



Гастропарез и функциональная диспепсия: малоизвестные особенности патогенеза и лечения

Модуль – III

Лечение и прогноз

обучение Модуль

Contents

Вводная информация	3
Медикаментозная терапия	3
5-НТ ₄ — рецепторы 5-гидрокситриптамина 4	4
Гастропарез	4
Функциональная диспепсия.....	8
ФД и ГЭРБ	9
Рисунок 1: Блок-схема критериев направления и последующего лечения	10
Рисунок 2. Тактика лечения при неуточненной диспепсии	12
Рисунок 3. Тактика лечения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)...	13
Тактика лечения при язвенной болезни	14
Тактика лечения при функциональной диспепсии.....	15
Диагностика и эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	16
Кислотосупрессивная терапия.....	19
Другие методы лечения	22
Лечение боли при ГП и ФД	24
Список литературы	25

Вводная информация

Остается много нерешенных вопросов относительно лечения пациентов с диспепсией/ФД и гастропарезом. Например: какую следует выбрать тактику лечения пациентов с ФД? Следует ли применять ИПН в качестве терапии первой линии? Являются ли прокинетические средства наиболее предпочтительным вариантом в случае комбинации ФД с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК с запором)? Следует ли применять антидепрессанты или психотерапию в качестве терапии первой линии в случаях, когда симптомы ФД совпадают с симптомами тревожности, депрессии или бессонницы?

Поскольку симптомы сенсомоторных расстройств желудка не позволяют однозначно дифференцировать ФД от идиопатического ГП, пациентов с диспепсией следует лечить исходя из преобладающих симптомов, независимо от наличия или отсутствия у них замедленного опорожнения желудка (1). Более того, лечение обоих расстройств может быть сложным, особенно в тяжелых случаях, поскольку у пациентов обычно возникают множественные болезненные симптомы.

Современные методы лечения направлены на уменьшение симптомов, устранение дефицита жидкости, электролитов и питательных веществ, а также, если возможно, на устранение отягощающих факторов (2).

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия преследует несколько целей: восстановление водного баланса, питания (предпочтительным является энтеральный путь), коррекция нарушений электролитного баланса, гликемического баланса, уменьшение рвоты с использованием противорвотных средств, увеличение скорости опорожнения желудка с использованием прокинетических средств и обезболивание без использования наркотических анальгетиков. В недавних обзорных статьях представлены алгоритмы лечения, основанные на тяжести симптомов, степени замедленного опорожнения желудка и способности поддерживать водный баланс и питание пероральным путем. Лечение должно включать не только препараты для облегчения симптомов, но и средства для восстановления алиментарного статуса. Современные варианты лечения этих 2 расстройств кратко изложены в таблице 1 (3), (4).

Таблица 1. Краткий обзор вариантов лечения гастропареза и функциональной диспепсии

Метод лечения	Гастропарез	Функциональная диспепсия
Изменение диеты	Частые приемы пищи с низким содержанием жиров и клетчатки, употребление питательных напитков	Частые, дробные приемы пищи Снижение потребления липидов с пищей Исключение трудноперевариваемых белков
Медикаментозная терапия	Прокинетические средства Противорвотные средства	Прокинетические средства Кислотосупрессивная

	Эритромицин Агонисты рецепторов грелина (реламорелин) Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов (прукалоприд, велусетраг)	терапия (антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов, ингибиторы протонного насоса) Буспирон Серотонинергические средства Атикоамид Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> Терапия антидепрессантами (амитриптилин, трициклические антидепрессанты)
Интервенционная терапия	Электростимуляция желудка Гастростомия/еюностомия Хирургическая пилоропластика Пероральная эндоскопическая миотомия желудка Инъекции ботулинического токсина в привратник	
Дополнительные и альтернативные варианты лечения	Иглорефлексотерапия Растительные препараты	Когнитивно-поведенческая терапия/гипнотерапия Иглорефлексотерапия Растительные препараты

5-HT₄ — рецепторы 5-гидрокситриптамина 4

Гастропарез

Оценка и коррекция всех основных заболеваний, которые могут вызвать расстройство моторики желудка, должны стать краеугольным камнем начала терапевтического плана при лечении ГП. Основу лечения составляют: восстановление водного и электролитного баланса, а также питание и фармакологическое лечение с применением прокинетических и противорвотных средств (4). Кислотосупрессивная терапия в комбинации с применением прокинетических средств показана только в случае комбинации диспепсии и гастропареза (5).

Прокинетические средства — это лекарственные препараты, которые усиливают скоординированную перистальтику желудочно-кишечного тракта и прохождение содержимого по желудочно-кишечному тракту, преимущественно за счет усиления и координации сокращений мышц желудка и кишечника. В большинстве случаев при наличии миопатического ГП ответ на лечение прокинетическими средствами отсутствует (6).

Противорвотные средства действуют главным образом посредством центральной или периферической блокады различных нейромедиаторов, участвующих в развитии нервно-рефлекторной тошноты. Указанные лекарственные средства применяют как при неотложных состояниях, так и при долгосрочном лечении (6).

К сожалению, разработано лишь несколько утвержденных или эффективных вариантов лечения гастропареза. Другие лекарственные средства часто применяют при лечении симптомов тошноты и рвоты. Фактически, все они применяются не по назначению, поскольку не являются утвержденными Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) для лечения гастропареза (7). В более тяжелых случаях практикующий врач может рассмотреть варианты немедикаментозной терапии, как например, энтеральное питание, чрескожная гастростомия для дренирования желудка или электрическая стимуляция желудка (6).

Метоклопрамид

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых рецепторов, и в настоящее время это единственное прокинетическое средство, утвержденное FDA для лечения диабетического гастропареза. При воздействии препарата на дофаминовые D1 и D2 рецепторы возникает прокинетическое влияние на желудочно-кишечный тракт (преимущественно на желудок) и центральное противорвотное действие в триггерной зоне хеморецепторов дна 4-го желудочка (8). Доступны только ненадлежащего качества ограниченные доказательства пользы применения метоклопрамида при ФД.

Прием внутрь метоклопрамида и домперидона является эффективным методом лечения гастропареза. Домперидон и метоклопрамид одинаково эффективны для уменьшения симптомов диабетического гастропареза, в частности тошноты и рвоты. Однако побочные эффекты со стороны ЦНС, например сонливость и снижение остроты зрения, являются более серьезными и чаще встречаются при применении метоклопрамида (9). Побочные эффекты метоклопрамида включают акатизию, беспокойство, бессонницу и возбуждение (как правило, симптомы возникают через 1–2 недели после начала лечения), депрессию и удлинение скорректированного интервала QT (10). Долгосрочное применение метоклопрамида связано с поздней дискинезией (особое предупреждение FDA), которая может включать непроизвольные и повторяющиеся движения тела.

Несмотря на возникновение побочных эффектов у значительной части пациентов, метоклопрамид является единственным лекарственным средством, одобренным в настоящее время для лечения гастропареза. Также разработана лекарственная форма метоклопрамида для внутривенного введения, предназначенная для стационарных пациентов.

Согласно заявлению FDA в феврале 2009 г., производители метоклопрамида должны разместить на этикетках своих лекарственных препаратов особое предупреждение о риске его длительного применения или применения в высоких дозах. В предупреждении FDA также рекомендуют не назначать метоклопрамид на срок более 3 мес., если терапевтические преимущества не превышают потенциальные риски. Представленные выше данные подчеркивают необходимость разработки новых, более эффективных вариантов лечения этого инвалидизирующего заболевания (4).

Домперидон

Домперидон является антагонистом дофаминовых D2 рецепторов периферического действия. Домперидон представляет альтернативу метоклопрамиду, но доказательства его эффективности также ограничены. При приеме внутрь домперидон и метоклопрамид одинаково эффективны для уменьшения симптомов диабетического гастропареза, в частности тошноты и рвоты (9). Домперидон вызывает удлинение интервала QT, поэтому при его применении следует тщательно взвесить риски. Он не утвержден FDA, но разрешение на применение может быть получено при подаче в FDA досье нового

лекарственного препарата и при получении одобрения местного экспертного совета медицинского учреждения (ЭСМУ). В некоторых производственных аптеках США домперидон доступен для продажи. Максимальная доза не должна превышать 20 мг 4 раза в сутки (4).

Эритромицин

Эритромицин, помимо того, что относится к группе антибактериальных средств, является агонистом рецепторов мотилина. Механизм действия эритромицина при гастропарезе включает два разных пути, активирующих рецепторы мотилина в холинергических нейронах и мышцах. Он является наиболее эффективным прокинетическим средством для внутривенного введения. В качестве агониста рецепторов мотилина назначают низкие дозы препарата (например, 50–100 мг, 1 мг/кг) в жидкой лекарственной форме. В ходе предшествующего систематического анализа применения прокинетиков при гастропарезе было доказано, что как эритромицин, так и домперидон способствуют уменьшению общих симптомов гастропареза, а также, что эритромицин был наиболее эффективным в стимуляции опорожнения желудка (11).

В более высоких дозах, например, при использовании в качестве антибактериального препарата, эритромицин может вызывать тошноту, рвоту и боль в животе, являющиеся побочными эффектами. К сожалению, для эритромицина доказано наличие некоторых других побочных эффектов. До 4-й недели приема внутрь у пациента может развиваться тахифилаксия. Эту проблему возможно решить посредством непродолжительного пропуска приема лекарственного средства (12).

Агонисты рецепторов серотонина

Агонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина 4 [5-НТ₄]), как например, пруклоприд и велусетраг, способствуют ускорению опорожнения желудка и облегчают симптомы идиопатического ГП. В предыдущих исследованиях сообщалось о дозозависимой селективности 5-НТ₄ рецепторов в отношении генов белков, входящих в состав ионных каналов человека и других рецепторов (13).

