

М.Б. Щербинина, д. мед. н., професор, Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара

Зачем нужна ЭКГ в практике гастроэнтеролога?

В практике врача-гастроэнтеролога велика потребность в применении прокинетики – лекарственных препаратов, регулирующих моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). И это закономерно, поскольку фактически каждое заболевание органов пищеварения сопровождается нарушением двигательной активности пищеварительного тракта. Клиническая симптоматика таких моторных сбоев разнообразна и зависит от локализации процесса, его характера и первопричины. Они могут проявляться регургитацией, тошнотой или рвотой, болью, дискомфортом в животе с диареей или запором. В ряде случаев диспепсические жалобы определяют клиническое течение заболевания, в других – скрываются на втором плане. Особо следует подчеркнуть, что на фоне дисмоторики любой этиологии неизбежно ухудшаются процессы переваривания и всасывания, а также возникают негативные модуляции кишечной микробиоты. Это, в свою очередь, усугубляет двигательную функцию ЖКТ, замыкая патогенетический «порочный круг». Таким образом, возникая как функциональные, при отсутствии должной коррекции моторные нарушения со временем приводят к органическому поражению, играя ведущую роль в формировании заболеваний пищеварительной системы. К примеру, функциональный гастроэзофагеальный рефлюкс в конечном итоге может стать причиной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), билиарные дискинезии – желчнокаменной болезни, синдром раздраженного кишечника (СРК) – хронического колита. Кроме того, моторные нарушения ЖКТ часто возникают на фоне другой патологии. Так, хорошо известна частота сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и ГЭРБ, гастропарез на фоне сахарного диабета и др.

Современный фармацевтический рынок Украины предлагает нам прокинетики, представленные несколькими международными непатентованными наименованиями – метоклопрамид, домперидон, тегасерод, мозаприд, итоприда гидрохлорид. Однако при выборе прокинетики для обеспечения эффективной и безопасной терапии пациентов нужно принимать во внимание известные ограничения.

Наиболее ярким представителем прокинетики, который по способности воздействовать на моторику ЖКТ во много раз превосходит другие препараты этой группы, является цизаприд. В Украине в конце 90-х годов цизаприд был зарегистрирован (препарат Координакс) и использовался при лечении функциональной диспепсии и СРК с запорами. Однако в 2000 г. цизаприд был изъят из продажи и до настоящего времени запрещен в ряде стран, в том числе и нашей. Его применение ограничено предписаниями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США [1] из-за побочного действия в виде синдрома удлиненного интервала QT (англ. Long QT syndrome, LQTS). Актуальность этой проблемы определяется доказанной связью LQTS с желудочковыми нарушениями ритма сердца, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью (ВСС) [2]. Сказанное требует понимания этих неблагоприятных кардиальных событий.

Изучение причин и механизмов развития ВСС является одним из наиболее острых вопросов во всем мире. Частота ВСС составляет около 5% от всех случаев смерти детей (1,5-8 на 100 тыс. в год). Так, в США ежегодно внезапно умирают 5-7 тыс. внешне здоровых детей. Среди взрослых этот показатель составляет 3-4 млн случаев в год, а у спортсменов регистрируется 1 случай на 50-100 тыс. населения [3]. В Украине данные такой статистики ограничены. Нам удалось найти источник [4], согласно которому только за 2 мес (октябрь – ноябрь 2008 г.) в Украине внезапно умерло 6 детей. В этот период возник громкий общественный резонанс из-за смерти ребенка на уроке физкультуры, что пытались связать с чрезмерными физическими нагрузками, однако последний из шести случаев ВСС 12-летней девочки

произошел в актовом зале, где шла репетиция концерта.

Что же представляет собой LQTS? Интервал QT стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) отражает продолжительность электрической активности желудочков. Удлинение этого интервала связывают с замедленной и асинхронной реполяризацией миокарда желудочков. Известно, что LQTS является предиктором фатальных нарушений ритма в виде полиморфной желудочковой тахикардии, называемой «пируэт». Пароксизмы типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами синкопе и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков – непосредственной причиной ВСС.

