

Эффективность фиксированной комбинации омепразола и домперидона для лечения пациентов с функциональной диспепсией: результаты исследования TANDEM

Е.А. Лялюкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, lyalykova@rambler.ru

Н.В. Павлова², <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² ООО «Др. Редди'с Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Функциональная диспепсия (ФД) является многофакторным заболеванием, и сочетание лекарственных препаратов с различным механизмом действия позволяет оптимально воздействовать на различные звенья патогенеза.

Цель. Оценить эффективность и переносимость применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (омепразол + домперидон модифицированного высвобождения) в лечении ФД у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-негативным гастритом после курсового лечения в течение 4 нед.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 50 пациентов с ФД (30 мужчин, 20 женщин, средний возраст – 29,06 года). Оценка эффективности проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы и шкалы Ликерта, оценка переносимости – с использованием шкалы Ликерта и ЭКГ.

Результаты. Исследование закончили 47 пациентов. Через 4 нед. от момента начала терапии положительная динамика в виде полного купирования симптомов отмечена у всех 47 пациентов, не выявлено клинически значимых изменений интервала QT.

Выводы. Оценка эффективности применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (омепразол + домперидон модифицированного высвобождения) в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Нр*-негативным гастритом продемонстрировала 100%-ную эффективность препарата в купировании симптомов через 4 нед. от момента начала терапии. Через 72 ч от начала применения препарата эффект в виде полного купирования симптомов зарегистрирован у 87,25 % больных. На 14-й день симптомы полностью купированы у 95,74% больных. Оценка переносимости продемонстрировала хороший профиль безопасности, в частности отсутствие клинически значимых изменений интервала QTс.

Ключевые слова: эффективность, переносимость, фиксированная комбинация омепразола и домперидона, функциональная диспепсия

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Для цитирования: Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Эффективность фиксированной комбинации омепразола и домперидона для лечения пациентов с функциональной диспепсией: результаты исследования TANDEM. *Медицинский совет.* 2022;16(23):181–190. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-181-190>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. – сотрудник медицинского отдела ООО «Др. Редди'с Лабораторис».

Efficacy of omeprazole and domperidone fixed combination in the treatment of patients with functional dyspepsia: results from TANDEM study

Elena A. Lyalyukova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, lyalykova@rambler.ru

Nadezhda V. Pavlova², <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. Functional dyspepsia (FD) is a multifactorial disease, and the combination of drugs with different mechanisms of action makes it possible to optimally influence various parts of the pathogenesis.

Aim. Prospective observational study TANDEM evaluated the efficacy and tolerability of omeprazole and domperidone fixed combination therapy in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Helicobacter pylori* negative gastritis after 4 weeks course of treatment.

Materials and methods. In accordance with the purpose of the study, a study cohort was formed of 50 patients with symptoms of functional dyspepsia (30 men, 20 women). The mean age was 29.06 (25.88–32.25). Efficacy and tolerability were assessed using the Visual Analog Scale and the Likert scale.

Results. The study was completed by 47 patients. After 4 weeks of treatment, positive dynamics in the form of complete relief of symptoms was noted in all 47 patients; no clinically significant changes in the QT interval were detected.

Conclusion. Evaluation of the efficacy of fixed combination omeprazole and domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Hp*-negative gastritis demonstrated 100% efficacy of the drug in relieving symptoms 4 weeks after the start of therapy. After 72 hours from the start of the treatment, the effect in the form of complete relief of symptoms was registered in 87.25% of patients. On the 14th day the symptoms were completely relieved in 95.74% of patients. Assessment of tolerability demonstrated a good safety profile of the drug, in particular, the absence of clinically significant changes in the QTc interval.

Keywords: efficacy, tolerability, fixed combination omeprazole and domperidone, functional dyspepsia

Acknowledgment: the research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

For citation: Lyalyukova E.A., Pavlova N.V. Efficacy of omeprazole and domperidone fixed combination in the treatment of patients with functional dyspepsia: results from TANDEM study. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):181–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-181-190>.

Conflict of interest: Pavlova N.V. – employee of the medical department of Dr. Reddy's Laboratories.

ВВЕДЕНИЕ

Симптомы диспепсии относят к наиболее часто встречающимся проявлениям гастроэнтерологических заболеваний [1]. В условиях первичной медико-санитарной помощи больные с диспепсией составляют около 2–7% обращений [2]. Среди гастроэнтерологических больных около 50% пациентов имеют диспепсические жалобы [3–5].

У пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом эрадикация инфекции является терапией I линии [2].

