



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**11 (49) 2022**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОЙЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**11 (49)**

**2022**

*ноябрь*



Received: 09.10.2022  
Accepted: 20.10.2022  
Published: 10.11.2022

УДК 616.33-002.44-615.831-085.2

## ЗНАЧЕНИЕ ПРОКИНЕТИКОВ ПРИ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

Каримов М.М., Зуфаров П.С., Пулатова Н.И., Саидова Ш.А., Пулатова Д.Б., Акбарова Д.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

### ✓ Резюме

Показано, что у больных ГЭРБ и ФД применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению изжоги и боли за грудиной. Однако, такие симптомы, как регургитация, отрыжка, чувство раннего насыщения и тяжесть после еды купировались неэффективно. Включение в комплекс лечения прокинетики домперидона в дозе 10 мг 3 раза в день способствовало более эффективной регрессии симптомов нарушения моторики пищевода и желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, прокинетики.

## FUNKSIONAL DISPEPSIYA BILAN KOMORBIDLIKDA KELGAN GASTROEZOFAGEAL REFLYUKS KASALLIGINI DAVOLASHDA PROKINETIKLARNING AHAMIYATI

Zufarov P.S., Karimov M.M., Pulatova N.I., Saidova Sh.A., Pulatova D.B., Akbarova D.S.

Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

Proton pompa ingibitorlarining gastroezofagial reflyuks kasalligida va funksional dispepsiyasi bor bemorlarda jig'ildon qayinshi va to'sh ortidagi og'riqlarni kamaytirishi ko'rsatilgan. Biroq, regurgitatsiya, kekirish, erta to'yib qolish va ovqatlanishdan keyingi ogirlik kabi simptomlar samarali davolashmagan. Prokinetic domperidonna davolash kompleksiga kuniga 3 marta 10 mg dozada kiritish qizilo'ngach va oshqozon motoricasining buzilish belgilarining yanada samarali regressiyasiga yordam berdy.

Kalit so'zlar: gastroesophageal reflyuks kasalligi, funksional dispepsiya, proton nasos inhibitorlari, prokinetiklar.

## THE SIGNIFICANCE OF PROKINETICS IN THE THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN COMORBIDITY WITH FUNCTIONAL DYSPESIA

Zufarov P.S., Karimov M.M., Pulatova N.I., Saidova Sh.A., Pulatova D.B., Akbarova D.S.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

### ✓ Resume

It has been shown that in patients with GERD and functional dyspepsia, the use of proton pump inhibitors leads to a decrease in heartburn and pain behind the sternum. However, symptoms such as regurgitation, belching, feeling of early satiety and heaviness after eating were stopped ineffectively. The inclusion in the treatment complex of the prokinetic domperidone at a dose of 10 mg 3 times a day contributed to a more effective regression of symptoms of impaired motility of the esophagus and stomach.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, proton pump inhibitors, prokinetics.



### Актуальность

Согласно современным представлениям гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого. У большинства пациентов симптомы ГЭРБ являются интермиттирующими и само заболевание протекает в сравнительно легкой форме, что, однако, не означает, что эти симптомы не требуют коррекции. При ведении пациентов с данным заболеванием следует помнить о том, что оно потенциально способно привести к серьезным осложнениям. Постоянно повторяющееся раздражение нижнего отдела пищевода может обусловить развитие стриктуры пищевода, эрозивного эзофагита, рака пищевода, синдрома Баррета. Последнее осложнение, по данным литературы, отмечается у <1% населения, однако в популяции пациентов с длительно протекающей ГЭРБ его распространенность составляет 5–15%. Это свидетельствует о важности своевременной диагностики и лечения пациентов с ГЭРБ [8]. Основным направлением лечения у пациентов с ГЭРБ является подавление выработки соляной кислоты, т.е. использование антисекреторной терапии, золотым стандартом которой, согласно Генвальскому консенсусу, являются ингибиторы протонной помпы. Поскольку купирование симптомов заболевания прямо коррелирует с продолжительностью и скоростью блокирования желудочной секреции, эффективный контроль pH желудка является одним из главных элементов длительного устранения проявлений ГЭРБ, включая пищеводные и внепищеводные симптомы и повреждение тканей.

Приблизительно 32–60% пациентов с ГЭРБ имеют клинические симптомы синдрома функциональной желудочной диспепсии (ФД). Данная когорта больных с ГЭРБ, плохо отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Считают, что это связано с нарушениями моторики пищевода и желудка, что является патогенетическим обоснованием использования прокинетики при лечении коморбидной патологии пищевода и желудка [3].