Длительность интервала QT зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты сердечных сокращений (обратно пропорциональна). Поэтому для объективной оценки рассчитывают скорректированную величину QTc по различным формулам и таблицам. Наиболее часто с этой целью применяется формула Базетта. В норме максимальная величина QTc составляет 0,42 с или 0,44 с. Удлиненным считается интервал QT, превышающий нормативные значения более чем на 50 мс.

Другим предиктором опасных нарушений ритма рассматривают дисперсию величины интервала QT (ΔQT). ΔQT обозначают разницу между максимальным и минимальным значениями длительности интервала QT, ее значение отражает регионарную неоднородность процессов реполяризации желудочков. Величина ΔQT зависит от количества проанализированных отведений ЭКГ. Для устранения этого фактора используют значения нормализованной дисперсии интервала QT (ΔQTc). В норме у здоровых лиц этот показатель не превышает 20-50 мс.

Тахикардия типа «пируэт» характеризуется изменением формы и направления основных зубцов желудочкового комплекса на противоположные в одном отведении. Ее предвестниками являются: резкая тахикардия (150-250 уд/мин) или резкая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, $\Delta QT > 55$ мс, измененный зубец T (он может быть острым, двухфазным, инвертированным, его амплитуда – повышенной или сниженной), выраженный зубец U, критическое удлинение интервала QT непосредственно

перед приступом. Часто этому предшествует последовательность short-long-short (SLS): чередование суправентрикулярной экстрасистолии, постэкстрасистолической паузы и повторной желудочковой экстрасистолии.

Предполагают, что механизм всех вариантов LQTS замыкается на поломке работы калиевых, натриевых и кальциевых каналов миокардиоцитов. Причины нарушения процессов, ведущие к удлинению интервала QT, разделяют на врожденные и приобретенные [5]. К врожденным относят молекулярно-генетические дефекты ионных каналов миокарда. При этом клинические проявления варьируют

от благоприятных, не нуждающихся в лечении, до злокачественных, требующих пожизненной терапии или хирургического вмешательства. Риск ВСС при врожденном LQTS в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины – в первое десятилетие жизни [6].

У взрослых пациентов более обширную группу представляют приобретенные формы. Среди их причин – пожилой возраст; заболевания сердца, прежде всего ишемической природы;

Продолжение на стр.32.



М.Б. Щербинина

Итомед
итоприду гидрохлорид



Згідно протоколу* з метою нормалізації порушень моторики гастроудоденальної зони можливий прийом протягом 1 - 2 місяців. Стандартний режим дозування Ітомеду: по 1 таблетці 3 рази на добу.



* Наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі".

Показання:

Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота, відчуття швидкого перенасичення, біль та дискомфорт у верхній частині живота, печія, нудота, блювання, анорексія.

Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компоненту препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності ШКТ може бути шкідливим, наприклад, кровотечі з травного тракту, непрохідність або перфорація травного тракту, підвищений рівень пролактину сироватки крові.

Побічні реакції:

З боку травної системи: нечасто – діарея, біль в епігастральній ділянці, підвищене слиновиділення; рідко – сухість у роті, запор, жовтяниця. З боку ендокринної системи: нечасто – можливе підвищення рівня пролактину крові. З боку нервової системи: нечасто – головний біль, вразливість, роздратованість, безсоння, запаморочення, тремор. При появі лейкопенії рекомендується припинити лікування. З боку шкіри: рідко – алергічні реакції. З боку нирок та сечовивідних шляхів: рідко – підвищення рівня креатиніну крові, затримка сечовипускання у пацієнтів з гіпертрофією передміхурової залози; нечасто – підвищення рівня креатиніну в сечі.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування

Представництво "ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с." в Україні
04071, м. Київ, вул. Мейжінгська, 7/16. Тел.: +38 044 364 57 59, office@promedics.ua/www.promedics.ua

PRO.MED.CS
Praha a.s.

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара

Зачем нужна ЭКГ в практике гастроэнтеролога?