У больных с функциональной диспепсией (ФД) и отрицательным результатом исследования на *Hp*-ингибиторы протонной помпы (ИПП) и прокинетики являются препаратами выбора [2]. Нередко пациенты с ФД нуждаются в проведении комбинированной терапии (ИПП + прокинетики), т. к. по механизмам развития ФД является многофакторным заболеванием, и сочетание лекарственных препаратов с различным механизмом действия позволяет оптимально воздействовать на различные звенья патогенеза. Об этом свидетельствует многолетний опыт применения фиксированных комбинаций в кардиологии, где назначение фиксированных комбинаций препаратов, принадлежащих разным классам, демонстрирует более выраженный эффект, чем применение тех же препаратов отдельно [5].

Получение дополнительных сведений об эффективности и переносимости применения фиксированной комбинации ИПП и прокинетики позволит клиницисту решить ряд вопросов с выбором рациональной фармакотерапии при курации больных.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость применения фиксированной комбинации ингибитора протонной помпы и прокинетики (препарат Оmez® ДСР) в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-негативным гастритом после курсового лечения в течение 4 нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2022 г. нами выполнено проспективное обсервационное исследование TANDEM по оценке эффективности и переносимости Оmez ДСР у пациентов с ФД (evaluation

of the efficacy and portability of Omez DSR in the treatment of functional dyspepsia in patients with chronic *Hp*-negative gastritis или сокращенно TANDEM).

В соответствии с критериями включения и невключения была сформирована исследовательская когорта из 50 пациентов с симптомами функциональной диспепсии, соответствующими критериям IV Римского консенсуса 2016 г. [6], среди них 30 мужчин и 20 женщин. Средний возраст составил 29,06 (25,88–32,25) года. Клинический осмотр и обследование пациентов проводилось в Западно-Сибирском медицинском центре Федерального медико-биологического агентства (г. Омск), являющегося клинической базой кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения пациентов в исследование были: пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет включительно; установленные диагнозы «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия», сопровождающиеся одним или несколькими характерными симптомами (чувство жжения в желудке, боль в желудке, вздутие живота, чувство переполнения в желудке после приема пищи, чувство быстрого насыщения); отрицательный тест на *Helicobacter pylori*, проведенный в течение 6 мес. до момента скрининга (дыхательный уреазный тест или гистологическое исследование); пациенты, которым лечащий врач в условиях реальной клинической практики назначил Оmez® ДСР для лечения функциональной диспепсии; подписанное и датированное информированное согласие на участие в исследовании; способность пациента понять правила исследования, готовность им следовать.

Критерии невключения в исследование: беременность, лактация или планирование беременности в период исследования; наличие у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в т. ч. пищевода Барретта, инфекция *Helicobacter pylori* в течение последних 6 мес.; известное или предполагаемое злокачественное новообразование на момент скрининга или в предшествующие 2 года, пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ на момент скрининга или по данным анам-

неза (в т. ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния по данным анамнеза; механическая непроходимость кишечника или перфорация органов ЖКТ по данным анамнеза; желчнокаменная болезнь по данным анамнеза; психические и/или неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности; диагностированная умеренная или тяжелая хроническая почечная недостаточность по данным анамнеза; умеренные и тяжелые нарушения функции печени по данным анамнеза (любые острые заболевания печени на момент скрининга, токсические поражения печени в анамнезе, цирроз печени, декомпенсированная печеночная недостаточность); операции на ЖКТ в анамнезе (за исключением аппендэктомии: допустимо включать в исследование пациентов, которым провели аппендэктомию > 6 мес. до момента скрининга); хроническая сердечная недостаточность (в т. ч. компенсированная); другие хронические некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем; применение, в т. ч. и разовое, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в любой лекарственной форме в течение последних 2 нед. до визита скрининга; другие заболевания, наличие которых, с точки зрения врача-исследователя, подвергает здоровье пациента риску в случае участия в исследовании или потенциально затрудняет интерпретацию результатов обследования (может оказать влияние на оценку конечных точек); повышенная чувствительность к компонентам препарата и бензимидазолам; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы; одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4, вызывающих удлинение интервала QT; злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков; участие в другом клиническом исследовании в течение 90 дней до скрининга.

Три пациента в ходе проведения исследования были исключены из-за несоблюдения протокола исследования.

Обследование проводилось во время трех визитов, первый и второй визиты проводились в исследовательском центре, третий – посредством телефонного контакта.

Всем пациентам до включения в исследование был назначен препарат Омез® ДСР, производитель Др. Редди'с Лабораторис (Индия). Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Действующие вещества: омепразол 20 мг (в составе пеллет с кишечнорастворимым покрытием 267 мг), домперидон 30 мг (в составе пеллет с пролонгированным высвобождением 100 мг). Домперидон модифицированного высвобождения нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антродуоденальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект. Омепразол, входящий в состав препарата, уменьшает активность кислотно-пептического фактора¹.

Пациентам были даны рекомендации принимать препарат внутрь натощак, за 20–30 мин до еды (содержимое капсулы не разжевывать), запивая небольшим количеством воды 1 раз в сутки утром. Длительность курса лечения составила 4 нед.