ИПП – это препараты, подавляющие активность фермента  $H^+$ ,  $K^+$  АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях они постоянно демонстрируют наибольшую результативность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов. Но даже на этом фоне более половины больных ГЭРБ не удовлетворены результатами лечения, а 36% нуждаются в приеме дополнительных препаратов для контроля над симптомами заболевания [9].

Исследователь кислотозависимых заболеваний G.N.J. Tytgat еще в 2003 г. отмечал, что 20-летний опыт применения ингибиторов секреции кислоты в желудке не привел к исчезновению цилиндрической метаплазии пищеводного эпителия. Эту точку зрения разделяет T. Frieling, указывающий на рецидивирование ГЭРБ у 90% больных после отмены ИПП [5]. По данным R. Carlsson и соавт., без проведения поддерживающей терапии рецидив клинической симптоматики эрозивного эзофагита наблюдается почти в 92% случаев.

Одной из причин неэффективности терапии ГЭРБ является недостаточная кислотосупрессия ИПП. Уровень кислотосупрессии, достигаемый препаратами из группы ИПП, был оценен в исследовании Y. Yuan и соавт. с помощью 24-часовой pH-метрии, когда на фоне 5–8 дневного приема ИПП в стандартной дозе здоровыми добровольцами были обнаружены периоды снижения pH в желудке <3, длительность их составила 27,8–44,1% суток. Также был исследован двойной режим дозирования (ИПП принимались 2 раза в сутки на протяжении 5–8 дней): снижение pH <4 наблюдалось в течение 15–36%, <3 – в течение 5–28% от времени измерения [9].

Другой причиной недостаточной эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ – это проблема коморбидности. Коморбидность – сосуществование двух или более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Один из примеров коморбидной патологии пищеварительного тракта – сочетание ГЭРБ и функциональной диспепсии (ФД). По данным систематических

обзоров, сочетанное течение ГЭРБ встречается у 32-62% пациентов с ФД [4]. Сочетанная функциональная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изменяет клиническую картину ГЭРБ, что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственной терапии и ее низкой эффективности. Все это отрицательно влияет на качество жизни больных [1].

Фармакотерапия ГЭРБ помимо ИПП также включает прокинетики. Назначение прокинетиков обосновано за счет усиления антропилорической моторики, что приводит к повышению тонуса нижнего пищеводного клиренса и более ускоренной эвакуации желудочного содержимого. Все вышеперечисленные эффекты позволяют назвать прокинетики средствами патогенетической терапии. На сегодняшний день в качестве прокинетиков при ГЭРБ используется домперидон (10 мг 3 раза в сутки), итоприд (50 мг 3 раза в сутки). Метоклопрамид применяется нечасто в связи с большим спектром побочных эффектов.

**Цель исследования.** Сравнительная оценка клинической эффективности ИПП-лансопризола и его комбинации с домперидоном при коморбидном течении ГЭРБ и ФД.

### Материал и методы

Для исследования было отобрано 60 больных ГЭРБ протекающего на фоне ФД (37 мужчин и 23 женщины). Средний возраст больных составил 44 года. Диагноз подтверждался данными ЭГДФС и рН-метриию ацидогастрометром АГМ-03 (Россия, Исток система). Преобладающей формой была неэрозивная рефлюксная болезнь (71%), в структуре которой 80% больных имели катаральный эзофагит, у остальных рефлюксная болезнь не имела эндоскопических проявлений и выявлялась только на основании жалоб и при рН-метрии. У больных ФД протекала в виде болевой симптоматики у 25%, в виде постпрандиального дистресс синдрома у 34% и в виде сочетания обеих симптомов у 41 больного.

Все больные были разделены на две репрезентативные группы. Первая группа больных принимали ИПП – лансопризол в дозе 30 мг в сутки в течение 4-х недель. Второй группе больных назначали лансопризол в аналогичной дозе и домперидон в дозе 10 мг по 1 таблетке 3 раза в день до еды в течение 2-х недель.

Контроль в процессе лечения проводили по единой программе, включавшей в себя общеклиническое обследование, внутри пищеводную рН-метрию, ЭГДФС. Симптомы, ассоциированные с рефлюксом, оценивали с помощью шкалы Likert. ЭГДФС, рН-метрия и исследование симптомов заболевания проводились до начала лечения и через 4 недели после завершения курса лечения.