Продолжение. Начало на стр. 31.

заболевания и травмы головного мозга; заболевания эндокринной системы, в частности гипопаратиреоз щитовидной железы и автономная нейропатия у больных с сахарным диабетом I и II типов; состояния, связанные с нарушениями электролитного и белкового обмена, и др. Приобретенные формы также обусловлены использованием медикаментозных препаратов, удлиняющих интервал QT. К ним относятся отдельные представители разных классов лекарственных средств: антиаритмические (амиодарон, хинидин, дизопирамид, соталол, аймалин, новокаинамид), некоторые психотропные (амитриптилин, аминазин), β-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол), артериальные вазодилататоры (дигидропиридин, фентоламин), антигистаминные (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, бисептол), диуретики (фуросемид), несколько прокинетики и др. Список препаратов, удлиняющих интервал QT, постоянно растет.

По механизму развития желудочковых тахикардий все врожденные синдромы LQTS выделяют в группу адренергически зависимых (желудочковая тахикардия у таких больных развивается на фоне повышенного симпатического тонуса), тогда как приобретенный LQTS составляет группу паузозависимых (желудочковая экстрасистолия, преимущественно пируэтная, возникает после изменения интервала R-R в виде SLS-последовательности). Это разделение довольно условное, так как имеются данные о наличии, например, паузозависимого врожденного LQTS. Кроме того, прием лекарственных средств может приводить к манифестации ранее бессимптомного LQTS.

Как врожденный, так и приобретенный LQTS может обнаруживаться только на ЭКГ и не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. В таких случаях говорят о «феномене удлиненного интервала QT». Термин «LQTS» используют тогда, когда наряду с увеличением его продолжительности отмечаются характерные клинические проявления. Ими являются приступы усиленного сердцебиения, головокружение, потеря сознания, регистрация на ЭКГ «атак» двуправленно-веретенообразной желудочковой тахикардии, фибрилляции или асистолии желудочков.

Проблема ятрогенного LQTS наиболее изучена в психиатрии. Антиконвульсанты, антипсихотики, анксиолитики, нормотимики и антидепрессанты способны блокировать определенные типы ионных каналов клеточных мембран, вызывая их функциональную недостаточность. По данным масштабных клинических исследований частота побочных эффектов психотропной терапии достигает 75%, что приводит к достоверно более высокому риску ВСС пациентов с психическими заболеваниями [7]. Так, показано 2-5-кратное увеличение частоты ВСС у больных шизофренией в сравнении с двумя другими группами (больные глаукомой и псориазом) [8]. Описаны случаи ВСС у пациентов, длительно принимавших

трициклические антидепрессанты [9]. FDA сообщило об 1,6-1,7-кратном повышении риска ВСС при использовании всех современных антипсихотических препаратов (как классических, так и атипичных) [10]. Одним из предикторов ВСС при терапии психотропными препаратами считают LQTS.

Самостоятельный и бесконтрольный прием лекарственных средств, полифармация, неблагоприятные комбинации препаратов и необходимость их длительного приема приобретают серьезные масштабы как предпосылки для развития LQTS. Поэтому вторичная профилактика ВСС состоит в недопущении назначения лекарственных средств, способных удлинить интервал QT [5]. Формируются базы данных относительно кардиотоксичности препаратов, применяемых в разных областях медицины. В этой связи и для гастроэнтерологов важно понимание возможных опасных осложнений терапии, осознание необходимости своевременной ЭКГ-диагностики с целью выделения пациентов с повышенным риском развития желудочковых аритмий, синкопальных состояний и ВСС, а также использование препаратов с высоким профилем безопасности.

Возвращаясь к группе прокинетики, необходимо обратить особое внимание на то, что кроме цизаприда из-за кардиотоксических эффектов в США и многих странах Западной Европы тегасерод и мозаприд запрещены для клинического использования. В некоторых странах, включая Украину, эти препараты зарегистрированы и имеются в продаже.