Второй визит проводился через 30 ± 2 дня терапии, третий визит в виде телефонного контакта был проведен на 35 ± 2 день исследования. В качестве критериев для оценки выраженности симптомов взяты опросники ВАШ и шкала Ликерта [7]. 10-сантиметровая шкала ВАШ позволяла оценить баллы 4 основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности и в сумме: чувство жжения в эпигастальной области, боль в эпигастальной области, чувство переполнения в эпигастальной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения. 0 баллов (минимальный балл) соответствовал полному отсутствию вышеуказанных симптомов, 10 или 40 баллов суммарно (максимальный балл) – соответствовали максимальной степени выраженности вышеуказанных симптомов. Выраженность боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области (в случае отсутствия боли в эпигастальной области оценивалась только степень дискомфорта) оценивалась исследователем также по 7-балльной шкале Ликерта при расспросе пациента [7]:

0 баллов – боль в желудке и/или дискомфорт в эпигастальной области отсутствуют

■ 1 балл – очень легкая, незначительная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 2 балла – легкая степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 3 балла – умеренная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 4 балла – относительно сильная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 5 баллов – сильная степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области

■ 6 баллов – очень сильная (невыносимая) степень выраженности боли в эпигастальной области и/или дискомфорта в эпигастальной области.

Кроме того, по 7-балльной шкале Ликерта проведена оценка эффективности лечения пациентом:

■ 1 балл – состояние после проведенного лечения значительно улучшилось

■ 2 балла – состояние после проведенного лечения улучшилось

■ 3 балла – состояние после проведенного лечения немного улучшилось

■ 4 балла – состояние после проведенного лечения не изменилось

■ 5 баллов – состояние после проведенного лечения несколько ухудшилось

■ 6 баллов – состояние после проведенного лечения ухудшилось

¹ Инструкция по медицинскому применению Омез ДСР.

■ 7 баллов – состояние после проведенного лечения значительно ухудшилось.

Глобальная оценка исследователем эффективности и переносимости терапии оценивалась по 5-балльной шкале Ликерта:

■ 5 баллов – очень хорошая эффективность/переносимость

■ 4 балла – хорошая эффективность/переносимость

■ 3 балла – удовлетворительная эффективность/переносимость

■ 2 балла – плохая эффективность/переносимость

■ 1 балл – очень плохая/недостаточная эффективность/переносимость.

По окончании терапии пациент оценивал удовлетворенность проводимым лечением по 5-балльной шкале Ликерта, где:

■ 1 балл – «лечением не удовлетворен»

■ 2 балла – «лечением по большей части не удовлетворен»

■ 3 балла – затрудняюсь ответить

■ 4 балла – «лечением удовлетворен по большей части»

■ 5 баллов – «лечением удовлетворен полностью».

На 1-м визите, совпадающим с визитом скрининга, были выполнены следующие процедуры: сбор жалоб, оценка сопутствующей терапии, физикальное обследование, оценка жизненно важных показателей (температура тела, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД)); в рамках рутинной практики были проведены: электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); оценены критерии включения/невключения, подписано информированное согласие, выдан дневник пациента, проведено инструктирование пациента по заполнению дневника пациента; проведена оценка выраженности боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области по 7-балльной шкале Ликерта, оценка выраженности 4 симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) по 10-сантиметровой ВАШ.

На 2-м визите (окончание лечения 30 ± 2 дня) проводились следующие процедуры: сбор жалоб, оценка сопутствующей терапии, физикальное обследование, оценка жизненно важных показателей (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД), контроль заполнения дневника пациента, оценка выраженности боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области по 7-балльной шкале Ликерта, оценка выраженности 4 симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) по 10-сантиметровой ВАШ, электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, оценка пациентом эффективности лечения, оценка пациентом удовлетворенности лечением, оценка врачом

эффективности и переносимости лечения, возврат и проверка дневника пациента; регистрация нежелательных реакций (НР)/серьезных нежелательных реакций (СНР); оценка критериев исключения.

Продолжительность участия пациентов в исследовании составила 35 ± 2 дня, максимальная длительность составила 37 дней.

В качестве конечных точек в исследовании были выбраны следующие показатели:

Первичная конечная точка. Изменение суммы баллов интенсивности 4 основных симптомов функциональной диспепсии (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) при измерении каждого симптома по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту.

Вторичные конечные точки

1. Доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области и/или дискомфорт в эпигастральной области; чувство жжения в эпигастральной области; чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи; чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась на $\geq 30\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге.

2. Доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области и/или дискомфорт в эпигастральной области; чувство жжения в эпигастральной области; чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи; чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась на $\geq 50\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге.

