

<a href="#">Популярно о болезнях ЖКТ</a>	<a href="#">Лекарства при болезнях ЖКТ</a>	<a href="#">Если лечение не помогает</a>	<a href="#">Адреса клиник</a>
--	--	--	-------------------------------

Авторы: [Маев И.В.](#) / [Андреев Д.Н.](#) / [Дичева Д.Т.](#)

## **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам**

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО ИГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

**Актуальность проблемы и дефиниция.** Пациенты, страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), часто встречаются в практике как терапевта, так и гастроэнтеролога. В свою очередь, пульмонологи, отоларингологи, стоматологи и кардиологи вводят в круг дифференциальной диагностики внепищеводные проявления ГЭРБ, в силу чего данное заболевание, без сомнения, можно назвать мультидисциплинарной проблемой.

По современным представлениям ГЭРБ - это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2].

**Эпидемиология.** Повышенный интерес к проблеме ГЭРБ в мировом медицинском сообществе во многом определен высокой распространенностью данного заболевания с перманентной тенденцией к росту [2, 3]. Неслучайно в 1997 г. европейское сообщество гастроэнтерологов на VI Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе (UEGW, 1997) в Бирмингеме (Великобритания) провозгласило ГЭРБ «болезнью XXI в.» [4].

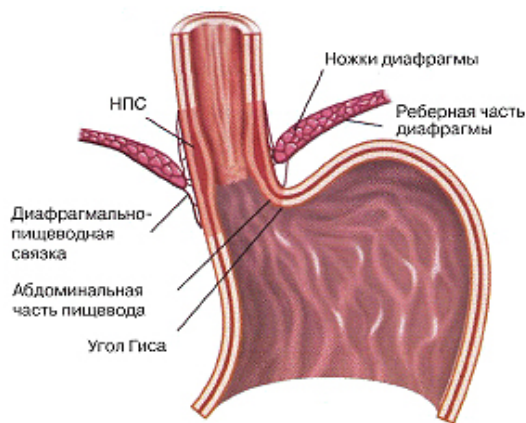
Распространенность ГЭРБ в западных популяциях за последние 30 лет имеет четкую тенденцию к увеличению [3, 5]. Так, по данным разных авторов, показатели распространенности ГЭРБ варьируют от 10 до 30% [3,6]. Напротив, в странах Азии этот показатель не превышает 5-10%, что рядом специалистов объясняется национальными особенностями (низкий индекс массы тела, низкое потребление жиров) [7, 8].

В Российской Федерации, согласно данным многоцентрового исследования МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»), распространенность заболевания колеблется от 11,6 до 23,6% в зависимости от региона [9].

**Патогенез.** Патогенез ГЭРБ представляется комплексным процессом, возникающим в результате дисбаланса между защитными факторами пищевода и агрессивными факторами желудочного и/или дуоденального рефлюктата [2, 6, 10]. Практикующему клиницисту важно помнить о физиологических механизмах, предотвращающих патологические гастроэзофагеальные и дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы.

В норме для предупреждения повреждения СО пищевода существуют следующие защитные механизмы:

1. антирефлюксные барьеры гастроэзофагеального соединения;
2. эзофагеальное очищение (клиренс);
3. резистентность СО пищевода [6,10,11]. Антирефлюксные барьеры гастроэзофагеального соединения достаточно хорошо изучены и представляют собой сложный анатомический комплекс (рис. 1), состоящий из следующих структур:
4. нижний пищеводный сфинктер (НПС);
5. диафрагмально-пищеводная связка;
6. ножки диафрагмы;
7. протяженность абдоминальной части пищевода;
8. угол Гиса (острый угол впадения пищевода в желудок, в норме его размеры колеблются от 20 до 90° в зависимости от конституции человека);
9. складка Губарева, образованная слизистой розетки кардии [10,11].