### Результат и обсуждение

Изучение динамики клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных по шкале Лайкерт (табл. 1) показало, что основными характерными симптомами заболевания в первую очередь остается изжога – 100%. Далее идут такие симптомы, как отрыжка – 82,8%, срыгивание – 53,2% и загрудинные боли – 43,6%. На фоне проведенной терапии в обеих группах больных отмечались следующие изменения по шкале Лайкерт. В первой группе отмечалось снижение симптомов изжоги на 60,4%, отрыжки на 33,2%, срыгивания на 23,4%. Во второй группе показатели составили соответственно – 86,0%; 65,5%; 51,0%.

Проведенные эндоскопические исследования показали, что у 67,5% пациентов первой группы ГЭРБ протекала в виде катарального эзофагита, а у оставшихся 32,5% пациентов в слизистой оболочке отмечалось наличие эрозий. Во второй группе пациентов катаральный эзофагит выявлен в 70% и эрозивный в 30% случаев. Повторную эндоскопическое исследование проводили через 4 недели. После проведенной терапии эндоскопическая картина выглядела следующим образом. В первой группе пациентов катаральный эзофагит наблюдался у 18%, а эрозивный эзофагит у 17,5% пациентов. Во второй группе катаральный эзофагит был верифицирован у 10,5%, а эрозивный эзофагит - у 8,5% пациентов. Проведенное исследование определило в первой группе больных улучшение эндоскопической картины ГЭРБ на 62,5%, а во второй группе-85%.

Проведенное трансэндоскопическая и топографическая рН-метрия показала, что при использовании лансопризола отмечалось достоверное повышение уровня рН в зоне активного

кислотообразования – передней и задней стенок тела желудка. Эффективность антисекреторной терапии как правило считается эффективной, если в процессе лечения уровень рН находится в пределах 4, 0. При использовании ИПП уровень рН в теле желудка к 4-й неделе находился в пределах 3, 8. Во второй группе больных принимавших лансопризол в комбинации с домперидоном уже в 4-й неделе уровень рН в зоне активного кислотообразования был на уровне 4, 6. Уровень рН в зоне кислотонейтрализации, которая находится в антральном отделе желудка при использовании лансопризола находилось на уровне 3, 9 (при норме 4, 6). В группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, на 4-й неделе уровень рН в антральном отделе находилось на уровне нормальных значений- 4, 3.

В результате исследования была отмечена клиническая эффективность и хорошая переносимость проводимого лечения, случаев отмены препаратов или возникновения побочных эффектов не наблюдалось.

Табл. 1

**Динамика клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных**

Симптомы	Количество баллов по шкале Likert			
	I группа (до лечения)	I группа (после лечения)	II группа (до лечения)	II группа (после лечения)
Изжога	4,5±0,3	1,2±0,2	4,4±0,5	1,5±0,3
Отрыжка	3,2±0,2	1,8±0,3	3,1±0,3	2,0±0,1
Срыгивание	2,4±0,5	1,6±0,1	2,4±0,2	1,9±0,3
Загрудинные боли	2,2±0,7	0,7±0,4	2,3±0,5	1,2±0,2

Табл. 2

**Эндоскопическая характеристика ГЭРБ у обследованных больных**

	Катаральный эзофагит		Эрозивный эзофагит	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I группа (n-40)	27 (67,5%)	4 (10,0%)	13 (32,5%)	3 (7,5%)
II группа (n-40)	28 (70%)	7 (17,5%)	12 (30,0%)	5 (12,5%)

Таким образом, в целом отмечается высокая эффективность лансопризола в отношении купирования клинической симптоматики и заживления катарально-эрозивных поражений пищевода. При применении препарата боль и изжога купируются у большинства пациентов в первые дни лечения, а заживление эрозивного эзофагита в зависимости от исходной степени тяжести пациентов в течение 4 недель. Лансопризол высокоэффективен при лечении ГЭРБ. Однако, когда у пациента с ГЭРБ наблюдается коморбидность с симптоматикой ФД купирование таких симптомов, как отрыжка, тошнота, срыгивание происходит гораздо в меньшей степени, поскольку эти симптомы больше связаны с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ. В данном случае, комбинирование ИПП с прокинетиком, в данном случае с домперидоном оказывает более выраженный клинический эффект. Преимуществом домперидона является то, что препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, в силу чего практически лишен побочных действий (отсутствуют экстрапирамидные эффекты),

характерных для метоклопрамида. Включение в комплексную терапию домперидона позволяет восстановить пропульсивную моторную активность пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью домперидона можно успешно контролировать клинические симптомы ГЭРБ и ФД у больных с сочетанной функциональной патологией, а также уровень рН в пищеводе.