Исходя из данных мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, в целом прокинетическая терапия является более эффективной, чем плацебо. Но результаты во многом обусловлены применением цизаприда, продажи которого были прекращены на рынках рецептурных препаратов почти во всех странах. Цизаприд, агонист 5-НТ₄ рецепторов, действительно способствует снижению тонуса мускулатуры дна желудка, а также обладает антагонистическим действием на 5-НТ₃ рецепторы, что может уменьшить симптомы тошноты. Однако он был снят с производства из-за его побочных эффектов — удлинения интервала QT и риска внезапной смерти (14).

Грелин

Низкие дозы грелина ускоряют опорожнение желудка и улучшают симптомы (15). Сокращение проксимального отдела желудка способствует усилению постпрандиальных симптомов. Реламорелин, агонист рецепторов грелина в лекарственной форме для внутривенного введения, значимо улучшает опорожнение желудка у пациентов с диабетическим ГП с симптомами рвоты.

Буспирон относится к группе анксиолитических средств и способствует расслаблению мускулатуры дна желудка, воздействуя на рецепторы 5-НТ₁. В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании доказано уменьшение симптомов ПДС по сравнению с плацебо при приеме в дозе 10 мг три раза в сутки в течение 4 недель (16).

Немедикаментозная терапия

В тяжелых случаях ГП рекомендуется также применять немедикаментозное лечение, поскольку сама по себе лекарственная терапия неэффективна.

Эндоскопическое и хирургическое лечение

Для соответствующих критериям пациентов с не поддающимся лечению ГП рекомендовано эндоскопическое и хирургическое лечение. Как правило, при гастропарезе показано проведение дренирующей гастростомии, еюностомии для энтерального питания или имплантации желудочного электростимулятора. Выведение еюностомы для энтерального питания или установка дренирующего гастростомического зонда при нарушениях моторики верхних отделов ЖКТ снижает частоту госпитализаций в 5 раз в течение года после хирургического вмешательства (17). Однако использование интервенционных методов лечения для ГП ограничено незначительным количеством клинических данных. Как правило, они не показаны при ФД.

Пероральную эндоскопическую миотомию желудка как правило применяют при ахалазии. Это может быть возможным вариантом лечения рефрактерного ГП с получением многообещающих клинических результатов. В дополнение к широкомасштабным хирургическим исследованиям с фиктивным контролем необходимо определить пациентов, у которых эта процедура может быть эффективной (7).

Предположение, что пилороспазм может периодически препятствовать опорожнению желудка, увеличило терапевтический интерес к инъекциям ботулинического токсина в привратник. У субъектов исследования с сахарным диабетом 1 типа ботулинический токсин, доставленный в область привратника с использованием эндоскопических методик, уменьшает среднюю выраженность симптомов и улучшает качество жизни, связанное со здоровьем. Однако у пациентов с ГП смешанной этиологии значительного улучшения не было обнаружено (18). Несмотря на некоторый первоначальный энтузиазм в отношении интрапилорического введения ботулинического токсина типа А в привратник, в ходе рандомизированных контролируемых исследований обнаружили низкую эффективность в отношении облегчения симптомов (19), (4).

Для облегчения симптомов и обеспечения энтерального питания у пациентов с замедленным опорожнением желудка могут быть проведены гастростомия и/или еюностомия. Как правило, дренирующую гастростомию не рекомендуют проводить из-за обнаруженных низких результатов лечения — при долгосрочном дренировании возможно нарушение аккомодации желудка. Гастрэктомия является вариантом лечения у пациентов с послеоперационным ГП, у которых сохраняются сильно выраженные симптомы, не поддающиеся лечению. Однако доказательства являются несистематическими, и хирургическое вмешательство не избавляет от хронической боли. Хирургическая пилоропластика или гастроеюностомия должны выполняться в отдельных случаях у тщательно отобранных пациентов. В некоторых случаях при тяжелом послеоперационном гастростазе положительные результаты были получены после практически полной резекции желудка, которая способствовала уменьшению тошноты, рвоты и постпрандиальной боли (3).

Диабетический гастропарез

Первоначальное лечение диабетического гастропареза должно быть сосредоточено на контроле уровня глюкозы в крови. Даже при легких симптомах гастропарез препятствует доставке питательных веществ в тонкий кишечник и нарушает взаимосвязь между абсорбцией глюкозы и введением экзогенного инсулина. Это может привести к резким колебаниям уровня глюкозы и неожиданным эпизодам постпрандиальной гипогликемии. Наличие гастропареза должно быть заподозрено у больных сахарным диабетом с неустойчивым контролем уровня глюкозы. В наиболее тяжелой форме он вызывает хроническую тошноту и анорексию, перемежающуюся приступами продолжительной рвоты, в результате чего пациенту потребуются госпитализация из-за обезвоживания и неконтролируемой гипергликемии. По необъяснимым причинам симптомы заболевания разнообразны и могут заметно колебаться в течение периода от недель до месяцев (20).

Следует уменьшить или отменить прием препаратов с антихолинергическим действием, которые могут еще больше снизить скорость опорожнения желудка. Некоторые противодиабетические препараты модифицируют или стимулируют выделение инкретинов, в результате чего происходит замедление опорожнения желудка и усугубление симптомов гастропареза. Например, амилин замедляет опорожнение желудка. Эксенатид, миметик GLP-I рецепторов, используемый при лечении диабета II типа, замедляет опорожнение желудка. Напротив, ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 (DPP-4), расщепляющего GLP-I, не задерживают опорожнение желудка и не снижают потребление пищи (21).

Функциональная диспепсия

ФД включает сложные патофизиологические механизмы, в том числе висцеральную гиперчувствительность, нарушение аккомодации желудка, замедленное опорожнения желудка, инфекцию, вызванную *H. pylori*, психосоциальные расстройства, а также нездоровый образ жизни. Пациенты с диспепсией жалуются на боль или жжение в эпигастрии, раннее насыщение и ощущение переполнения желудка после приема пищи. Диспепсию необходимо дифференцировать с широким рядом заболеваний, и поскольку ее симптомы в значительной степени совпадают с симптомами ГЭРБ, необходимо провести обследование пациента для дифференциации симптомов ГЭРБ с наличием первопричинной патологии пищевода от функциональной диспепсии с дополнительными ГЭРБ-подобными симптомами. По результатам исследования, у 10–33% пациентов с ГЭРБ обнаружили ту или иную форму замедленного опорожнения желудка. По-видимому, задержка опорожнения желудка коррелирует с в меньшей степени кислотным, но более объемным рефлюксом в проксимальный отдел пищевода. Большинству пациентов с рефрактерной ГЭРБ не требуется обследование для оценки скорости опорожнения желудка, если у них отсутствуют симптомы тяжелой диспепсии, рвоты или гастропареза (22, 23).

Первичное лечение ФД должно быть направлено на уменьшение секреции желудочного сока и восстановление моторики кишечника. Следовательно, основой лечения ФД являются прокинетики и препараты, снижающие секрецию кислоты желудочного сока. Согласно данным недавнего мета-анализа, метоклопрамид, тримебутин, мозаприд и домперидон были более эффективны при лечении ФД, чем итоприд или акотиамид (24). Однако, учитывая побочные эффекты, связанные с приемом лекарственных средств, для облегчения симптомов ФД может быть

рекомендовано только краткосрочное или альтернативное применение этих лекарственных препаратов.

У пациентов с БФ эффективной является кислотосупрессивная терапия антагонистами гистаминовых H_2 -рецепторов или ингибиторами протонного насоса. Многочисленные клинические исследования ингибиторов протонного насоса подтверждают их эффективность у пациентов с БФ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (25). Применение ингибиторов секреции кислоты желудочного сока рекомендовано пациентам со СБЭ, тогда как прием прокинетических средств, как например, мосаприда и акотиамида, рекомендован пациентам с ПДС.

Буспирон. Агонист $5-HT_{1A}$ рецепторов, являлся первым разработанным лекарственным средством, повышавшим тонус мускулатуры фундального отдела желудка и улучшавшим аккомодацию желудка. Кроме того, буспирон купирует симптомы ФД (16).

Ондансетрон и гранисетрон. Антагонисты серотониновых $5-HT_3$ рецепторов, как например, ондансетрон и гранисетрон, действуют преимущественно посредством блокады центральных и периферических $5-HT_3$ рецепторов.

Акотиамид. Ингибитор ацетилхолинэстеразы, является антагонистом мускариновых $M1/M2$ рецепторов. Акотиамид увеличивает выброс ацетилхолина в энтеральной нервной системе, тем самым улучшая аккомодацию желудка и купируя симптомы диспепсии. Согласно данным мета-анализа, эффективная доза препарата составляет 100 мг три раза в сутки, но его применяют только в случае ПДС, но не в случае СБЭ (26).

Итоприд. По результатам двух крупных исследований, которые были, по сути, отрицательными, доказано отсутствие достоверной эффективности препарата (27). Хотя метаанализ девяти исследований подтвердил эффективность его применения в терапевтических целях. Несогласованность результатов может быть связана с неправильным отбором пациентов. В опорных исследованиях фазы III, в которых были получены отрицательные результаты, использовали очень строгие критерии включения, исключая ГЭРБ, но в других исследованиях, в которых были получены положительные результаты, не применяли тот же подход и допускали наличие симптомов рефлюкса. Поскольку было получено множество результатов наличия рефлюкса среди многообразия симптомов ФД, строгое исключение изжоги, вероятно, было неуместным.

Мосаприд. Препарат способствует расслаблению мускулатуры дна желудка. Но по результатам мета-анализа, у пациентов с ФД мозаприд не превосходил плацебо. Лекарственный препарат нельзя рекомендовать (28).