**Рис. 1. Антирефлюксные барьеры гастроэзофагеального соединения [6]**

Основная роль в механизме закрытия кардии отводится НПС, представляющему собой гладкомышечное утолщение, расположенное в месте перехода пищевода в кардиальный отдел желудка, длиной 3-4 см [6]. НПС имеет специфическую автономную моторную деятельность, собственную иннервацию и кровоснабжение. Перечисленные особенности позволяют выделить НПС в качестве самостоятельного морфофункционального образования. Расслабление НПС стимулируется блуждающим нервом через преганглионарные холинергические и постганглионарные нехолинергические и неадренергические нервные волокна. В свою очередь, симпатическая импульсация усиливает тонус НПС [6, 10].

Развитию гипотонии НПС способствуют следующие факторы:

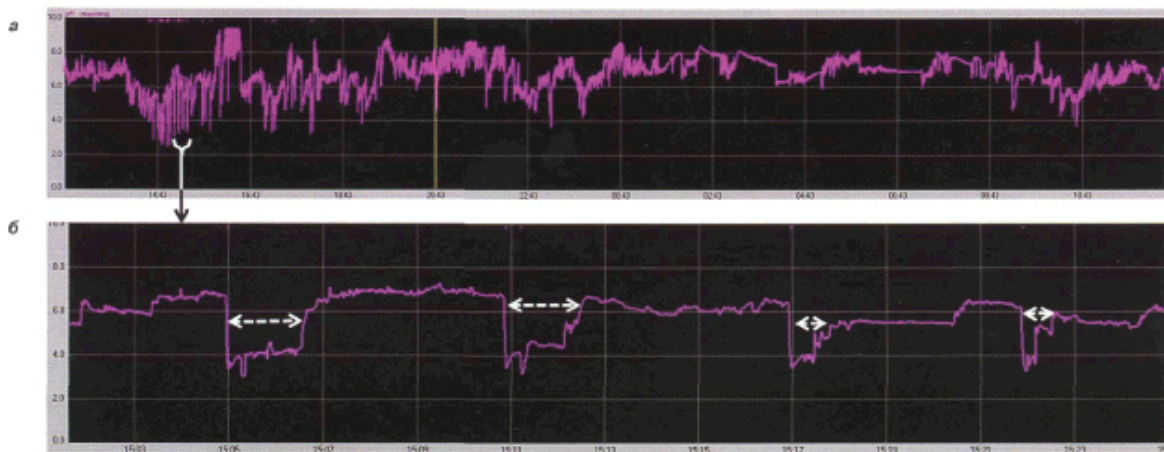
1. потребление продуктов, содержащих кофеин (чай, кофе, кока-кола), перечную мяту;
2. прием медикаментов, снижающих тонус НПС (антагонисты кальция, папаверин, дротаверин);
3. поражение блуждающего нерва (вагусная нейропатия при сахарном диабете, ваготомия);
4. курение (никотин достоверно снижает тонус НПС);
5. употребление алкоголя (при этом не только снижается тонус НПС, но и оказывается повреждающее влияние алкоголя на СО пищевода и сам сфинктер);
6. беременность (гипотензия НПС в этом случае обусловлена влиянием гормональных факторов: высокой эстрогемией и прогестеронемией; имеет также значение в развитии ГЭРБ и увеличение внутрибрюшного давления при беременности).

Хотя данные, подтверждающие патогенетическое значение снижения тонуса НПС, неспособного осуществить барьерную функцию по отношению к ретроградному току желудочного и дуоденального содержимого, не вызывают сомнения, в ряде случаев рефлюкс возникает в процессе спонтанных (или преходящих) расслаблений НПС (СРНПС) [6, 11, 12]. Считается, что около 50-80% эпизодов патологических рефлюксов у пациентов с ГЭРБ обусловлено именно СРНПС [13]. При этом их длительность и частота пропорциональны тяжести возникающего эзофагита [6,13]. Во время СРНПС барьер между желудком и пищеводом ослабевает на короткий интервал от 3 до 30 с (в среднем 10-15 с) [14]. Патфизиологические механизмы возникновения СРНПС не до конца расшифрованы, определенную роль в этом процессе отводят постпрандиальному растяжению желудка [15].

Внешний компонент антирефлюксного барьера представлен ножками диафрагмы [10]. Их сжимающее пищевод извне действие реализуется при повышении внутрибрюшного давления и препятствует возникновению рефлюкса. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы данный механизм защиты теряет свою функцию [15].