В 2002 г. тегасерод, агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов, был рекомендован для лечения хронического запора у пациентов моложе 65 лет; отмечалась эффективность препарата в отношении увеличения частоты завершённых дефекаций, облегчения натуживания, уменьшения частоты и улучшения консистенции стула. Однако уже в 2007 г. FDA потребовало прекратить производство тегасерода и его продажу в США, поскольку, по результатам 29 рандомизированных клинических испытаний, включивших более 11,6 тыс. пациентов, при приеме тегасерода по сравнению с плацебо был показан риск развития серьезных кардиальных событий (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта) [11, 12].

Мозаприд, также агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов, способен вызывать эозинофилию крови, повышение уровня триглицеридов, печеночных ферментов. Его следует с осторожностью применять одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, холинергическими и антихолинергическими средствами. Что касается кардиальных побочных эффектов, то имеющиеся данные весьма противоречивы. В инструкциях по медицинскому применению мозаприда указано, что он может вызвать тахикардию. Есть мнение, что мозаприд оказывает незначительное влияние

на активность ионных каналов, в связи с чем, по сравнению с цизапридом, имеет существенно меньший риск в отношении нарушений сердечного ритма. Тем не менее мозаприд включен в список препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT.

Как наиболее «старый» прокинетик известен метоклопрамид, который является антагонистом D₂-рецепторов, а в высоких дозах – и серотониновых (5-HT₃) рецепторов. Препарат стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ, в том числе повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) с одновременным расслаблением привратникового жома. Тем самым облегчается опорожнение желудка и предотвращается развитие гастроэзофагеального рефлюкса. Препарат купирует проявления тошноты и рвоты различного происхождения. Его использование было бы уместно в терапии ГЭРБ, связанной с недостаточностью НПС. Однако метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер. Это ограничивает его применение из-за развития до 30% случаев выраженных побочных эффектов «центрального» характера. Наиболее типичны экстрапиримидные расстройства, возникновение судорог, мышечного гипертонуса и других двигательных нарушений; отмечают появление немотивированного ощущения внутреннего беспокойства, чувства одурманивания, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии; наблюдается ряд гормональных сдвигов (гиперпролактинемия с галактореей, гинекомастия, нарушения менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал QT, но при его применении возможны как нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атриовентрикулярная блокада), так и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипо-/гипертензия). С учетом субоптимального профиля безопасности применение метоклопрамида в клинической практике ограничено. Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА), метоклопрамид следует назначать только короткими курсами (не более 5 дней).

Прокинетические свойства домперидона связаны с блокадой периферических D₂-рецепторов, находящихся в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. В результате этого усиливаются тонус и перистальтическая активность (главным образом верхних отделов ЖКТ), ускоряется опорожнение желудка и улучшается антродуоденальная координация. Однако препарат практически не оказывает никакого влияния на зону НПС [13]. При длительном применении домперидона отмечаются гормональные сдвиги, свойственные метоклопрамиду. Хотя в целом препарат лишен большого количества побочных эффектов своего предшественника, опубликован обзор ЕМА с предупреждением о повышенном риске наступления кардиальных побочных эффектов с потенциально опасными для жизни последствиями у людей,

принимающих домперидон [14]. Его использование допустимо для лечения тошноты и рвоты – в этом случае преимущества препарата при краткосрочном применении в минимальной дозе перевешивают риски. При этом домперидон не следует использовать для лечения изжоги, вздутия живота или облегчения дискомфорта в желудке.

В 1995 г. появился итоприда гидрохлорид (далее – итоприд), разработанный японской компанией Nohuru Seiyaker Co., Ltd. Препарат обладает комбинированным механизмом действия: проявляет свойства антагониста периферических D₂-рецепторов и блокатора ацетилхолинэстеразы. Блокирование D₂-рецепторов способствует увеличению активности аденилатциклазы и уровня циклического аденозинмонофосфата в гладких мышцах пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с повышением двигательной активности этих отделов. Одновременно наблюдается высвобождение и увеличение периода полураспада эндогенного ацетилхолина, что пролонгирует его влияние и сопровождается повышением перистальтической активности тонкого и толстого кишечника. По результатам проведенных экспериментов, итоприд, в отличие от других прокинетики, обладает способностью стимулировать как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника. Кроме того, благодаря взаимодействию с D₂-хеморецепторами триггерной зоны имеет место противорвотный эффект.