ФД и ГЭРБ

Лечение ФД является сложной задачей и в настоящее время не дает удовлетворительных результатов. В соответствии с рекомендациями NICE при лечении диспепсии и ГЭРБ следует придерживаться следующего подхода (29):

- Представить пациентам простые рекомендации по здоровому образу жизни, включая здоровое питание, снижение массы тела и отказ от курения
- Пациентам рекомендовано по возможности избегать воздействия известных факторов, которые у них могут вызывать диспепсию. К таким факторам относят курение, употребление алкоголя, кофе, шоколада, жирной пищи и избыточный вес. Некоторым пациентам рекомендовано поднимать изголовье кровати во время сна и исключить приемы пищи незадолго до сна

- Пациентам необходимо предоставить доступ к образовательным материалам для большей эффективности получаемого лечения
- Следует учитывать, что методы психотерапии, как например, когнитивно-поведенческая терапия и психотерапия, могут в краткосрочной перспективе уменьшить симптомы диспепсии у некоторых пациентов
- У пациентов с симптомами диспепсии, которые требуют долгосрочного лечения, применяют поэтапный подход с уменьшением дозы назначаемых лекарственных средств (у пациентов с отсутствием основных заболеваний или не принимающих сопутствующие препараты), используя самую низкую эффективную дозу, т. н. терапия «по мере необходимости» или пациенты самостоятельно возвращаются к применению антацидных средств и/или препаратов альгиновой кислоты.

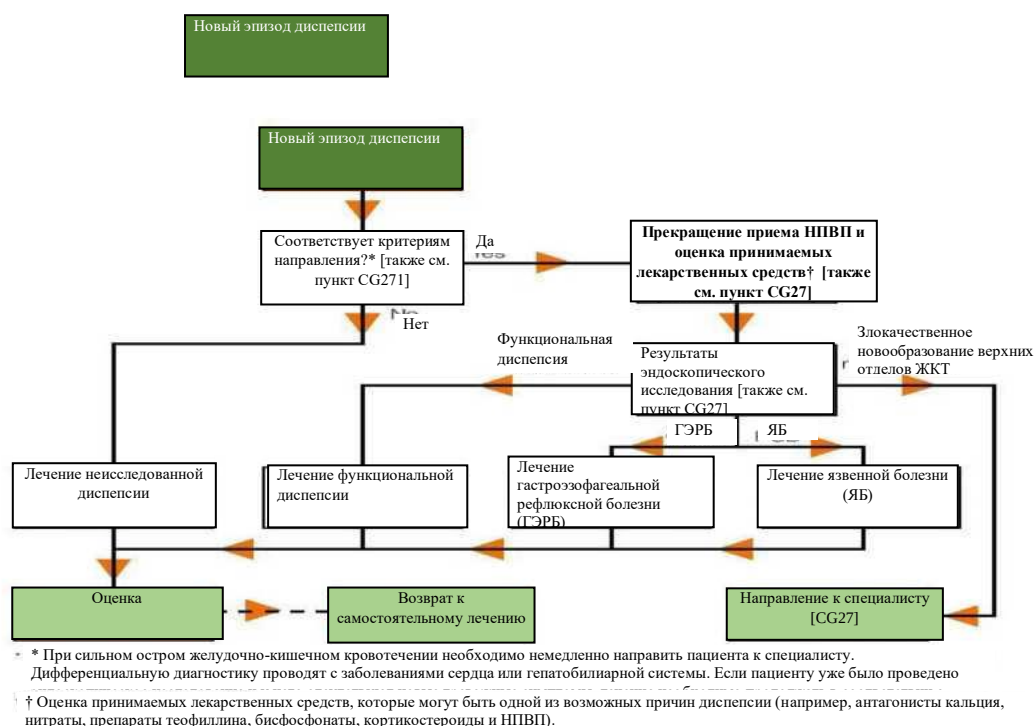


Рисунок 1: Блок-схема критериев направления и последующего лечения

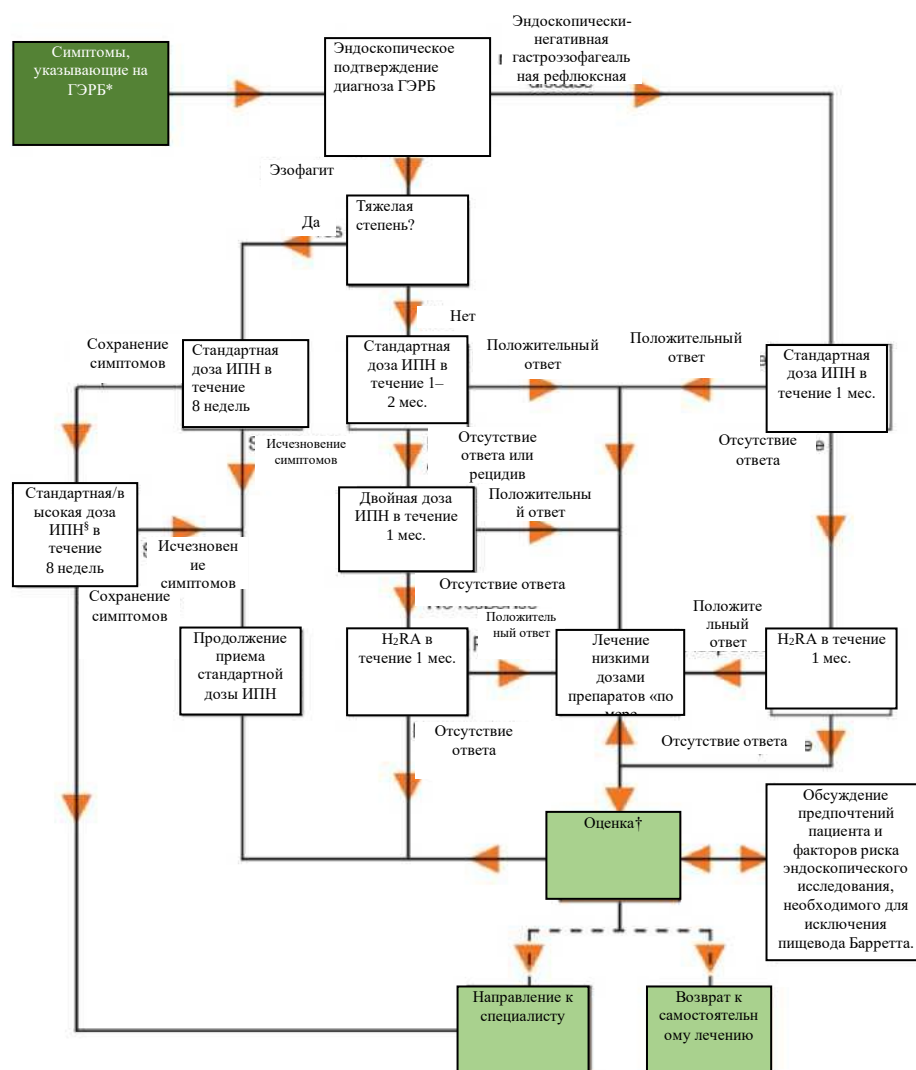
- Пациентов с диспепсией и серьезным острым желудочно-кишечным кровотечением необходимо немедленно (в тот же день) направить к специалисту.
- Оценка принимаемых лекарственных средств, которые могут быть одной из возможных причин диспепсии (например, антагонисты кальция, нитраты, препараты теофиллина, бисфосфонаты, кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП]). Пациентам, которые нуждаются в направлении к специалисту, необходимо прекратить прием НПВП.
- Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями сердца или гепатобилиарной системы.
- Если пациенту уже было проведено эндоскопическое исследование и у него отсутствуют новые тревожные симптомы [А], лечение необходимо продолжать в соответствии с полученными ранее эндоскопическими данными.

- Для получения дополнительной информации о том, когда пациента необходимо направить к специалисту, в случае, если у них обнаружили признаки онкологического заболевания, см. пункт «Направление при подозрении на онкологическое заболевание» (клиническое руководство NICE 27).



Рисунок 2. Тактика лечения при неуточненной диспепсии

- Следует учитывать, что диспепсию у необследованных пациентов, обращающихся за первичной медико-санитарной помощью, следует рассматривать в широком понимании и диагноз диспепсия следует исключить у пациентов с повторяющейся болью в эпигастрии, изжогой или отрыжкой кислым, вздутием живота, тошнотой или рвотой или без них (см. также пункт «Общие принципы лечения» выше)
- Перед проведением анализа на *Helicobacter pylori* с использованием дыхательного теста или анализа кала на наличие антигена *H. pylori* необходимо учесть 2-недельный период вымывания в случае применения ингибиторов протонного насоса (ИПН)
- Пациентам с диспепсией рекомендована эмпирическая терапия с использованием стандартной дозы ИПН в течение 4 недель
- У пациентов с диспепсией используют концепцию «тестирование и лечение» инфекции, вызванной *H. pylori*
- Если симптомы повторно возникли после завершения первоначального лечения, следует снизить дозу ИПН до наиболее низкой дозы, необходимой для контроля симптомов. Для самостоятельного контроля симптомов пациентам рекомендуют тактику лечения «по мере необходимости»
- В случае отсутствия удовлетворительного ответа на применение ИПН, рекомендовано применение антагонистов гистаминовых рецепторов (H₂RA)
- Обзор лечения пациента
- Пациентам с симптомами диспепсии, которые требуют долгосрочного лечения, рекомендовано ежегодное обследование состояния их здоровья и применение ступенчатой терапии или прекращение лечения (в случае отсутствия основного заболевания или приема сопутствующих препаратов, требующих продолжительного лечения)
- Пациентам следует сообщить, что им может быть целесообразно самостоятельно вернуться к применению антацидных средств и/или препаратов альгиновой кислоты (назначаемых или приобретаемых без рецепта) и эти препараты следует принимать по мере необходимости



* Диагноз ГЭРБ включает эндоскопически-положительный эзофагит или эндоскопически-негативную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Тактика лечения необследованных пациентов с «рефлюкс-подобными» симптомами соответствует тактике для пациентов с неуточненной диспепсией. В настоящее время отсутствуют доказательства необходимости проведения повторного исследования на наличие *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ.

