesophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2014; 52(11):1299-346.
 22. *Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu J.* et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51(8):751-67.
 23. *Шептулин А.А., Голочевская В.С.* Прокинетики в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Клин фармакол и тер* 1996; 1:94-6 [*Sheptulin A.A., Golochevskaya V.S.* Prokinetics in treatment of gastroenterological diseases. *Klin farmakol i ter* 1996; 1:94-6].
 24. *Kahrilas P.J., Quigley E.M., Castell D.O., Spechler T.J.* The effects of tegaserod (HTF 919) on esophageal acid exposure in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:503-9.
 25. *Koshino K., Adachi K., Furuta K.* et al. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(6):1066-71.
 26. *Miwa H., Inoue K., Ashida K.* et al. Randomized clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease — a double-blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(3):323-32.
 27. *Cho Y.K., Choi M.G., Park E.Y.* Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58(4):1035-41.
 28. *Scarpellini E., Vos R., Blondeau K.* et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(1):99-105.
 29. *Минушкин О.Н., Лощина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии 2008; 3:1-4 [*Minushkin O.N., Loschinina Yu.N.* Efficacy of the drug Ganaton at the treatment of GERD patients. *Effective pharmacotherapy in gastroenterology* 2008; 3:1-4].
 30. *Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O.* Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clin Med* 1999; 15: 1803-8.
 31. *Kim Y.S., Kim T.H., Chi C.S.* et al. Effect of itopride, a new prokinetic in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4210-4.
 32. *Лущук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В.* Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Тер арх* 2017; 89(4):57-63 [*Lishchuk N.B., Simanenkova V.I., Tikhonov S.V.* Individualized approach for «non-acidic» forms of gastroesophageal reflux disease. *Ter arkh* 2017; 89(4):57-63].
 33. *Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L.* et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-92.
 34. *Lidiums I., Lehmann A., Checklin H.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000; 118: 7-13.
 35. *Zhang Q., Lehmann A., Rigda R.* et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux by the GABA agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50:19-24.
 36. *Vela M., Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:243-51.
 37. *Macatula T.C., Nolasko E.R., Gloria V.I.* et al. Use of baclofen in the treatment of gastroesophageal disease: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56 (Suppl. 3):216.
 38. *Boeckstaens G.E., Denison H., Ruth M.* Effect of A ZD3355, a novel GABA(B) agonist, on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with GERD with symptoms despite proton pump inhibitor treatment. *Gut* 2009; 58 (Suppl. 2):A6.
 39. *Trugdill N.J., Hussain F.N., Moustafa M.* et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower oesophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1357-64.
 40. *Rouzade-Dominguez M., Pezous N., David O.J.* The selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist mavoglurant (AFQ056) reduces the incidence of reflux episodes in dogs and patients with moderate to severe gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2017 Mar 23. doi: 10.1111/nmo.13058.