В гастроэнтерологической литературе последних лет появились ряд сообщений, о том, что применение домперидона может спровоцировать ряд серьёзных сердечно-сосудистых нарушений, вплоть до удлинения интервала QT до возникновения аритмий типа «пируэт» [6]. Проведенный ретроспективный анализ пациентов с тошнотой и рвотой, получавших домперидон с 2009 по 2013г. в соответствии с протоколом исследования нового препарата Investigational New Drug (IND) показал следующие результаты [5]. Дозы препарата варьировались от 40 до 120 мг/сут, при этом 90% пациентов получали дозировку от 80 до 120 мг вместо рекомендуемой дозы 40 мг (дозы при тошноте и рвоте пересматривались в сторону увеличения с 30 до 40 мг). Следует отметить, что у 73% пациентов, получавших терапию домперидоном, отмечалось уменьшение тошноты и рвоты. По данным ЭКГ было установлено, что средний QTc на исходном уровне составил 424 миллисекунды (мс) ± 28,4 (SD) по сравнению с 435 мс ± 27,2 (SD) при последующем наблюдении (незначительное увеличение). У 10 из этих пациентов пролонгировалось удлинение QTc в диапазоне от 453 до 509 мс без каких-либо нарушений ритма [7].

Возникает вопрос: почему сейчас стал активно рассматриваться вопрос о выраженных побочных эффектах препарата, которые принципиально изменили отношение к нему медицинского сообщества? С этой целью необходимо хронологически рассмотреть весь процесс поступления информации и ее оценки, а также правильно соотнести группы пациентов и дозировки, используемые для лечения. Food and Drug Administration (FDA) 7 июня 2004г. обнародовало предупреждение о том, что распространение любых продуктов, содержащих домперидон, является незаконным. FDA предприняло это действие из-за беспокойства о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием домперидона лактирующими женщинами для улучшения выработки грудного молока. Хотя первоначальные сообщения о серьезных нежелательных явлениях (сердечная аритмия, остановка сердца и внезапная смерть) были связаны с внутривенным введением домперидона и его высокими концентрациями в крови, не исключалась возможность, что одновременное использование умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации домперидона и, следовательно, к увеличению риска сердечных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти [5]. Логично: использование препарата «офф лейбл», в принципе, никогда не приветствуется. С другой стороны, попытка расширить показания для применения всегда должна быть взвешенной: проникновение препарата через молоко (а использовался он в высоких дозах внутривенно, затем перорально) всегда чревато неблагоприятным воздействием на младенца (особенно без учета состояния сердечно-сосудистой системы). Однако FDA признает, что некоторые пациенты с тяжелыми нарушениями моторики ЖКТ (ГЭРБ, гастропарез и хронический запор), которым сложно нивелировать симптоматику доступной терапией, могут получать терапию домперидоном. Согласно медицинской литературе, стандартная доза домперидона составляет 10 мг 3 или 4 р./сут [5].

### **Заключение**

Взвешенный подход к назначению препарата позволяет не только добиться хорошего результата, но и исключить риски развития побочных эффектов. Соответственно, при назначении домперидона следует проявлять особую осторожность в отношении пациентов с факторами риска сердечных аритмий (пожилой возраст, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы), исключить использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению его концентрации в крови, и назначать рекомендуемые дозировки препарата. Соблюдение простейших правил позволит не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. // *World J Gastroenterol.* 2013; 19(35):5787-97.
2. Domperidone IN.D. Packet [Электронный ресурс] // US Food and Drug Administration. 2018. 17 p. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/appro>.
3. Drossman D. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. – 3rd ed. – McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006. – P. 369–418.
4. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. / *MedGenMed.* 2007;9(3):31.
5. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A. Cardiovascular Safety Profile and Clinical Experience with High-Dose Domperidone Therapy for Nausea and Vomiting // *Am. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 349 (5). P. 421–424.
6. Parkman H.P., Jacobs M.R., Mishra A. Domperidone Treatment for Gastroparesis: Demographic and Pharmacogenetic Characterization of Clinical Efficacy and Side-Effects Digestive Diseases and Sciences // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56 (1). P. 115–124.
7. Schey R., Saadi M., Midani D. Domperidone to Treat Symptoms of Gastroparesis: Benefits and Side Effects from a Large Single-Center Cohort // *Dig. Dis. Sci.* 2016. Vol. 61(12). P. 3545–3551.
8. Wolfe M.M., Lowe R.C. Investing in the Future of GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 209.
9. Yuan Y., Hunt R.H. Intragastric acid suppressing effect of proton pump inhibitors twice daily at steady state in healthy volunteers: evidence of an unmet need? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103 (suppl 1). – P. 50. Abstract #128.

**Поступила 09.10.2022**