† Рекомендовано лечение низкими дозами препаратов, по возможности используют тактику лечения «по мере необходимости».

‡ Не реже одного раза в год необходимо проводить оценку тактики долгосрочного лечения пациента, включая оценку симптомов и приема лекарственных средств. В некоторых случаях пациентам с отсутствием положительного ответа на лечение или при возникновении новых симптомов требуется независимая консультация другого специалиста. У незначительного количества пациентов обнаруживают стойкие симптомы, не поддающиеся терапии с использованием ИПН, и подбор лечения в этой группе пациентов по-прежнему является трудной задачей. Варианты лечения включают применение антагонистов гистаминовых H_2 рецепторов перед сном.

Следует рассмотреть возможность применения высоких доз исходного ИПН, изменения лечения с использованием стандартной или высокой дозы другого ИПН.

Рисунок 3. Тактика лечения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

- Тактика лечения необследованных пациентов с «рефлюкс-подобными» симптомами соответствует тактике для пациентов с неуточненной диспепсией
- Пациентам с ГЭРБ рекомендован прием стандартной дозы ИПН в течение 4 или 8 недель
- При повторном возникновении симптомов после проведенного лечения, для контроля симптомов пациентам следует рекомендовать прием наиболее низких доз ИПН
- Пациентам следует объяснить способы купирования возникающих симптомов, используя терапию «по мере необходимости»

- В случае отсутствия удовлетворительного ответа на применение ИПН, следует предложить терапию антагонистами гистаминовых рецепторов (H₂RA)
- Пациентам, у которых проводили баллонную дилатацию стриктуры пищевода, следует продолжать длительную терапию с использованием стандартной дозы ИПН
- Необходимо рекомендовать пациентам прием стандартной дозы ИПН в течение 8 недель для лечения тяжелого эзофагита, принимая во внимание предпочтения пациента и клинические обстоятельства (например, предрасполагающие факторы и возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами)
- При отсутствии положительных результатов первоначального лечения тяжелого эзофагита, следует рассмотреть возможность применения высоких доз исходного ИПН, изменения лечения с использованием стандартной или высокой дозы другого ИПН, принимая во внимание предпочтения пациента и клинические обстоятельства (например, переносимость исходного ИПН, предрасполагающие факторы и возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами)
- Пациентам с тяжелым эзофагитом следует рекомендовать длительный прием стандартной дозы ИПН, принимая во внимание предпочтения пациента и клинические обстоятельства (например, переносимость исходного ИПН, предрасполагающие факторы и возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами) и стоимость получаемого ИПН
- В случае, если у пациента с тяжелым эзофагитом поддерживающая терапия не эффективна, следует провести клиническое обследование. Возможно изменение схемы лечения с использованием стандартной или высокой дозы другого ИПН, принимая во внимание предпочтения пациента и клинические обстоятельства, и/или пациента следует направить на консультацию к специалисту
- Не рекомендовано проведение планового эндоскопического исследования для диагностики пищевода Барретта, но его необходимо рекомендовать в случае ГЭРБ. Следует принять во внимание предпочтения пациента и его индивидуальные факторы риска (например, продолжительность симптомов, учащение симптомов, эзофагит и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в анамнезе, стриктура или язва пищевода и мужской пол)

Тактика лечения при язвенной болезни

- Пациентам с положительными результатами лабораторных исследований на *H. pylori* и пациентам с язвенной болезнью проводят эрадикационную терапию *H. pylori*. См. также пункт «Диагностика и эрадикация *H. pylori*» ниже
- Пациентам с диагностированной язвенной болезнью, принимающим НПВП, следует, по возможности, прекратить прием НПВП. При подтверждении инфицирования *H. pylori* следует рекомендовать пациентам прием стандартной дозы ИПН или H₂RA в течение 8 недель с последующей эрадикационной терапией *H. pylori*.
- Пациентам с язвенной болезнью желудка, у которых обнаружили *H. pylori*, необходимо повторно провести эндоскопическое исследование через 6–8 недель после начала лечения, в зависимости от размера участка поражения
- Пациентам с пептической язвой (желудка или двенадцатиперстной кишки), у которых обнаружили *H. pylori*, необходимо повторно провести анализ на наличие *H. pylori* через 6–8 недель после начала лечения, в зависимости от размера участка поражения

- При отсутствии у пациента инфицирования *H. pylori* рекомендован прием стандартной дозы ИПН или H₂RA в течение 4–8 недель (если пациент не принимает НПВП)
- Пациентам, продолжающим принимать НПВП после излечения от язвенной болезни, необходимо объяснить потенциальный вред от применения НПВП. Необходимо регулярно оценивать необходимость применения НПВП (не реже одного раза в 6 мес.) и рекомендовать пробную терапию «по мере необходимости» на ограниченной основе. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы, замены НПВП парацетамолом или использования альтернативного обезболивающего средства или ибупрофена в низких дозах (1,2 г в сутки)
- У пациентов с высоким риском (язвенная болезнь в анамнезе) и в случае необходимости продолжения приема НПВП, вместо стандартных НПВП необходимо назначить селективные НПВП, ингибирующие ЦОГ-2. В любом случае следует также назначить ИПН
- У пациентов с неизлеченной язвенной болезнью необходимо исключить нарушения режима лечения, злокачественные новообразования, ложноотрицательный результат анализа на *H. pylori*, нерациональное применение НПВП или других лекарственных средств, способствующих возникновению язвенной болезни, и редкие причины, как например, синдром Золлингера — Эллисона или болезнь Крона.
- При повторном возникновении симптомов после проведенного лечения, для контроля симптомов рекомендовано применение наиболее низких доз ИПН. Для самостоятельного контроля симптомов пациентам рекомендуют тактику лечения «по мере необходимости»
- В случае отсутствия удовлетворительного ответа на применение ИПН, рекомендована терапия антагонистами гистаминовых рецепторов (H₂RA)

Тактика лечения при функциональной диспепсии

- Лечение эндоскопически подтвержденной функциональной диспепсии начинают с эрадикации *H. pylori* (при ее обнаружении) с последующим симптоматическим лечением и периодическим мониторингом
- Пациентам с положительными результатами лабораторных исследований на *H. pylori* проводят эрадикационную терапию *H. pylori*
- После эрадикационной терапии не рекомендуется проводить повторное исследование в плановом порядке, хотя полученная информация может быть ценной у некоторых пациентов
- В случае исключения инфицирования *H. pylori* и сохранения симптомов применяют либо низкие дозы ИПН, либо H₂RA в течение 4 недель
- При сохранении или повторном возникновении симптомов после проведенного лечения, для контроля симптомов пациентам рекомендуют прием наиболее низких доз ИПН либо H₂RA
- Для самостоятельного контроля симптомов пациентам рекомендуют тактику лечения «по мере необходимости»
- Следует избегать продолжительного, частого или непрерывного применения антацидных средств (они только облегчают симптомы в краткосрочной перспективе, но не предотвращают их)

Диагностика и эрадикация *Helicobacter pylori*

- Диагностика: анализ на *H. pylori* с использованием ^{13}C -уреазного дыхательного теста или анализа кала на наличие антигена *H. pylori* или лабораторных серологических исследований, эффективность которых была подтверждена в местной лаборатории. Повторный анализ на *H. pylori* с использованием ^{13}C -уреазного дыхательного теста (в настоящее время доступно недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать анализ кала на наличие антигена *H. pylori* в качестве подтверждения эрадикации) [B]. Не следует использовать быстрые «амбулаторные» серологические исследования на *H. pylori* из-за их низкой эффективности.
- Эрадикационная терапия

Терапия первой линии

- у пациентов с положительными результатами лабораторных исследований на *H. pylori* применяют представленный ниже 7-дневный курс лечения (прием препаратов два раза в сутки):
 - ИПН + амоксициллин + кларитромицин или метронидазол
 - используют схему лечения с наименьшей стоимостью лекарственных препаратов; также учитывают применение кларитромицина или метронидазола в анамнезе
- при наличии аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда [C] применяют 7-дневный курс лечения (прием препаратов два раза в сутки):
 - ИПН + кларитромицин + метронидазол
- при наличии аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда [C] или в случае применения кларитромицина в анамнезе пациентам применяют 7-дневный курс лечения, включающий:
 - ИПН + препарат висмута + метронидазол + тетрациклин
- пациентов необходимо предупредить о важности соблюдения режима терапии. Дополнительную информацию о важности соблюдения режима терапии см. в разделе «Соблюдение режима терапии» (клиническое руководство NICE 76).

Терапия второй линии

- при сохранении симптомов после эрадикационной терапии первой линии применяют 7-дневный курс лечения (прием препаратов два раза в сутки):
 - ИПН + амоксициллин + кларитромицин или метронидазол (в зависимости от того, какой препарат применяли в качестве терапии первой линии)
- в случае применения кларитромицина и метронидазола в анамнезе применяют 7-дневный курс лечения, включающий:
 - ИПН + амоксициллин + тетрациклин (или, если применение тетрациклина невозможно, левофлоксацин)
- при наличии аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда (и если пациент не принимал фторхинолоновые антибактериальные препараты в анамнезе) применяют 7-дневный курс лечения (прием препаратов два раза в сутки):
 - ИПН + метронидазол + левофлоксацин

- при наличии аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда (и если пациент принимал фторхинолоновые антибактериальные препараты в анамнезе) применяют 7-дневный курс лечения, включающий:
 - ИПН + препарат висмута + метронидазол + тетрациклин
- если при лечении препаратами второй линии эрадикация *H. pylori* не была достигнута, необходимо проконсультироваться с гастроэнтерологом

У пациентов с подтвержденным диагнозом кислотного рефлюкса, которые не хотят продолжать лечение в течение длительного времени, следует рассмотреть вариант лапароскопической фундопликации и отвечающий требованиям контроль симптомов с использованием кислотосупрессивной терапии. Также лапароскопическое лечение рекомендовано у пациентов в случае подтверждения кислотного рефлюкса и если возникающие симптомы купируются приемом ИПН, но при этом у пациента доказана непереносимость кислотосупрессивной терапии (29).

