

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ВЫБОР ПРОКИНЕТИКА С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД) по праву сохраняет ведущие позиции. Патогенетическим фактором ФД и других функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), который можно считать доказанным в настоящее время, являются нарушения моторики ЖКТ, что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию ЖКТ и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, которые объединены в группу прокинетиков. С позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ФД и других сопутствующих ФГИР.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетика, итоприда гидрохлорид, Итопра®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: SELECT FROM THE POINT PROKINETIC COMORBIDITY, CLINICAL EFFICACY AND DRUG SAFETY

Functional gastrointestinal disorders are currently being considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract. Symptoms that may be related to the gastroduodenal region, represent one of the major subgroups among functional gastrointestinal disorders, in which the functional dyspepsia rightly maintains leading positions syndrome. Pathogenetic factors of functional dyspepsia and other functional gastrointestinal disorders, which can be regarded as proven at the moment, are the dysmotility of the gastrointestinal tract, which determines the feasibility of using in the basic treatment of these diseases medications that affect motor function of the gastrointestinal tract and preventing anastaltic contractions of the smooth muscles, which are combined into a group of prokinetic. With comorbidity positions, clinical efficacy and drug safety is a priority itopride hydrochloride prokinetics in treatment of functional dyspepsia and other related functional gastrointestinal disorders..

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, itopride hydrochloride, Itopra®.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

В последних рекомендациях международного консенсуса «Римские критерии IV» (2016) ФГИР определяются как «расстройства взаимодействия «кишка – головной мозг» («ЖКТ – ЦНС») (disorders of gut-brain interaction) [1].

Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп (подгруппа В) среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД-В1) по праву сохраняет ведущие позиции [2].

Определение ФД, приемлемое для использования врачом в практической работе, не претерпело принципиальных изменений по сравнению с предшествующими «Римскими критериями III» (2006) и формулируется следующим образом: симптомы, относящиеся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления.

В соответствии с рекомендациями экспертов («Римские критерии IV»), клинические диагностические критерии ФД включают в себя:

- 1) наличие одного или более из следующих симптомов:
 - беспокоящее (неприятное) чувство полноты после еды;
 - быстрое насыщение;
 - эпигастральная боль;
 - эпигастральное жжение;
- 2) отсутствие данных об органической патологии (включая данные эндоскопического исследования), которая могла бы объяснить возникновение диспепсических симптомов.

Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с начала проявлений и не менее 6 месяцев перед диагностикой.

Диагностические критерии постпрандиального диспепсического синдрома (ПДС, **B1a**) включают один или оба из следующих симптомов:

- 1) беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, которое ограничивает обычную активность/деятельность пациента;
 - 2) ранняя (быстрая) насыщаемость (сытость), приводящая к необходимости уменьшения обычного объема пищи.
- Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 3 дня в неделю.

Основные проявления ПДС могут сопровождаться появлением после еды боли или жжения в эпигастрии, вздутия живота, отрыжки и тошноты. Появление рвоты предлагается рассматривать в рамках других расстройств (**B3**). Изжога не является непосредственно диспепсическим симптомом, но часто сосуществует с диспепсическими симптомами. Для симптомов ПДС, как правило, не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов. У пациента с ПДС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, входящие в другие подгруппы ФГИР, прежде всего **A** и **C**, например симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или синдрома раздраженного кишечника (СРК) [2].

Диагностические критерии эпигастрального болевого синдрома (ЭБС, **B1b**) включают один или оба из следующих симптомов, ограничивающих обычную активность/деятельность пациента:

- 1) эпигастральная боль;
- 2) жжение в эпигастрии.

Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 1 день в неделю.

Эпигастральная боль может как возникать, так и исчезать при приеме пищи или голодании. Вместе с симптомами ЭБС у пациентов могут отмечаться вздутие живота, отрыжка и тошнота после приема пищи. Появление рвоты, как и при ПДС, предлагается рассматривать в рамках других расстройств (**B3**). Возможно сосуществование изжоги с симптомами ЭБС. Боль при ЭБС отличается от критериев билиарной боли при расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди. Для симптомов ЭБС также не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов. Наряду с симптомами ЭБС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, например симптомы ГЭРБ или СРК [2].

В последней версии «Римских критериев» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), т. е. возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание ФД и СРК [1].

Многообразии клинической картины функциональных нарушений ЖКТ обуславливает необходимость частой коррекции лечения в связи с изменениями клинической симптоматики, в т. ч. при сочетанных функциональных

нарушениях, например ФД + СРК, ФД + билиарная дисфункция, СРК + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК.