Важным фактором патогенеза ГЭРБ является снижение клиренса пищевода, который непрерывно очищается за счет глотания слюны, приема пищи, жидкости, секрета слюнных желез пищевода и силы тяжести. При ГЭРБ наблюдаются длительное контактирование агрессивных факторов желудочного содержимого и СО пищевода, снижение активности и удлинение времени пищеводного клиренса [10].

О скорости клиренса пищевода можно сделать заключение, оценивая результаты pH-метрии. О наличии кислого рефлюкса свидетельствует снижение pH менее 4 единиц, когда осуществляется клиренс пищевода, кривая pH возвращается к нормальному для пищевода показателю (щелочная среда, pH 6-7 единиц). Таким образом, временем наступления клиренса является отрезок от начала снижения pH до возвращения этого показателя к исходным значениям (рис. 2). У большинства пациентов, страдающих ГЭРБ, время пищеводного клиренса варьирует, но за период исследования этот показатель не превышает 2-3 мин. При удлинении этого параметра в круг дифференциальной диагностики необходимо вносить патологические состояния с рефлюксами, возникающими в результате эзофагеальной дисмоторики и дисфункции слюнных желез. Дисмоторика пищевода может наблюдаться у пациентов, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани [16]. В свою очередь, недостаточное слюноотделение возможно при органических и функциональных заболеваниях центральной нервной системы, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, токсический зоб, гипотиреоз), склеродермии, синдроме Шегрена, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, при лечении холинолитиками [10].



**Рис. 2: а - общий вид рН-граммы пищевода на протяжении 24 ч исследования; б - увеличенный сегмент исследования (30 мин), пунктирными стрелками показана вариабельность времени наступления клиренса пищевода, которая варьируется у данного пациента от 30 с до 1,5 мин.**

Показатель времени наступления клиренса пищевода представляется значимым при расшифровке рН-граммы также ввиду того, что при его увеличении, как правило, имеют место не только более длительные, но и более высокие рефлюксы [17]. Эта закономерность подтверждается постановкой рН-метрического зонда с расположением 4 датчиков, практически позволяющих регистрировать рН на всем протяжении пищевода. При рефлюксах, охватывающих среднюю и верхнюю треть пищевода, как правило, развиваются внепищеводные проявления ГЭРБ (отоларингологическая, стоматологическая, пульмонологическая, кардиологическая «маски» ГЭРБ) [18].

Последним звеном антирефлюксной защиты пищевода являются резистентные свойства самой СО органа. Концептуально данная защитная система состоит из 3 частей:

1) презпиталиальная защита - представлена продуктами секрета слюнных желез, желез подслизистой оболочки пищевода, включающей муцин, немучиновые протеины, бикарбонаты, простагландин E<sub>2</sub> и эпидермальный фактор роста;

2) эпителиальная защита:

- структурные компоненты (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы);
- функциональные компоненты (трансмембранный белок-транспортёр Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-зависимый Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-транспортёр, Na<sup>+</sup>-независимый Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-транспортёр, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка);

3) постэпителиальная защита обеспечивается адекватным пищеводным кровотоком и нормальным тканевым кислотно-щелочным балансом [6,10,19, 20]. Исходя из изложенного, можно утверждать, что ГЭРБ возникает при нарушении равновесия между агрессивными факторами желудочного содержимого и факторами защиты. Знание патогенетических механизмов формирования ГЭРБ позволяет назначить адекватную комплексную терапию, влияющую как на желудочную кислотопroduкцию, так и на моторную активность пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Лечение

Чрезвычайно важными являются рекомендации по модификации образа жизни пациента, страдающего ГЭРБ. Комплекс мероприятий направлен на обеспечение антирефлюксного режима и включает коррекцию образа жизни, привычек и диеты пациента [6, 10, 21]. При беседе, посвященной коррекции образа жизни и привычек пациента, врач рекомендует:

- отказ от курения;
- воздержание от употребления алкоголя;
- контроль массы тела в пределах нормы;
- сон с приподнятым головным концом кровати (на 15 см);
- исключение ситуаций, приводящих к повышению внутрибрюшного давления, за счет ограничения физических нагрузок, ношения корсетов, тугих поясов, бандажей;
- исключение медикаментозных препаратов, индуцирующих возникновение рефлюкса (седативные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, нитраты, блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов, антагонисты α- или β-адренорецепторов, антихолинергические, простагландины, миотропные спазмолитики, теофиллин, прогестерон) [1,2,6,10].