Следует разделить терапию первой линии в зависимости от подтипов ФД: ИПН для лечения СБЭ и прокинетики (включая акотиамид) и/или агонисты 5-гидрокситриптамина 1А для лечения ПДС. При отсутствии ответа на лечение, в качестве терапии второй линии в случае ПДС применяют ИПН, а в случае СБЭ — прокинетики. Наконец, в случае отсутствия ответа на лечение следует назначить антидепрессанты (29), (30).

Лишь в нескольких рандомизированных клинических исследованиях оценили эффективность лекарственных средств, направленных для лечения ФД в случае наложения симптомов других расстройств ЖКТ. В ходе клинического исследования по изучению распространенности исходных симптомов ФД (измененные Римские критерии II/III) или СРК с участием 626 пациентов оценили эффективность применения пантопразола для лечения рефлюкс-эзофагита, а также в ходе последующего наблюдения в течение 6 мес. Было обнаружено, что ИПН в значимой степени снижают симптомы рефлюкса, а также симптомы ФД или СРК. Прекращение приема ИПН способствовало рецидиву симптомов рефлюкса, но сохранялось купирование симптомов ФД или СРК (31). Хотя точный механизм неизвестен, это явление может быть связано с эффектом плацебо для симптомов ФД и СРК, или их рецидив требует больше времени.

Сообщалось об одном небольшом рандомизированном, контролируемом исследовании тегасерода (агонист 5-гидрокситриптамина 4), в котором 25 пациентов с функциональной изжогой и ФД с частичным наложением симптомов (Римские критерии II) были рандомизированы для приема тегасерода или плацебо. Хотя первичный результат не изменился (объем баллона баростата для уменьшения боли и общего улучшения симптомов); при приеме препарата уменьшилась боль в животе и степень выраженности изжоги, отрыжки, раннего насыщения и вздутия живота (32). Результаты доказывают эффективность прокинетиков в отношении наложения симптомов, но необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить эту эффективность.

Акотиамид в дозе 300 мг/сутки в сочетании с рабепразолом в дозе 10 или 20 мг/сутки способствовали улучшению состояния у пациентов с частичным наложением симптомов ГЭРБ и ФД: изжоги и ощущения переполнения в эпигастрии после приема стандартной дозы ИПН в течение ≥ 8 недель. Эффективность этих двух методов лечения была аналогичной. Комбинированная терапия может быть альтернативным вариантом в случае резистентности симптомов (33).

Частичное наложение симптомов ГЭРБ или ФД было обнаружено у пациентов с запором. Доказано, что снижение потребления клетчатки и применение слабительных средств у пациентов с грыжей пульпозного ядра межпозвоночного диска или легочными заболеваниями являются независимыми связанными факторами, способствующими наложению симптомов общеизвестных функциональных желудочно-кишечных расстройств и запора (34).

Таблица 2. Варианты применения лекарственных средств при симптомах гастроэзофагеального рефлюкса (22)

Класс	Механизм действия	Лекарственное средство	Стандартная доза	Двойная доза (в случае отсутствия терапевтического эффекта)
Ингибиторы протонного насоса	Подавление секреции кислоты желудочного сока за счет блокирования фермента (H^+ , K^+)-АТФазы	Омепразол	20 мг один раз в сутки	20 мг два раза в сутки
		Пантопразол	40 мг один раз в сутки	40 мг два раза в сутки
		Эзомепразол	40 мг один раз в сутки	40 мг два раза в сутки
		Рабепразол	20 мг один раз в сутки	20 мг два раза в сутки
		Лансопразол	30 мг один раз в сутки	30 мг два раза в сутки
Прокинетические средства/ингибиторы ТРНПС	Агонисты D2 рецепторов	Метоклопрамид	10–15 мг до 4 раза в сутки	
	Агонисты D2 рецепторов периферического действия	Домперидон*	10 мг 3 раза в сутки	
	Агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты В	Баклофен	10–20 мг 2–3 раза в сутки	
Антиноцицептивные средства	Трициклические антидепрессанты	Имипрамин	10–50 мг перед сном	
		Нортриптилин	10–25 мг перед сном	
	Ингибиторы обратного захвата серотонина	Тразодон	100–150 мг перед сном	
	Селективные ингибиторы обратного	Сертралин	50–200 мг перед сном	

	захвата серотонина		
		Пароксетин	10–40 мг один раз в сутки
	Ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина	Венлафаксин	75 мг один раз в сутки
	Ингибирование высвобождения возбуждающего нейромедиатора	Прегабалин	50 мг 3 раза в сутки

* У пациентов с диспепсией и замедленным опорожнением желудка.

Транзитное расслабление нижнего пищеводного сфинктера (ТРНПС)

ТРНПС играет решающую роль в патофизиологии ГЭРБ. Прокинетические средства, как например, антагонисты дофаминовых D2 рецепторов (например, метоклопрамид и домперидон), и ингибиторы ТРНПС, как например, агонисты В-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (например, баклофен), являются эффективными у пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Хотя у некоторых пациентов баклофен способствует уменьшению симптомов, у других пациентов эффективность в уменьшении симптомов остается незначительной. Все рекомендуемые лекарственные средства, в том числе антиноцицептивные средства и ингибиторы ТРНПС, следует назначать в сочетании с ИПН, потому что в случае назначения их по отдельности, эффективность воздействия на симптомы у пациентов является низкой (22).

Инфекция *H. pylori*

Хотя роль инфекции *H. pylori* при ФД до конца не изучена, основными механизмами развития симптомов при ФД, ассоциированной с *H. pylori*, являются изменение моторики желудочно-кишечного тракта и воспаление слизистой оболочки. Однако у пациентов с ФД отсутствовала закономерность в возникновении терапевтического эффекта и улучшении симптомов после эрадикации *H. pylori*. Тем не менее, эрадикация *H. pylori* является необходимым вариантом лечения из-за ее терапевтического потенциала.

Кислотосупрессивная терапия

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) являются препаратами выбора у пациентов с ФД. Первоначальный клинический ответ на терапию ИПН следует оценивать через четыре-восемь недель. Отсутствие ответа на прием стандартной дозы ИПН указывает на наличие рефрактерной ГЭРБ (6, 15). Несмотря на прием высоких доз ИПН у большинства пациентов отсутствует положительный эффект ⁷⁹. Наилучший ответ был обнаружен у пациентов с болью в эпигастрии ⁽³⁵⁾. У пациентов со стойкими

симптомами необходимо провести оценку способа введения ИПН, поскольку пациенты часто неправильно выполняют указания врача.

Хотя у большинства пациентов с ГЭРБ в качестве лечения применяют ИПН (29), отсутствие положительного терапевтического эффекта может быть связано с неправильным приемом лекарственного средства пациентом. Отсутствие возможности принять дозу препарата за 30–60 минут до приема пищи приводит к снижению терапевтической эффективности, поскольку пища стимулирует выработку желудочного сока, и в ходе секреции кислоты желудочного сока происходит инактивация протонного насоса под воздействием ИПН. Типичный пример — применение ИПН перед сном при наличии ночных симптомов, является менее эффективным, чем прием дозы препарата перед ужином. Эта проблема является более характерной для ИПН с немедленным высвобождением, но в меньшей степени влияет на эффективность ИПН с модифицированным высвобождением (комбинированный препарат с немедленным/замедленным высвобождением), как например, декслансопразол. Аналогичным образом, отказ от приема ИПН или его нерегулярное применение «по мере необходимости» значительно снижает общую эффективность лекарственного препарата (22). Возможные причины отсутствия эффективности ИПН приведены в таблице 3.

Таблица 3. Причины отсутствия эффективности применения ингибиторов протонного насоса (ИПН)

Причины, связанные с ИПН	Недостаточная доза препарата
	Несоблюдение режима терапии
	Наследственные причины или быстрый/сверхбыстрый метаболизм фармакологических препаратов
Причины, связанные с рефлюксом	Некислотный/слабокислотный рефлюкс
Причины со стороны пищевода	Гиперчувствительность пищевода
	Нарушения моторики пищевода
	Эозинофильный эзофагит
	Аномалии развития (например, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, злокачественные новообразования)
Причины со стороны желудка	Диспепсия
	Гастропарез

Удвоение дозы ИПН или переход на другой ИПН также могут быть эффективными, хотя подтверждение для таких методов лечения отсутствует. В случае возникновения резистентности или новых симптомов/ухудшения симптомов при применении высоких доз ИПН показано эндоскопическое исследование с биопсией (10).

Данные мета-анализа подтверждают, что блокаторы H_2 рецепторов являются более эффективными, чем ИПН, хотя данные для блокаторов H_2 рецепторов, безусловно, менее однородные. Если это соответствует действительности, преимущества блокаторов H_2 рецепторов нельзя объяснить только подавлением секреции кислоты. Повышение их эффективности связано с высвобождением гистамина в результате инфильтрации тучными клетками. Комбинирование блокаторов H_1 и H_2 рецепторов способствует уменьшению симптомов диспепсии, в частности у взрослых (36).

Ингибирование этаксина ИПН способствует подавлению эозинофильной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, в случае ее наличия (37).