К весомым достоинствам итоприда относят отсутствие опасных побочных эффектов. Это лекарственное вещество практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому у него не проявляются центральные экстрапиримидные и нейроэндокринные влияния. Не оказывает негативного воздействия препарат и на сердечно-сосудистую систему. В экспериментальных и клинических работах было показано, что итоприд не вызывает удлинения интервала QT [15-18]. Этот факт был также подтвержден результатами постмаркетинговых исследований с участием более чем 10 млн больных [19]. В отличие от цизаприда и мозаприда итоприд не обладает сродством к 5-HT₄-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетики. Об этом необходимо помнить при выборе терапии у пациентов с удлиненным интервалом QT, а также при удлинении QT на фоне сочетанной лекарственной терапии.

Положительной характеристикой является и то, что итоприд метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой. Это дает возможность избежать неблагоприятного лекарственного взаимодействия при сочетании с другими лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментами системы цитохрома P450.

Особенности итоприда позволяют добиться быстрого клинического эффекта. Так, у больных ГЭРБ наблюдалось значительное уменьшение частоты возникновения изжоги и степени ее выраженности уже к третьим суткам от начала приема препарата [20]. Применение итоприда сопровождалось достоверно более высокой частотой купирования клинической симптоматики по сравнению с группой плацебо [21].

Препарат характеризується хорошою переносимістю. Виникнення побічних ефектів відзначається достатньо рідко, в т. ч. і при тривалому клінічному застосуванні. Так, діарея фіксувалася у 0,7%, біль в животі і головна біль – менше ніж у 0,3% обстежених пацієнтів.

Наличчя в арсеналі практикуючого лікаря ефективного і безпечного прокінетика (ітоприда гідрохлориду) дозволяє проводити повноцінну патогенетичну терапію багатьох захворювань органів травлення, в основі яких лежать порушення моторики ЖКТ. Найбільш виражений ефект відзначається при лікуванні функціональних захворювань шлунково-кишкової системи, в частині функціональної диспепсії, СРК з запорами, при вторинному гастропарезі, наприклад після лапароскопічної холецистектомії. Хороші результати досягаються при лікуванні ГЭРБ, діабетичного гастропареза, хронічного дуоденіта з явленнями дуоденостази і др. Перспективним напрямком використання ітоприда вважається корекція гіпомоторної дисфункції жовчного міхура і жовчовивідних шляхів [22].

Ішемічна хвороба серця і ГЭРБ – одні з найбільш часто зустрічаються захворювань серцево-судинної і шлунково-кишкової систем. Щоб визначити, являються ли захворювання шлункової кишки причиною задури, необхідно оцінити часову кореляцію між виникненням болювого приступу і порушеннями роботи шлункової кишки, такими як гастроэзофагеальний рефлюкс або

важке порушення моторики. Це можливо здійснити шляхом одночасного проведення суточного ЕКГ- і рН-моніторингу.

По наявності даних, розповсюдженість ГЭРБ серед хворих на ІБС, верифікованій з допомогою коронароангіографії, варіює від 30 до 50% [23]. Близьке анатомічне положення і близькість іннервації серця і шлункової кишки обумовлюють тригерне вплив гастроэзофагеального рефлюксу на виникнення коронарної вазоконстрикції і порушень ритму серця у хворих на ІБС. В зв'язі з цим призначення прокінетиків при ІБС і ГЭРБ вважається патогенетично обґрунтованим. Приймаючи увагу на високу ефективність і безпеку, оптимальним представляється вибір ітоприда. В порівнянні з іншими прокінетиками препарат можна застосовувати тривало, що важливо для лікування пацієнтів з ектопічними проявами ГЭРБ. Комбінована терапія може знизити кількість епізодів задури, порушень ритму серця, покращити якість життя хворих на ІБС [24]. Крім того, на сьогоднішній день ітоприд вважається найбільш переважним прокінетиком при поліморбидності і лікуванні ГЭРБ у пацієнтів похилого віку. Безпеку застосування препарату у дітей до 16 років не встановлено.