Диетотерапия традиционно занимает важнейшее место в лечении и реабилитации больных, страдающих ГЭРБ. При этом лечебный эффект достигается за счет щадящих принципов местного механического, термического и химического воздействия пищи, что оказывает непосредственное влияние на СО пищевода, а также за счет положительного влияния в целом на весь организм путем изменения разных видов обмена, нервной и гуморальной регуляции [22]. Коррекция режима питания и диетических пристрастий у пациентов с ГЭРБ включает следующие аспекты:

- 1) избегание обильного приема пищи;
- 2) последний прием пищи не позже чем за 3 ч до сна;
- 3) исключение горизонтального положения тела (лежания) сразу после приема пищи;
- 4) 3-4-разовое питание с высокобелковым рационом;
- 5) исключение из рациона пищи, оказывающей повреждающее действие на СО пищевода:
  - горячей и очень холодной пищи;
  - острой, маринованной, приправленной, жареной;
  - плохо прожеванной пищи, еды всухомятку;
- 6) исключение продуктов, повышающих внутрижелудочное давление:
  - газированных напитков;
- 7) исключение продуктов, угнетающих моторную (эвакуаторную) активность желудка:
  - продуктов, богатых жиром (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, торты, пирожные);
- 8) ограничение или исключение продуктов, способствующих снижению тонуса НПС:
  - кофе, шоколада, цитрусовых, томатов, лука, чеснока; продуктов, содержащих перечную мяту и перец [21,22].

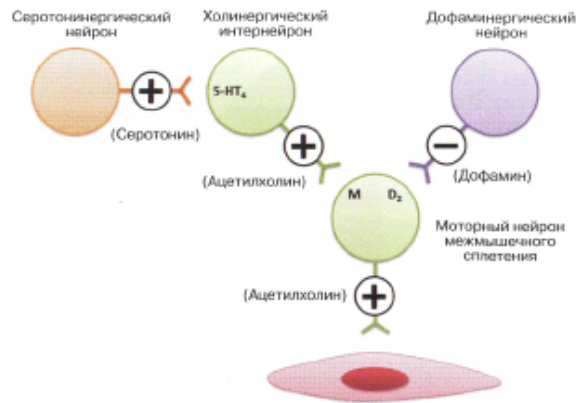
Подробный расспрос пациента о его образе жизни, характере и режиме питания позволяет индивидуализировать предлагаемые ему рекомендации в зависимости от конкретных, выявленных у данного больного факторов, способствующих развитию патологического рефлюкса. Это повышает доверие пациента к врачу, а значит, его комплаентность.

На сегодняшний день базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Применение ИПП у пациентов с ГЭРБ делает рефлюктат менее агрессивным за счет снижения кислотопродукции в желудке. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, ИПП являются препаратами выбора для лечения как эрозивной, так и неэрозивной форм ГЭРБ [1]. При неэрозивной рефлюксной болезни ИПП назначаются в стандартной дозировке в течение 4-6 нед. При рефлюкс-эзофагитах продолжительность лечения зависит от степени повреждения СО пищевода и определяется эндоскопической динамикой процесса. Так, при единичных эрозиях средняя длительность терапии составляет 4 нед, а при множественных - до 8 нед. В случае недостаточного контроля симптоматики заболевания, при медленном заживлении эрозий, а также при внепищеводных проявлениях ГЭРБ рекомендуется назначение ИПП в двойной дозе с увеличением продолжительности лечения до 12 нед и более. В дальнейшем может проводиться поддерживающая терапия по требованию [1, 2, 6, 15].