Антидепрессанты

Важными элементами в патофизиологии ФД, вероятно, являются также психосоциальные факторы. В ходе недавнего систематического обзора было обнаружено, что психотропные средства с анксиолитическим или антидепрессивным действием эффективны в отношении уменьшения симптомов ФД (38). Терапия антидепрессантами, в частности amitriptилином, полезна при ФД, связанной с нормальным опорожнением желудка, но не эффективна при ФД, связанной с замедленным опорожнением желудка (39).

Для уменьшения симптомов у пациентов с ФД в качестве немедикаментозного подхода эффективным является всестороннее воздействие, например, психотерапия или когнитивная терапия. В ходе проведенного в Иране квазиэкспериментального исследования было доказано, что у пациентов с ФД стратегии управления когнитивно-поведенческим стрессом эффективны в отношении уменьшения симптомов. Кроме того, сочетание психотерапии и стандартной медикаментозной терапии может улучшить краткосрочные результаты лечения у пациентов с ФД (40). Кратковременная психодинамическая терапия может улучшить симптомы, стабилизировать защитные механизмы и показатели алекситимии у этих пациентов.

Принимая во внимание роль гиперчувствительности пищевода как возможной причины симптомов у пациентов, средства для висцеральной анальгезии могут способствовать уменьшению выраженности симптомов ГЭРБ, устойчивых к лечению двойными дозами ИПН. Модуляторы боли, как например, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонин-нораэпинефрина (СИОЗСН), уменьшают боль в области пищевода у пациентов с некоронарогенной болью в грудной клетке (NCCP) и эффективны у пациентов с рефрактерной ГЭРБ. На основании систематического обзора применения антидепрессантов у пациентов с NCCP, который включал шесть рандомизированных исследований, изучающих применение СИОЗС (пароксетин и сертралин), трициклических антидепрессантов (имипрамин), SNRI (венлафаксин) и триазолопиридина (тразодон), относительное уменьшение боли в грудной клетке при применении венлафаксина, сертралина и имипрамина составляло от 50% до 63%, тогда как в группе плацебо результаты составили от 1% до 15%. Это улучшение не зависело от улучшения симптомов депрессии (6).

Крупнейшее на сегодняшний день рандомизированное контролируемое исследование включало 292 пациента, которые были рандомизированы на группы для применения низких доз трициклического amitriptилина (25 мг в течение 2 недель, затем 50 мг в течение 10 недель), полной дозы эсциталопрама (селективный ингибитор обратного захвата серотонина [СИОЗС] в дозе 10 мг в течение 12 недель) или плацебо. Трициклические антидепрессанты эффективны в отношении купирования боли в эпигастрии, но их эффективность не доказана при замедленном опорожнении желудка (41). Миртазапин — тетрациклический антидепрессант, обладающий противорвотным эффектом. В ходе мета-анализа применения психотропных средств было обнаружено, что трициклические антидепрессанты превосходят плацебо, но существует значительный риск возникновения побочных эффектов (42). Антипсихотические

препараты также превосходили плацебо в отношении эффективности. При применении СИОЗС или селективных ингибиторов обратного захвата норэпинефрина не обнаружили преимуществ по сравнению с плацебо. С другой стороны, частота побочных эффектов была относительно высокой в группах лечения, что привело к прекращению лечения в 53% случаев (42).

Другие методы лечения

В группе пациентов детского возраста монтелукаст превосходил плацебо, но данные у взрослых отсутствуют. В состав препарата Иберогаст (STW5) входят девять лекарственных растений, способствующих расслаблению мускулатуры дна желудка, но механизмы воздействия не изучены. Умеренная эффективность лекарственного средства при ФД требует дополнительных научных доказательств (37).

Механизмы действия лекарственных средств растительного происхождения достоверно не определены. Некоторые растительные биологически активные добавки, как например, риккунсито (растительная биологически активная добавка из Японии, способствующая увеличению скорости опорожнения желудка) и STW5 (также известное как Иберогаст), превосходили плацебо в отношении уменьшения симптомов. В целом, отсутствуют достоверные данные, подтверждающие эффективность применения каких-либо лекарственных средств растительного происхождения для лечения ФД (37).

Иглорефлексотерапия

Иглорефлексотерапия и клинический мониторинг также являются эффективными в случае ГП и ФД, но были обнаружены незначительные побочные эффекты (4). Поскольку процедура способствует улучшению симптомов и увеличивает скорость опорожнения желудка, ее следует рассматривать в качестве альтернативной терапии. Вероятно, иглорефлексотерапия оказывает краткосрочное влияние в случае сахарного диабета, хотя необходимо проведение дальнейших исследований. Хотя тщательная оценка большинства исследований не была проведена, кратковременное лечение с применением иглорефлексотерапии было эффективным в отношении уменьшения симптомов у пациентов с БФ (6).

Существуют определенные преимущества иглорефлексотерапии, но риск систематической ошибки остается высоким. В сложных случаях или при наличии резистентности следует рассмотреть возможность применения комбинированной терапии, включая психотерапию и лечение препаратами центрального действия ¹⁰². Возможное последующее лечение включает широкое применение кетамина, стимуляторов спинного мозга и повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (4).

Оценка норм питания и диетотерапия

Часто рекомендуют диету с низким содержанием жиров и клетчатки, прием пищи небольшими порциями и через частые промежутки времени. Тем не менее, проспективных рандомизированных, контролируемых исследований сравнения диетотерапии у пациентов с гастропарезом не проводили. В ходе исследований с участием здоровых добровольцев было подтверждено, что жирная пища замедляет опорожнение желудка. Количество клетчатки следует ограничить из-за предположения, что у таких пациентов увеличен риск образования безоаров. Рекомендуется частое, дробное питание, поскольку большие объемы пищи замедляют опорожнение желудка,

что усугубляет частые жалобы на преждевременное насыщение. Пациентам также рекомендуют тщательно пережевывать пищу, так как у них снижена способность антрального отдела желудка к измельчению пищи. После приема пищи пациенты должны сохранять вертикальное положение, чтобы под действием силы тяжести пища перемещалась от дна желудка к антральному отделу, что способствует уменьшению рефлюкса (43), (4).

Из-за того, что в настоящее время эффективность методов лечения гастропареза низкая, пациентам с легкой формой заболевания для уменьшения симптомов рекомендуют изменение диеты (7). Лечение гастропареза с использованием диеты и прокинетических средств способствует уменьшению необходимости в применении ИПН или антирефлюксной хирургии.

У пациентов с сахарным диабетом тщательный контроль уровня глюкозы важен по двум причинам: для максимального усвоения питательных веществ и для предотвращения дальнейшего обострения гастропареза из-за гипергликемии. Особенно опасными являются значительные колебания уровня глюкозы. Переход на полное парентеральное питание следует применять только при отсутствии эффективности «пробного» энтерального питания с использованием нескольких составов (4).

Представлено ограниченное количество проспективных рандомизированных клинических исследований в отношении лечебного питания у пациентов с гастропарезом. Исходя из клинических суждений, предпочтений и общих целей пациента лечащий врач должен рекомендовать пациенту «пробный» однократный прием пищи или питательных веществ исходя из функционального статуса ЖКТ.

Лечебная электростимуляция желудка

Электростимуляция желудка (ЭЖ) — потенциальный вариант лечения трудноизлечимых симптомов ГП. Она является альтернативным методом лечения у пациентов с рефрактерными симптомами, такими как тошнота и рвота. Тяжесть симптомов и скорость опорожнения желудка имеют ограниченное воздействие у пациентов с диабетическим гастропарезом (44).

Клиническое применение электрической стимуляции желудка (GES) в качестве возможного варианта лечения ГП основано на экспериментальной работе Фамилони (Familoni) с соавт. (45) При стимуляции желудка используют напряжение с высокой мощностью/низкой частотой для индукции медленных перистальтических волн желудка с частотой незначительно превышающей частоту медленных перистальтических волн желудка с использованием системы генерации импульсов большой длительности (300 миллисекунд). Для получения требуемого количества энергии в настоящее время для стимуляции желудка используют внешние генераторы импульсов (46).

Некоторые из осложнений, связанных с установкой GES, включают непроходимость кишечника из-за наличия внутрибрюшных стимулирующих проводов, инфицирование области подкожного кармана для генератора импульсов, боль, эрозию генератора импульсов через брюшную стенку и, в редких случаях, отсоединение и/или смещение электродов с возможным проникновением электродов в просвет желудка через стенку. Альтернативные подходы, требующие дальнейшей валидации, включают: стимуляцию длинноволновыми импульсами высокой энергии, одноканальную GES, временную GES и двух- или четырехканальную GES с использованием длинноволновых импульсов. GES также применяют при других, не связанных с гастропарезом заболеваниях, сопровождающихся тошнотой и рвотой и требующих дальнейшего обследования.

Однако в ходе некоторых исследований отсутствовали доказательства клинической эффективности этой методики в отношении уменьшения симптомов у пациентов с ГП, что ограничило ее применение (4).

Лечение боли при ГП и ФД

Часто при лечении гастропареза не уделяют значительного внимания такому симптому, как боль в животе. Ее распространенность у пациентов с ГП [89%] аналогична распространенности тошноты [93%] и раннего насыщения [86%], но превышает распространенность рвоты [68%] (47). В других сериях случаев гастропареза распространенность боли составила от 46 до 71%. У > 90% пациентов выраженность боли была от умеренной до сильной (48). Пациенты описывают различные характеристики боли, как например, чувство сжатия, жжение или диффузная боль.

Только в 36% случаев боль локализуется в эпигастрии. У 80% пациентов прием пищи усугубляет симптомы, но в 15% случаев приносит облегчение. У около 80% пациентов с гастропарезом боль возникает ночью (47). При оценке пациентами желудочно-кишечных расстройств [PAGI-SYM], выраженность боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастропарезом по шкале от 0 до 5 составила в среднем 2,21. Это значение соответствовало выраженности боли при состояниях, которые более традиционно связаны с болью, включая диспепсию [2.27] (4).