Соответственно, актуальным является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих многоцелевым эффектом, одновременно влияющих на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или оказывающих благоприятное действие при наличии коморбидной патологии. Патогенетическим фактором ФД и других ФГИР, который можно считать доказанным в настоящее время, являются нарушения моторики ЖКТ [3–5], что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию ЖКТ и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, которые объединены в группу прокинетики.

Эффективность прокинетики в лечении ФД в соответствии с российскими и международными рекомендациями значительно превышает эффект плацебо [6–10]. На российском фармацевтическом рынке прокинетики в настоящее время представлены тремя международными непатентованными наименованиями: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Другие препараты этой группы (цизаприд, мозаприд, тегасерод) в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы.

Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп (подгруппа В) среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД-В1) по праву сохраняет ведущие позиции

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетики [11] по G. Holtmann (2006) представлена в *таблице 1*. С учетом последующих исследований и рекомендаций в оригинальную таблицу внесен ряд дополнений [12–16].

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D_2) рецепторов, а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т. ч. 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 нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атрио-

вентрикулярная блокада), так и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия).

Определяющими критериями для выбора лекарственного препарата являются его клиническая эффективность и безопасность для пациента. Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД [6, 9, 19–23].

С позиций лекарственной безопасности в настоящее время выбор прокинетики в практической деятельности врача ограничивается двумя действующими лекарственными веществами, такими как домперидон и итоприда гидрохлорид.

Домперидон блокирует дофаминовые D₂-рецепторы. Прокинетиические свойства связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и 12-перстной 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.

Однако при длительном приеме домперидон повышает уровень пролактина в сыворотке крови и может стимулировать появление нейроэндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея. Антихолинергические средства ослабляют действие домперидона, а антисекреторные и антацидные препараты снижают его биодоступность.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: антибиотики группы макролидов, противогрибковые препараты группы азолов, ингибиторы ВИЧ-протеазы, амиодарон, антагонисты кальция могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме

(совместное применение требует осмотрительности или противопоказано). С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами MAO. Не исключается влияние домперидона на всасывание применяемых одновременно с ним препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

В марте 2014 г. ЕМА (Европейское медицинское агентство) после проведения оценки «польза/риск» домперидона дало следующие рекомендации [16] по его применению:

- 1) препарат показан только при тошноте и рвоте;
- 2) рекомендуемая доза составляет не более 30 мг/сут;
- 3) продолжительность приема – не более 1-й нед.;
- 4) изъят ряд показаний к применению: изжога, вздутие живота и др.;
- 5) не следует применять домперидон в сочетании с другими лекарственными средствами, которые вызывают сходное воздействие на сердце, и в сочетании с лекарственными препаратами, уменьшающими распад препарата в организме;
- 6) домперидон не следует назначать пациентам при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени; с повышенным риском или уже с существующими нарушениями электрической активности сердца или сердечного ритма.

В соответствии с рекомендациями ЕМА домперидон не показан пациентам:

- 1) старше 60 лет;
- 2) с удлинением интервала Q-T;
- 3) с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Таким образом, с учетом рекомендаций ЕМА, домперидон можно рассматривать в качестве препарата для симптоматического лечения тошноты и рвоты в течение короткого промежутка времени (продолжительностью до 1 нед.) у пациентов молодого и среднего возраста, без сопутствующей коморбидной патологии, прежде всего изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При необходимости большей продолжительности применения прокинетики при ФГИР препаратом выбора

Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann [11]

Характеристики	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Метоклопрамид	Цизаприд*	Мозаприд**
Механизм действия	D2-антагонист + ингибитор АЦХ	D2-антагонист	D2-антагонист + 5-НТ3-агонист	5-НТ4-агонист	5-НТ4-агонист
Прокинетиическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Умеренное	Выраженное	Отсутствует	Отсутствует
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Часто	Редко	Редко
Удлинение интервала Q-T	Не вызывает	Вызывает ^{1,2}	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает (?) ³

Дополнения:

¹ Рекомендации Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency) [16].

² В инструкции по медицинскому применению оригинального препарата домперидона в разделе «Побочные действия» указано: «В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти».

³ В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал Q-T [17].

Примечания:

* Цизаприд в связи с обнаруженными серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в т. ч. в 2000 г. в РФ [18].

** В РФ, США и Западной Европе мозаприд не зарегистрирован [18].

на сегодняшний день становится итоприд. Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D₂-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D₂-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение.

Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D₂-рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина.

Представленные в *таблице 1* данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата первой линии в лечении двигательных нарушений желудка [11]. От других препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для остальных препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T). Аналогичное мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению ФД в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в 2005 г. в Монреале [24]. В разделе «Римских критериев IV», посвященном гастродуоденальным расстройствам, особо отмечено, что итоприда гидрохлорид, обладающий двойным механизмом действия, является прокинетиком, способным у пациентов с ФД оказать существенное позитивное влияние на постпрандиальное чувство полноты и раннее насыщение, с низкой частотой побочных реакций [2].

В российском проспективном открытом многоцентровом исследовании, в котором в качестве контроля использовался ответ на плацебо, полученный в предыдущих исследованиях, проведена оценка эффективности и безопасности применения итоприда для лечения симптомов ФД верхних отделов ЖКТ у 96 пациентов. Лечебный эффект при приеме итоприда на 4, 8 и 12-й нед., по данным GPA (Global Patient Assessment – Глобальная оценка состояния пациентом), достигнут соответственно у 53,76, 85,71 и 82,22% пациентов. Доля пациентов, у которых на 8-й нед. достигнут лечебный эффект (86%), была больше, чем в историческом плацебо-контроле из предшествующих исследований – 45% (p < 0,001). Средняя оценка по LDQ (Leeds Dyspepsia Questionnaire – Лидсовский опросник диспепсии) на 8-й нед. была значительно меньше, чем в начале исследования (2,09 и 9,36 балла; p < 0,001); незначительные нежелательные явления отмечены у 3,12% пациентов [25]. В другом российском исследовании у больных, у которых доминировал ЭБС, и пациентов с ПДС в клинической картине присутствовали практически все симптомы диспепсии различной степени выраженности, было отмечено частое сочетание ФД с изжогой,

тошнотой, метеоризмом, нарушениями функции кишечника. Проведенная 3-недельная терапия итопридом у 60 больных с ФД оказалась эффективной у пациентов и с ПДС, и с ЭБС. Переносимость итоприда гидрохлорида была хорошей, выраженных побочных эффектов не наблюдалось [26].

Как было отмечено выше, наряду с симптомами ФД у пациента могут отмечаться и симптомы ГЭРБ. Объединяющим эти два заболевания является ряд общих причинных и патофизиологических факторов, что приводит к формированию синдрома «перекреста» клинической симптоматики, усложняющего верификацию диагноза и выбор терапии [27]. Применение прокинетиков в комплексной терапии ГЭРБ позволяет устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания [23, 28–31].

Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД

В ряде сравнительных исследований была отмечена эффективность итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ФД и ГЭРБ [32–35]. В сравнительном слепом рандомизированном исследовании эффективности итоприда гидрохлорида и домперидона у больных с ФД [32] положительный результат был отмечен у 70% больных, получавших домперидон, и у 81% принимавших итоприда гидрохлорид, что дало основание авторам рекомендовать итоприда гидрохлорид в качестве препарата выбора при ФД. В метаанализе [22], посвященном сравнительной эффективности прокинетиков при ФД, было продемонстрировано, что итоприда гидрохлорид статистически достоверно эффективнее плацебо, домперидона и цизаприда по влиянию на общую оценку состояния пациента. Итоприда гидрохлорид также оказался эффективнее домперидона по влиянию на симптомы нарушения моторики (чувство раннего насыщения и дискомфорт после еды) при ФД.

Сравнение итоприда гидрохлорида и домперидона при лечении пациентов с ГЭРБ и пациентов с ФД [33, 34] продемонстрировало, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшал симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастральной области. Лучшие результаты наблюдались в группе больных ГЭРБ, получавших итоприда гидрохлорид. Так, существенное или умеренное улучшение отмечено у 67,4% в группе итоприда против 59,1% в группе домперидона (p < 0,05). По окончании курса лечения через 1 мес. эффективность проведенной терапии (исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств) составила для итоприда гидрохлорида 81,3% против 73,9% в группе домперидона (p < 0,05) при значительно меньшем числе отмеченных побочных эффектов в первой группе [33].

В сравнительном исследовании эффективности итоприда и домперидона при лечении больных с ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа в подгруппах больных ГЭРБ + СД-1 и ГЭРБ + СД-2, получавших итоприд, достоверно в более ранние сроки произошло купирование таких жалоб, как изжога, регургитация, одинофагия, по сравнению с подгруппами, лечившимися домперидоном. Через 4 нед. терапии в группах пациентов с ГЭРБ + СД-1 и ГЭРБ + СД-2, получавших итоприд, более значительно уменьшилось число гастроэзофагеальных рефлюксов, количество пациентов с эрозивным эзофагитом В-степени и нормализовалась моторика желудка, по сравнению с подгруппами, получавшими домперидон [35].

Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетиического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D2-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы

Применение итоприда гидрохлорида в течение 2 нед. у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами [36, 37] способствовало достоверному купированию и уменьшению выраженности жалоб в среднем у 45,8% пациентов, в то время как домперидон показал свою эффективность только у 18,8% больных ($p < 0,05$). Фармакоэкономическое исследование [37] показало, что выбор итоприда гидрохлорида способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием домперидона.

Итоприда гидрохлорид не влияет на уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [38]. Препарат не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT₄ рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетииков при наличии у пациента кардиологической патологии [39, 40].

ФД часто сопровождается эмоциональными расстройствами, особенно у женщин в постменопаузе. Прием итоприда гидрохлорида у женщин в возрасте 53–61 года с ПДС не только сопровождался уменьшением диспепсических симптомов, но и значительным снижением уровня тревожности ($p < 0,001$) и депрессии ($p < 0,01$), сравнимым с действием атипичного нейролептика сульпирида. При этом авторы особо отметили, что прием итоприда в течение нескольких месяцев лечения не оказывал существенного влияния на массу тела пациенток [41].

Результаты применения итоприда гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T [40, 42, 43]. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида [19] явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%).

Метаболизируется итоприда гидрохлорид флавинозависимой монооксигеназой, а не энзимной системой,

связанной с цитохромом P-450 (CYP450), т. е. итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 определяет и минимальное гепатотоксическое действие препарата, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в первую очередь ИПП [44, 45]. Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой.

Таким образом, по критериям безопасности и эффективности [46, 47] итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетииком в лечении ФД и сопутствующей ГЭРБ.

К основным нарушениям моторики желудка и 12-перстной кишки относятся: гастропарез, снижение тонуса сфинктеров, нарушение аккомодации (релаксации) желудка и ритма перистальтики [2, 48]. Гастропарез – ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого отмечается у 50% больных ФД. 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-й нед.), возникающими не менее 3 раз в год [49].

Указанная симптоматика может наблюдаться и у пациентов с органической патологией ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), системными заболеваниями соединительной ткани и метаболическими заболеваниями. Одной из актуальных проблем медицинской практики является диабетический гастропарез, развивающийся на фоне генерализованной диабетической полинейропатии, когда в процесс вовлекается и нервный аппарат стенки желудка [50–55].

Сравнение итоприда гидрохлорида и домперидона при лечении пациентов с ГЭРБ и пациентов с ФД продемонстрировало, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшал симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастральной области

В ряде исследований было отмечено, что у пациентов с диабетическим гастропарезом итоприда гидрохлорид эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет дискоординацию антрального отдела желудка и 12-перстной кишки [24, 32, 56–61].

Особенностью течения ФГИР на современном этапе является наличие сочетанной патологии у одного пациента. Наиболее часто встречается сочетание ФД и СРК, ФД

и дисфункции сфинктера Одди. В исследовании, изучавшем влияние итоприда гидрохлорида на течение сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ, было отмечено, что итоприда гидрохлорид обладает универсальным прокинетическим действием, нормализует моторику ЖКТ (в основном желудка и кишечника). Применение итоприда гидрохлорида в комплексной терапии пациентов с сочетанием различных ФГИР достоверно повышает качество жизни пациентов, улучшает их психическое и физическое состояние, при этом препарат обладает высоким профилем эффективности и безопасности, не вызывает серьезных побочных эффектов [62].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что в ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены, и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника. Возможное влияние прокинетики на моторику кишечника представлено в *таблице 2*.

На сегодняшний день получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [63]. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [64, 65].

По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетики, стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке. Итоприда гидрохлорид стимулирует сократительную активность ЖКТ от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [66]. В обзоре исследований новых препаратов для лечения запора итоприда гидрохлорид рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных препаратов [67]. В ходе целого ряда исследований отмечено, что итоприда гидрохлорид не только ускоряет опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой

Таблица 2. Действие прокинетики на моторику кишечника [72]

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

кишке [20, 32]. Уменьшение клинической симптоматики СРК с запором ($p < 0,01$) отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которой использовался итоприда гидрохлорид [68]. В ряде исследований отмечено снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида при подготовке пациентов к колоноскопии [69, 70]. В алгоритмах лечения хронического запора отмечается целесообразность комбинации итоприда гидрохлорида с пребиотиками и пробиотиками [71].

Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетики действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей [73]. В клинической практике эффективность антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) недостаточна, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Итоприда гидрохлорид рассматривается в качестве препарата первого выбора при коморбидности и лечении перекреста ФД и ГЭРБ у пожилых пациентов [74] и

ИТОПРА®

ТОНКАЯ НАСТРОЙКА МЕХАНИКИ ЖЕЛУДКА

реклама



Рег. номер ЛП-002272

СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ

Произведен по стандартам качества GMP

пациентов с ожирением [75]. При проведении противоопухолевой химиотерапии в онкологической практике отмечены эффективность и безопасность итоприда гидрохлорида в составе комбинированной антиэметической терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в виде монотерапии для купирования отсроченной тошноты [76].

Итоприда гидрохлорид, разработанный в лаборатории японской компании Hokuikū Seiyaku Co., Ltd., применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. [77]. В РФ итоприда гидрохлорид с 2007 г. был представлен оригинальным препаратом Ганатон® компании Abbot GmbH & Co. KG (Германия).

В 2016 г. фармацевтическое предприятие «Оболонское» (OBL Pharm) представило первый отечественный бренд-дженерик итоприда гидрохлорида – препарат Итопра®, биоэквивалентный оригинальному препарату Ганатон®.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Целью дженериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [78, 79]. Комплаентность больных обратно пропорциональна стоимости лечения, т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [80]. Стоимость упаковки препарата Итопра® (таблетки 50 мг № 40) более чем в 2 раза ниже по сравнению со стоимостью соответствующей упаковки препарата Ганатон® [81].

Препарат Итопра® выпускается в таблетках 50 мг в упаковках 10, 20, 30, 40, 50 или 100 шт. Основным зарегистрированным показанием к назначению препарата является купирование симптомов ФД (хронического гастрита), в т. ч.: вздутие живота; чувство быстрого насыщения; боли или дискомфорт в верхней половине живота; анорексия; изжога; тошнота; рвота. Из представленного выше обзора видно, что препарат благоприятно влияет на другие гастроэнтерологические симптомы, характерные для СРК, ГЭРБ и других заболеваний, протекающих с нарушениями моторики ЖКТ.

Принимают препарат Итопра® внутрь по 50 мг 3 р/сут. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Средний курс лечения составляет 3–4 нед.

Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного прокинетики итоприда гидрохлорида (Итопра®) позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию ФД, ГЭРБ и других заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежат нарушения моторики ЖКТ. Итоприда гидрохлорид (Итопра®) выгодно отличается от других препаратов этой группы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика итоприда – препарата Итопра® повышает доступность эффективной и безопасной коррекции нарушений моторики ЖКТ для пациентов с ФД, ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией. 

ЛИТЕРАТУРА

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262–79.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016 May, 150(6): 1380–92.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2012, 3: 80–92.
- Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Функциональная диспепсия в свете современных представлений. *Consilium Medicum*, 2012, 8: 72–5.
- Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S et al. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 24(4): 537–46.
- Буверов А.О., Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии. *PMJ*, 2010, 9: 549–53.
- Miwa H, Ghoshal UC, Goulachanvit S et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, 18: 150–68.
- Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride. *Medical Tribune*, 2006, 11: 1–15.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Российские медицинские вестни*, 2013, 3: 29–40.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Выбор прокинетики с позиций эффективности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 11: 32–7.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патогенетическая терапия функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: выбор прокинетики. *Практическая медицина*, 2014, 1: 147–52.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Выбор эффективного и безопасного прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Acta Medica Eurasica*, 2015, 4: 29–40.
- PRAC recommends restricting use of domperidone. 07 March 2014 EMA/129231/ 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
- Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*, 2008, 52: 66–71.
- Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 5: 77–85.
- Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. Post Marketing Surveillance Study of Ganaton (Itopride Hydrochloride) in the Management of Functional Dyspepsia. *Gastroenterology Today*, 2004, 8: 1–8.
- Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 8: 832–40.
- Sun J, Yuan YZ, Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. *Clin. Drug Investig.*, 2011, 12: 865–75.
- Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18(48): 7371–7.
- Шептулин А.А. Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 6: 4–8.
- Tack J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? In: Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. Abstract book. Montreal, 2005: 22–24.
- Касьяненко В.И., Денисов Н.Л., Васильев Ю.В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты

- проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. *Терапевтический архив*, 2014, 8: 35-41.
26. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2015, 4: 3-9.
 27. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 17-22.
 28. Tutgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 27: 249-56.
 29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вести*, 2013, 1: 16-25.
 30. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 5-8.
 31. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетики препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*, 2014, 4: 66-71.
 32. Savant P, Das HS, Desai N et al. Comparativ evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI*, 2004, 52: 626-8.
 33. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. *РМЖ*, 2010, 6: 355.
 34. Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г. и др. Эффекты прокинетики Ганатон у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2009 г., Москва. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2009, 19(5), Приложение 34: 8.
 35. Федорченко Ю.Л. Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 5: 42-8.
 36. 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, 8: 29-31.
 37. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Фармакоэкономическая эффективность итоприда гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 22-7.
 38. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Gurr. Opin. Pharmacol.*, 2008, 8(6): 690-6.
 39. Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11(27): 4210-4.
 40. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *J.K. Practitioner*, 2005, 12(4): 207-10.
 41. Wachowska-Kelly P, Walecka-Kapica E, Wojtkiewicz P. Efficacy of sulpiride and itopride in the treatment of functional dyspepsia in women with emotional and eating disorders. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2014 Jul, 37(217): 39-42.
 42. Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J. Indian. Med. Assoc.*, 2003, 101: 387-8.
 43. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium Medicum*, 2007, 7: 8-12.
 44. Mushiroda T, Douya R, Takahara E et al. The involvement of flavin containing monooxygenase bun non CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metabol. Dispos.*, 2000, 28: 1231-7.
 45. Sahoo BK, 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, 9: 451-4.
 46. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 9-16.
 47. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7.
 48. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-90.
 49. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466-79.
 50. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В. Диабетический гастропарез: возможности прокинетики терапии. *Фарматека*, 2010, 5: 37-43.
 51. Alam U, Asghar O, Malik RA. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther*, 2010 Aug, 1(1): 32-43.
 52. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*, 2013 Jun, 14(9): 1171-86.
 53. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 2013 Jan, 108(1): 18-37.
 54. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*, 2013, 8: 51-9.
 55. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. *Практическая медицина*, 2014, 1: 41-5.
 56. Masayuki N et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso to Rinsho*, 1997, 31: 2785-91.
 57. Lelyveld N, Linde J, Schipper M. Effect of itopride on gastric emptying in long-standing diabetes mellitus. *J Neurogastroenterol Motil*, 2008, 5(20): 456-63.
 58. Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc*, 2008 Dec, 106(12): 814-5.
 59. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 11: 40-3.
 60. Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В. и др. Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией. *Сахарный диабет*, 2014, 3: 70-6.
 61. Коваль В.Ю., Архий Е.И., Бондаренко В.В. Ганатон в лечении диабетической гастропареза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 5: 92-b.
 62. Zvyagintseva TD, Charnobay AI. Functional gastrointestinal diseases and their combinations in view of the modern concepts: from pathogenesis to treatment. *Современная гастроэнтерология*, 2015, 3: 61-72.
 63. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 2: 787-93.
 64. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, 11: 104-14.
 65. Трухан Д.И., Филimonov С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 108 с.
 66. Lim HC, Kim YG, Lim JH et al. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med. J.*, 2008 Jun 30, 49(3): 472-478.
 67. Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014 Nov, 23(11): 1485-97.
 68. Крапивная О.В., Алексеев С.А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором, оценка эффективности терапии итотридом гидрохлоридом. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2012, 4: 22-5.
 69. Kim HJ, Kim TO, Shin BC et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. *Digestion*, 2012, 3: 194-200.
 70. Mishima Y, Amano Y, Okita K et al. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion*, 2008, 3-4: 166-72.
 71. Самсонов А.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического запора. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 1: 68-74.
 72. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с.
 73. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Панина Н.А. Эффективность препарата Ганатон в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2009, 3: 26-30.
 74. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных. *Фарматека*, 2012, 10: 23-5.
 75. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Чурикова А.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 1: 11-14.
 76. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии. *Клиническая онкогематология*, 2016, 1: 75-83.
 77. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B. Itopride: A Novel Prokinetic Agent. *J. K. Science*, 2004, 6(2): 106-8.
 78. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 18-24.
 79. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
 80. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
 81. Итоприд. URL: http://www.piluli.ru/search_result.html?searchback=%E8%F2%E8%EF%F0%E8%E8%E4&search=%E8%F2%E8%EF%F0%E8%E4 (дата посещения 07.02.2017).