Таким чином, різноманітні лікарські засоби найширшої фармакологічної групи здатні сприяти подовженню інтервалу QT, але не слід забувати про необхідність індивідуальної оцінки ризику розвитку

LQTS. Перед призначенням препарату, що подовжує інтервал QT, слід врахувати наявність факторів ризику і знизити вплив лікарських засобів в комплексній терапії. Багатофакторний ризик розвитку LQTS, поєднана патологія, що вимагає тривалого лікування кількома препаратами, диктує необхідність вибору безпечного прокінетика, не викликає негативного впливу на перебіг захворювань серця. Вибір ітоприда дозволяє досягти бажаного ефекту в плані корекції дисморфних проявів ЖКТ і уникнути серйозних кардіоваскулярних ускладнень.

Література

1. Wysowski D.K., Corken A., Gallo T.H. et al. Post-marketing reports of QT prolongation & ventricular arrhythmias in association with cisapride and food and drug administration regulatory actions // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1698-1703.
2. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2001. – Aug; 22 (16). – P. 1374-1450.
3. Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1978-1983.
4. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Конопко Н.Н. Внезапная сердечная смерть у детей: причины и возможные пути профилактики // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – № 1-2. – С. 267-268.
5. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2 т. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 2. – 992 с.
6. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L. et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 783-790.
7. Abdelmawla N., Mitchel A.J. Sudden cardiac death and antipsychotics drugs // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2006. – Vol. 12. – P. 35-44.
8. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI.* – 2002. – Vol. 325. – P. 1253-1254.
9. Swanson J.R., Jones G.R., Krasselt W. et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms // *J. Forensic. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 335-339.
10. FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper) Rochville (MD): US Food and Drug Administration, 2006.
11. Brandt L.J., Prather C.M., Quigley E.M.M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100 (suppl. 1). – P. S5-S22.
12. Sun S.X., Xu Y., Baum C. et al. Switching pattern and associated clinical outcome and healthcare cost in constipation patients after the withdrawal of tegaserod from the US market // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136 (suppl 1). – P. A483. Abstract T1027.
13. De Caestecker J. Prokinetics and reflux: a promise unfulfilled // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 5-7.
14. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines
15. Takuma K., Ohtani K., Kotaki H., Iga T. Comparative studies of drug induced arrhythmia in guinea pigs by cisapride and itopride hydrochloride: prolongation of QT interval and search for alternative drugs to avoid side effect. The Annual meeting of Hospital and Pharmaceutical society of Japan. – Nagoya, Sep. 13-14, 1997.
16. Kim J.K., Moon S.B., Choi H. et al. An effectiveness and safety of Itopride versus Cisapride in functional dyspepsia // *Kor. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 749-756.
17. Kamath V. K., Verghese J., Bhatia S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of Itopride and Metoclopramide in patients with NUD // *JAMA.* – 2003. – Vol. 2, № 8. – P. 95-98.
18. Gupta S., Kapoor V. B.M., Gupta B. et al. Effect of itopride HCl on QT interval in healthy adult volunteers // *Clin. Pharmacol. JK-Practitioner.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 207-210.
19. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group // *Gastroenterology Today.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1-8.
20. Walwaikar P.P., Kulkarni S.S., Bargaje R.S. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP-1) study // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 103. № 10. – P. 559-560.
21. Holtmann G., Talley N.J., Liebrecht T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 8. – P. 832-840.
22. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид // *Российские медицинские вести.* – 2013. – Т. XVIII, № 3. – С. 39-40.
23. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Эксперт. клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 6. – С. 4-12.
24. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных РЖГК. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 4-12.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район

улица

корпус

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?