Не так давно в Российской Федерации был зарегистрирован новый генерик омепразола - Цисагаст. Достоинством Цисагаста является форма выпуска: капсула содержит микросферические гранулы препарата, которые поступают в двенадцатиперстную кишку неизменными, что обеспечивает большую терапевтическую эффективность. Еще одной важной особенностью Цисагаста является небольшой размер капсулы, что делает ее более удобной при проглатывании, например в случае дисфагии. Помимо этого, возможно также вскрывать капсулу при выраженных нарушениях акта глотания, которые могут наблюдаться у пациентов, страдающих ГЭРБ [23].

Вторым важным компонентом комплексной фармакотерапии ГЭРБ являются прокинетики. Назначение этих препаратов объясняется их способностью усиливать антропилорическую моторику, которая приводит к повышению тонуса НПС и более ускоренной эвакуации желудочного и дуоденального содержимого.

Прокинетики представляют собой химически и фармакологически гетерогенную группу препаратов. При этом основным механизмом их действия считается стимуляция высвобождения ацетилхолина из моторных нейронов межмышечного сплетения [24, 25]. Для реализации этой функции прокинетики могут воздействовать на разные рецепторные компоненты нейрональной связи, регулирующей функцию моторных нейронов межмышечного сплетения. Так, прокинетики могут стимулировать холинергические интернейроны, обладая агонистическим действием по отношению к серотониновым 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам или блокировать ингибирующее воздействие дофаминергических нейронов, обладая антагонистическим действием по отношению к дофаминовым D<sub>2</sub>-рецепторам (рис. 3) [26, 27]. В свою очередь, ацетилхолин, являясь основным медиатором тонуса мышечных компонентов желудочно-кишечного тракта, увеличивает тонус НПС [25].



**Рис. 3. Схематическая модель межнейрональных связей, задействованных в регуляции функции моторных нейронов межмышечного сплетения [24-27].**

На сегодняшний день в качестве прокинетики в России используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид [1, 2, 6, 23]. Практикующие гастроэнтерологи все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности и отсутствия побочных эффектов.

**Итомед®** является недавно зарегистрированным препаратом итоприда гидрохлорида, который обладает комбинированным механизмом действия, являясь антагонистом дофаминовых B<sub>2</sub>-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. В отличие от домперидона (однонаправленного антагониста дофаминовых B<sub>2</sub>-рецепторов) Итомед® активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации [28]. Последний эффект реализуется за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы. Такой двойной профиль прокинетики делает Итомед® фармакологической точки зрения более перспективным препаратом для лечения ГЭРБ [29].

Важно отметить, что Итомед® метаболизируется флавиновзависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментной системой цитохрома P-450, в том числе ИПП, часто применяемыми в схемах лечения ГЭРБ [23]. Итомед® оказывает выраженное противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат снижает частоту возникновения СРНПС [30].

Итомед® отличается хорошей переносимостью и редким возникновением побочных эффектов, в том числе и при длительном клиническом применении. Итомед® обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [29]. Значимым преимуществом в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня пролактина в крови и развития гинекомастии при использовании препарата в обычных терапевтических дозах. У препарата не отмечено влияния на продолжительность интервала QT [28].

Положительной стороной использования итоприда гидрохлорида при ГЭРБ является не только быстрый и стойкий клинический эффект, но и возможность длительного применения препарата. Так, в исследовании ENGIP-I у пациентов, страдающих ГЭРБ, наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к 3-м суткам от начала приема препарата [29]. По данным G.Holtmann и соавт. (2006 г.), применение итоприда гидрохлорида оказывало достоверно более высокий уровень купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [31]. Результаты, полученные зарубежными исследователями, согласуются и с нашим клиническим опытом. Итомед® при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки за 30 мин до приема пищи.

Лечебная тактика при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе требует расширения фармакотерапии. В этом случае необходимо введение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (**Урсосан**) в состав комплексной терапии ГЭРБ. Под воздействием Урсосана в рефлюктате начинают преобладать гидрофильные субстанции желчных кислот, которые в меньшей степени раздражают СО желудка и пищевода. Кроме того, **урсодезоксихолевая кислота** встраивается в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивее по отношению к детергентным факторам (гидрофобные желчные кислоты), что обеспечивает цитопротективный эффект препарата. Рекомендуемые дозы Урсосана составляют 500 мг/сут. По нашему мнению, более предпочтительным является время приема препарата - перед завтраком и обедом (по 1 капсуле) [23].