Распространенность боли аналогична у пациентов с клиническими проявлениями, у которых отсутствуют изменения скорости опорожнения желудка, а также при наличии умеренного или тяжелого замедления опорожнения желудка и даже у пациентов с нарушениями аккомодации фундального отдела желудка. Распространенность боли была выше у пациентов, которые указывали на наличие ощущения растяжения стенок желудка, чем у пациентов, у которых эти ощущения не возникали (48). В патогенез висцеральной боли могут быть вовлечены несколько механизмов. В ходе исследований влияния электрической стимуляции желудка на выраженность боли при гастропарезе обнаружили противоречивые результаты (4).

Эффективность применения только одного лекарственного препарата, избирательно воздействующего на определенный механизм боли, может быть низкой. В случае тяжелой висцеральной боли при гастропарезе может потребоваться многопрофильный подход, включающий:

- устранение сопутствующих проблем с нарушением моторики;
- устранение воспалительного ответа;
- влияние на периферические рецепторы и нейромодуляторы;
- влияние на центральные рефлекторные цепи;
- влияние на соматическую соматосенсорную амплификацию и связанные с ней состояния; и
- влияние на все перечисленные выше пункты.

Выраженность связанной с гастропарезом боли может быть уменьшена за счет прокинетического действия лекарственных средств. В неконтролируемых сериях случаев применения прокинетических лекарственных средств, в частности цисаприда, левосульпирида, домперидона, обнаружили уменьшение боли, которое сопровождалось уменьшением традиционных симптомов гастропареза, как например, тошнота, рвота и ощущение переполнения желудка (49).

В отдельных случаях для лечения боли может потребоваться осторожное назначение опиоидных наркотических анальгетиков. В данном случае препаратом выбора является слабый агонист опиоидных рецепторов — трамадол, который также воздействует на обратный захват серотонина и норадреналина. В этой группе лекарственных средств также может быть оправдано применение нового агониста капса рецепторов азиадалина (50).

Противоспазмолитические средства не нашли широкого применения при висцеральной боли, за исключением габапентиноидов. Хотя механизмы действия лекарственных средств различны, для них характерны некоторые общие свойства, включающие: блокаду натриевых каналов, ингибирование глутаматергической передачи и повышение концентрации ГАМК. Эти лекарственные средства в гораздо меньшей степени влияют на моторику ЖКТ и являются ценными вариантами лечения (4).

Для других классов лекарственных препаратов, применяемых для лечения болевого синдрома, включая трициклические и тетрациклические антидепрессанты и модуляторы боли, как например, габапентин и прегабалин, было доказано наличие положительных эффектов в отношении уменьшения хронической боли в животе различной этиологии, но их влияние на боль при гастропарезе неизвестно. Применение этих лекарственных препаратов также способствует уменьшению выраженности тошноты и рвоты. Необходимо провести исследования для оценки специфического влияния указанных выше и альтернативных методов лечения на боль при гастропарезе (4).

Список литературы

1. Лейси Б. Э. (Lacy BE). Функциональная диспепсия и гастропарез: это одно заболевание или два? *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(11):1615–20.
2. Паркман Х. П. (Parkman HP), Хаслер В. Л. (Hasler WL), Фишер Р. С. (Fisher RS). Официальное заявление Американской гастроэнтерологической ассоциации: диагностика и лечение гастропареза. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1589–91.
3. Абелль Т. Л. (Abell TL), Бернштейн Р. К. (Bernstein RK), Каттс Т. (Cutts T), Фарруджа Дж. (Farrugia G), Форстер Дж. (Forster J), Хаслер В. Л. (Hasler WL) с соавт. Лечение гастропареза: многопрофильный клинический обзор. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(4):263–83.
4. Паркман Х. П. (Parkman HP), Камиллери М. (Camilleri M), Фарруджа Дж. (Farrugia G), МакКаллум Р. В. (McCallum RW), Бхаруча А. Э. (Bharucha AE), Майер Э. А. (Mayer EA) с соавт. Гастропарез и функциональная диспепсия: выдержки из симпозиума AGA/ANMS. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):113–33.
5. Калра С. (Kalra S), Шарма А. (Sharma A), Прия Г. (Priya G). Диабетический гастропарез. Лечение сахарного диабета: диагностика, лечение и обучение больных сахарным диабетом и связанных с ним расстройствами. 2018;9(5):1723–8.
6. Ким Б. Дж. (Kim BJ), Куо Б. (Kuo B). Гастропарез и функциональная диспепсия: нечеткое различие патофизиологии и лечения. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):27–35.
7. Навас К. М. (Navas CM), Патель Н. К. (Patel NK), Лейси Б. Э. (Lacy BE). Достижения медицины в лечении гастропареза. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2231–40.
8. Пасрича П. Дж. (Pasricha PJ), Пехливанов Н., Сугумар А. (Sugumar A), Янкович Дж. (Jankovic J). Результаты исследования лекарственных препаратов: от нарушения моторики до нарушения движения — обзор клинической пользы и судебно-медицинских рисков применения метоклопрамида. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2006;3(3):138–48.
9. Паттерсон Д. (Patterson D), Абелль Т. (Abell T), Ротштейн Р. (Rothstein R), Кох К. (Koch K), Барнетт Дж. (Barnett J). Двойное слепое многоцентровое сравнительное исследование применения домперидона и метоклопрамида для лечения пациентов с сахарным диабетом и симптомами гастропареза. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1230–4.
10. Сарганас Г. (Sarganas G), Гарбе Е. (Garbe E), Климпель А. (Klimpel A), Геринг Р. К. (Hering RC), Брондер Е. (Bronder E), Хаверкамп В. (Haverkamp W). Эпидемиология симптоматического лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и Torsade de Pointes в Германии. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: журнал рабочих групп по кардиостимуляции, клеточной электрофизиологии сердца и лечению аритмии Европейского общества кардиологов*. 2014;16(1):101–8.
11. Штурм А. (Sturm A), Хольтманн Г. (Holtmann G), Гебелл Х. (Goebell H), Геркен Г. (Gerken G). Применение прокинетики у пациентов с гастропарезом: систематический анализ. *Digestion*. 1999;60(5):422–7.