## Заключение

Рост распространенности ГЭРБ в популяции делает чрезвычайно важными своевременную диагностику и оптимизацию лечения данного заболевания. Комплексное применение ИПП и прокинетики приводит к более быстрому купированию патологических рефлюксов, что подтверждается данными суточной внутрипищеводной pH-метрии. Итомед® за счет двойного прокинетики механизма действия и отсутствия побочных эффектов, присущих другим прокинетики, является предпочтительным для комплексной терапии ГЭРБ.

## Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. Под. ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Пособие для врачей. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009.

3. Dent J., El-Serag H.B., Wattander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-7.
4. 6th United European Gastroenterology Week. Birmingham, United Kingdom, 18-23 October 1997 - Abstracts. Gut 1997; 41 (Suppl.3): A1-258, E1-61.
5. Kahrilas P.J. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 2008; 359: 1700-7.
6. Richter J.E., Friedenberg F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M., Friedman I.S., Brandt I., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010; chap 43.
7. Kim N., Lee S.W., Cho S.I. et al. The prevalence of and risk factors for erosive esophagitis prospective study in Korea. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:173-85.
8. Gob K.L., Chang C.S., Fock K.M. et al. Gastroesophageal reflux disease in Asia. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15:230-8.
9. Лазебник Л.В., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги». Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2009; 6:4-12.
10. [Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦМЗРФ, 2000.](#)
11. Fock K.M., Poh C.P. Gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol 2010; 45 (8): 808-15.
12. Holloway R.H. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastroesophageal reflux. Baillieres Clin Gastroenterol 2000; 14:681.
13. Dent J., Holloway R.H., Toouli J., Dodds Щ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29:1020-8.
14. [Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГТК. 2010; 20 \(2\): 13-9.](#)
15. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. WorldJ Gastroenterol 2010; 16 (30): 3745-9.
16. Patti MG, Gasper WJ, Fisichella PM et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implicationsfortreatment.] Gastrointest Surg 2008; 12:1900-6.
17. Patti MG, Perretta S. Gastroesophageal reflux disease: a decade of changes. Asian Surg 2003; 26:4-6.
18. Meneghetti A.T., Teaesco P., Damani T., Patti M.G. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. Gastrointest Surg 2005; 9:1313-7.
19. Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. Am J Gastroenterol 1994; 89:349.
20. Majewski M., Jaworski T., Sarosiek I. et al. Significant enhancement of esophageal preepithelial defense by tegaserod: Implications for an esophagoprotective effect. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5: 430-8.
21. Маев И.В., Самсонов А.А, Дичева Д.Т. и др. Актуальные подходы к диетотерапии при заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Мед. вестн. МВД. 2012; UX (4): 57-61.
22. Диетология: Руководство. 3-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб - Питер, 2008.
23. Маев И.В., Дичева Д.Т, Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4:18-22.
24. Galligan J. Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. Curr Opin Pharmacol 2002; 2:623-9.
25. Goodman LS, Gilman A., Brunton LL et al. Goodman S-Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill 2011.
26. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ Basic and clinical pharmacology, 11 ed. New-York: McGraw-Hill Medical 2009-2.
27. Tonini M., Cipollina L., Poluzzi E. et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:379-90.
28. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. Curr Opin Pharmacol 2008; 8 (6): 690-6. 29.
29. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-I) study. J Indian Med Assoc 2005; 103 (10): 559-60.
30. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33 (1): 99-105.
31. Holtmann G., Talley N.J. Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Engl J Med 2006; 354 (8): 832-40.

[Назад в раздел](#)

**[Популярно о болезнях ЖКТ читайте в разделе "Пациентам"](#)**  
**[Лекарства, применяемые при заболеваниях ЖКТ](#)**  
**[Адреса клиник](#)**

**Функциональная гастроэнтерология**  
[www.gastroscan.ru](http://www.gastroscan.ru)