12. Ричардс Р. Д. (Richards RD), Давенпорт К. (Davenport K), МакКаллум Р. В. (McCallum RW). Лечение идиопатического и диабетического гастропареза с кратковременным применением эритромицина для внутривенного введения и продолжительным применением эритромицина для приема внутрь. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):203–7.
13. Борас Э. П. (Bouras EP), Камиллери М. (Camilleri M), Бергон Д. Д. (Burton DD), Томфорд Дж. (Thomforde G), Маккинзи С. (McKinzie S), Зинсмайстер А. Р. (Zinsmeister AR). Пруклоприд способствует увеличению скорости желудочно-кишечного и толстокишечного транзита у пациентов с запорами без нарушения ректальной эвакуации. *Gastroenterology.* 2001;120(2):354–60.
14. Тэлли Н. Дж. (Talley NJ), Вакил Н. Б. (Vakil NB), Моайеди П. (Moayyedi P). Технический анализ Американской гастроэнтерологической ассоциации по оценке диспепсии. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1756–80.
15. Мюррей К. Д. (Murray CD), Мартин Н. М. (Martin NM), Паттерсон М. (Patterson M), Тейлор С. А. (Taylor SA), Гатеи М. А. (Ghatei MA), Камм М. А. (Kamm MA) с соавт. Грелин способствует увеличению скорости опорожнения желудка при диабетическом гастропарезе: двойное слепое, плацебо-контролируемое перекрестное исследование. *Gut.* 2005;54(12):1693–8.
16. Так Дж. (Tack J), Янссен П. (Janssen P), Масаока Т. (Masaoka T), Фарре Р. (Farré R), Ван Ауденхов Л. (Van Oudenhove L). Эффективность буспирона, препарата, способствующего расслаблению мускулатуры дна желудка, у пациентов с функциональной диспепсией. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1239–45.
17. Колемент Л. Дж. (Colemont LJ), Камиллери М. (Camilleri M). Хроническая псевдообструкция кишечника: диагностика и лечение. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(1):60–70.
18. Лейси Б. Э. (Lacy BE), Кроуэлл М. Д. (Crowell MD), Шеттлер-Дункан А. (Schettler-Duncan A), Матис С. (Mathis C), Пасрича П. Дж. (Pasricha PJ). Лечение диабетического гастропареза инъекцией ботулинического токсина в привратник. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2341–7.
19. Миллер Л. С. (Miller LS), Ших Г. А. (Szych GA), Кантор С. Б. (Kantor SB), Броммер М. К. (Brommer MQ), Найт Л. С. (Knight LC), Маурер А. Х. (Maurer AH) с соавт. Лечение идиопатического гастропареза введением ботулинического токсина в пилорический сфинктер. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1653–60.
20. Фаррелл Ф. Дж. (Farrell FJ), Киф Е. Б. (Keeffe EB). Диабетический гастропарез. *Dig Dis.* 1995;13(5):291–300.
21. ван Бронсвейк Х. (van Bronswijk H), Дюбуа Э. А. (Dubois EA), Пейл Х. (Pijl H), Коэн А. Ф. (Cohen AF). [Новые лекарственные препараты: экзенатид и ситаглиптин]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152(15):876–9.
22. Башашати М. (Bashashati M), Хиджази Р. А. (Hejazi RA), Эндрюс К. Н. (Andrews CN), Сторр М. А. (Storr MA). Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, резистентные к применению ингибиторов протонного насоса: ГЭРБ, НЭРБ, NARD, гиперчувствительность пищевода или диспепсия? *Canadian journal of gastroenterology & hepatology.* 2014;28(6):335–41.
23. Бекксстенс Г. Э. (Boeckstaens GE). Обзорная статья: патофизиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2007;26(2):149–60.
24. Ян И. Дж. (Yang YJ), Банг К. С. (Bang CS), Байк Г. Х. (Baik GH), Парк Т. Ю. (Park TY), Шин С. П. (Shin SP), Сук К. Т. (Suk KT) с соавт. Применение прокинетики средств для лечения функциональной диспепсии: байесовский сетевой метаанализ. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83.
25. Мадисх А. (Madisch A), Андресен В. (Andresen V), Энк П. (Enck P), Лабенц Дж. (Labenz J), Фрилинг Т. (Frieeling T), Шеманн М. (Schemann M). Диагностика и лечение функциональной диспепсии. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222–32.
26. Сето К. (Seto K), Сасаки Т. (Sasaki T), Кацунума К. (Katsunuma K), Кобаяши Н. (Kobayashi N), Танака К. (Tanaka K), Тэк Дж. (Tack J). Акотиамида гидрохлорид (Z-338), новое прокинетикическое средство, способствующее восстановлению у крыс замедленного опорожнения желудка и подавления кормления, вызванных стрессом ограничения. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(9):1051–9.
27. Тэлли Н. Дж. (Talley NJ), Тэк Дж. (Tack J), Птак Т. (Ptak T), Гупта Р. (Gupta R), Жигер М. (Giguère M). Применение итоприда при функциональной диспепсии: результаты двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III. *Gut.* 2008;57(6):740–6.
28. Аmano Т. (Amano T), Арига Х. (Ariga H), Куремацу А. (Kurematsu A), Ямато С. (Yamato S), Мориока С. (Morioka S), Масака А. (Masaka A) с соавт. Влияние мосаприда, агониста 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 4, на accommodation желудка у человека. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1303–9.
29. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и диспепсия у взрослых: диагностика и лечение. <https://www.guidelines.co.uk/gastrointestinal/nice-gord-guideline/252520.article> Последний доступ 30.08.2020.
30. Камиллери М. (Camilleri M), Тэк Дж. Ф. (Tack JF). Современные методы лечения диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Gastroenterology clinics of North America.* 2010;39(3):481–93.
31. Монникес Х. (Monnikes H), Шван Т. (Schwan T), ван Ренсбург С. (van Rensburg C), Страшак А. (Straszak A), Тик С. (Theek C), Сандер П. (Sander P) с соавт. Рандомизированное клиническое исследование: устойчивый ответ на применение ИПН при симптомах, напоминающих функциональную диспепсию и синдром раздраженного кишечника, у пациентов с наложением симптомов эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2012;35(11):1279–89.
32. Майнер П. Б. младший (Miner PB, Jr.), Родригес-Стэнли С. (Rodriguez-Stanley S), Проскин Х. М., Кианифард Ф. (Kianifard F), Боттоли И. (Bottoli I). Применение тегацерода у пациентов с механической чувствительностью и наложением симптомов функциональной изжоги и функциональной диспепсии. *Current medical research and opinion.* 2008;24(8):2159–72.
33. Такеучи Т. (Takeuchi T), Такахаши Ю. (Takahashi Y), Кавагути С. (Kawaguchi S), Ота К. (Ota K), Харада С. (Harada S), Кодзима Ю. (Kojima Y) с соавт. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии с частичным совпадением симптомов после применения стандартной дозы ингибитора протонного насоса: применение акотиамида + стандартной дозы ингибитора протонного насоса по сравнению с двойной дозой ингибитора протонного насоса. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2018;33(3):623–30.

34. Пак К. С. (Park KS), Джи С. Р. (Jee SR), Ли Б. Э. (Lee BE), Хонг К. С. (Hong KS), Шин Дж. Э. (Shin JE), На С. Ю. (Na SY) с соавт. Общенациональное многоцентровое исследование наложения симптомов общеизвестных функциональных желудочно-кишечных расстройств у пациентов с запорами в Корее. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017;23(4):569–77.
35. Тэлли Н. Дж. (Talley NJ), Вакил Н. (Vakil N), Лауригсен К. (Lauritsen K), ван Зантен С. В. (van Zanten SV), Флок Н. (Flook N), Боллинг-Стерневальд Е. (Bolling-Sternevald E) с соавт. Рандомизированное контролируемое исследование применения эзомепразола у пациентов с функциональной диспепсией с симптомами боли или жжения в эпигастрии: прогноз симптоматического ответа при подавлении секреции кислоты в течение 1 недели. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(5):673–82.
36. Фризен К. А. (Friesen CA), Сандридж Л. (Sandridge L), Андре Л. (Andre L), Робертс К. К. (Roberts CC), Абдель-Рахман С. М. (Abdel-Rahman SM). Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки и ответ на терапию антагонистами H₁/H₂ рецепторов и кромолином при диспепсии у пациентов детского возраста. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(2):143–7.
37. Тэлли Н. Дж. (Talley NJ). Функциональная диспепсия: достижения в диагностике и терапии. *Gut and liver*. 2017;11(3):349–57.
38. Ходзьо М. (Hojo M), Нагахара А. (Nagahara A), Асаока Д. (Asaoka D), Шимада Й. (Shimada Y), Сасаки Х. (Sasaki H), Матsumoto К. (Matsumoto K) с соавт. Систематический обзор эффективности анксиолитических средств и антидепрессантов при функциональной диспепсии. *Internal Medicine*. 2017;56(23):3127–33.
39. Лейси Б. Э. (Lacy BE), Сайто Я. (Saito YA), Камиллери М. (Camilleri M), Бурас Е. (Bouras E), ДиБайз Дж. К. (DiBaise JK), Херрик Л. М. (Herrick LM) с соавт. Влияние антидепрессантов на функцию желудочно-кишечного тракта у пациентов с функциональной диспепсией. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):216–24.
40. Ориве М. (Orive M), Баррио И. (Barrio I), Ориве В. М. (Orive VM), Мателланес Б. (Matellanes B), Падьерна Дж. А. (Padierna JA), Кабриада Дж. (Cabriada J) с соавт. Рандомизированное контролируемое исследование 10-недельного группового психотерапевтического лечения в дополнение к стандартному лечению пациентов с функциональной диспепсией. *J Psychosom Res*. 2015;78(6):563–8.
41. Тэлли Н. Дж. (Talley NJ), Локк Г. Р. (Locke GR), Сайто Ю. А. (Saito YA), Алмазар А. Э. (Almazar AE), Бурас Э. П. (Bouras EP), Хауден К. В. (Howden CW) с соавт. Влияние amitriptyline и эсциталопрама на функциональную диспепсию: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340–9.e2.
42. Форд А. С. (Ford AC), Лутра П. (Luthra P), Тэк Дж. (Tack J), Бекксстенс Г. Э. (Boeckxstaens GE), Моайеди П. (Moayyedi P.), Тэлли Н. Дж. (Talley NJ). Эффективность психотропных препаратов при функциональной диспепсии: систематический обзор и мета-анализ. *Gut*. 2017;66(3):411–20.
43. Олауссон Э. А. (Olausson EA), Альпстен М. (Alpsten M), Ларссон А. (Larsson A), Маттссон Х. (Mattsson H), Андерссон Х. (Andersson H), Аттвалл С. (Attvall S). Небольшой размер частиц твердой пищи увеличивает скорость опорожнения желудка и гликемический ответ после приема пищи у пациентов с сахарным диабетом и гастропарезом. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):231–7.
44. Лар С. Дж. (Lahr CJ), Гриффит Дж. (Griffith J), Субрамони С. (Subramony C), Халли Л. (Halley L), Адамс К. (Adams K), Пейн Э. Р. (Paine ER) с соавт. Электростимуляция желудка при болях в животе у пациентов с симптомами гастропареза. *Am Surg*. 2013;79(5):457–64.
45. Фамилони Б. О. (Familoni BO), Абелл Т. Л. (Abell TL), Фоллер Г. (Voeller G), Салем А. (Salem A), Габер О. (Gaber O). Электрическая стимуляция с частотой, превышающей базальную частоту перистальтической волны в желудке человека. *Dig Dis Sci*. 1997;42(5):885–91.
46. Соффер Э. (Soffer E), Абелл Т. (Abell T), Лин З. (Lin Z), Лоринц А. (Lorincz A), МакКаллум Р. (McCallum R), Паркман Х. (Parkman H) с соавт. Обзорная статья: электростимуляция желудка при гастропарезе — физиологические основы, технические аспекты и клинические последствия. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):681–94.
47. Хугерверф В. А. (Hoogerwerf WA), Пасрича П. Дж. (Pasricha PJ), Каллу А. Н. (Kallou AN), Шустер М. М. (Schuster MM). Боль: симптом, упускаемый из виду при гастропарезе. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1029–33.
48. Караманолис Дж. (Karamanolis G), Канепил П. (Caenepeel P), Артс Дж. (Arts J), Тэк Дж. (Tack J). Определяющие факторы симптомокомплекса при идиопатическом тяжелом замедленном опорожнении желудка: скорость опорожнения желудка или дисфункция проксимального отдела желудка? *Gut*. 2007;56(1):29–36.
49. Брейден Б. (Braden B), Энгофер М. (Enghofer M), Шауб М. (Schaub M), Усадель К. Х. (Usadel KH), Каспари В. Ф. (Caspari WF), Лембке Б. (Lembcke B). Продолжительное лечение цизапридом способствует улучшению симптомов диабетического гастропареза, но не влияет на гликемический контроль. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1341–6.
50. Такахаши Т. (Takahashi T). Иглоуказательная терапия при функциональных желудочно-кишечных расстройствах. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):408–17.