3. Доля пациентов, у которых к 2-му визиту полностью купировались симптомы боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области (0 баллов по 7-балльной шкале Ликерта).

4. Изменение выраженности боли в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

5. Изменение выраженности чувства жжения в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

6. Изменение выраженности чувства переполнения в эпигастральной области после приема пищи по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

7. Изменение выраженности чувства быстрого насыщения в эпигастральной области по 10-сантиметровой ВАШ к визитам 1 и 2 по сравнению со значением, полученным на скрининге.

8. Глобальная оценка исследователем эффективности терапии на 2-м визите.

9. Глобальная оценка исследователем переносимости терапии на 2-м визите.

10. Удовлетворенность пациентов проведенным лечением на 2-м визите.

Основные параметры переносимости:

1. Частота НР/СНР.
2. Основные жизненно важные показатели.
3. Результаты физикального обследования.
4. Результаты инструментальных обследований (ЭКГ).

Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Выписка из протокола №11 от 24.06.2022.

Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа STATISTICA 10, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро – Уилки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемой когорты

Исследование завершили 47 пациентов (29 мужчин, 18 женщин). Средний возраст участников составил 29,06 (25,88–32,25) года. Среди них: курящих – 4, сопутствующие заболевания выявлены у 6 пациентов (ожирение 1–2-й степени у 5; артериальная гипертензия у 1 пациента).

Описательная статистика демографических и антропометрических параметров представлена в *табл. 1*.

У 33 (70,21%) пациентов с ФД регистрировались проявления ППДС, у 14 (29,79%) – СЭБ, перекрест симптомов ППДС и СЭБ наблюдался у 4 (8,51%) пациентов, тошнота или отрыжка в сочетании с СЭБ присутствовали у 7 (14,89%), в сочетании с ППДС – у 8 (17,02%) пациентов, тошнота в сочетании с СЭБ и ППДС зарегистрирована у одного пациента (2,13%) (*рис. 1*). Таким образом, преобладающими в клинической картине ФД были проявления ППДС (70,21%, $p < 0,05$), у 40,43% заболевание протекало в виде перекреста различных симптомов.

Оценка первичной конечной точки

На этапе включения пациентов в исследование (1-й визит) оценка симптомов по шкале Ликерта соответствовала умеренным проявлениям ФД, средний показатель по группе составил 2,77 (2,47–3,06). Средние показатели по 10-сантиметровой ВАШ суммы баллов интенсивности 4 основных симптомов (чувство жжения в эпигастриальной области, боль в эпигастриальной области, чувство переполнения в эпигастриальной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) составили 8,36 (7,06–9,67) балла из 40 возможных (*табл. 2*).

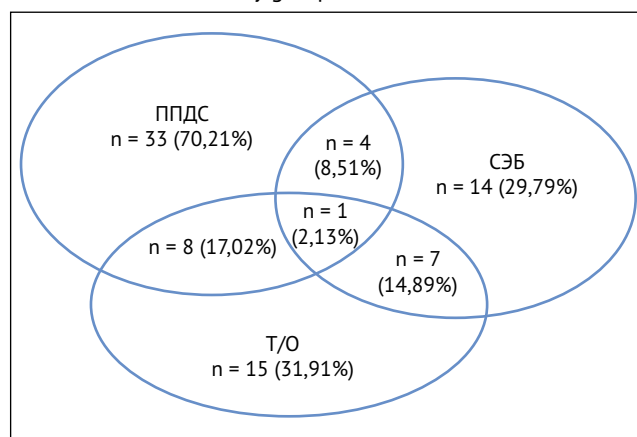
● **Таблица 1.** Демографические и антропометрические данные пациентов (n = 47)

● **Table 1.** Demographic and anthropometric measurements of patients (n = 47)

Параметр	М	-95%CI	+95%CI
Возраст	29,06	25,88	32,25
Рост	171,34	169,02	173,67
Вес	73,01	69,25	76,78
ИМТ	24,83	23,67	25,98

● **Рисунок 1.** Варианты функциональной диспепсии в исследуемой группе и их сочетание

● **Figure 1.** Variants of functional dyspepsia and their combination in the study group



Примечание: ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СЭБ – синдром эпигастриальной боли; Т/О – тошнота или отрыжка.

● **Таблица 2.** Интенсивность симптомов на 1-м визите (n = 47)

● **Table 2.** Intensity of symptoms at Visit 1 (n = 47)

Критерий	М	-95%CI	+95%CI
Шкала Ликерта: выраженность симптомов (0–6)	2,77	2,47	3,06
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	1,09	0,48	1,69
ВАШ: боль в эпигастриальной области (0–10)	1,06	0,48	1,65
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	3,45	2,74	4,16
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	2,77	2,02	3,51
ВАШ: сумма баллов (0–40)	8,36	7,06	9,67

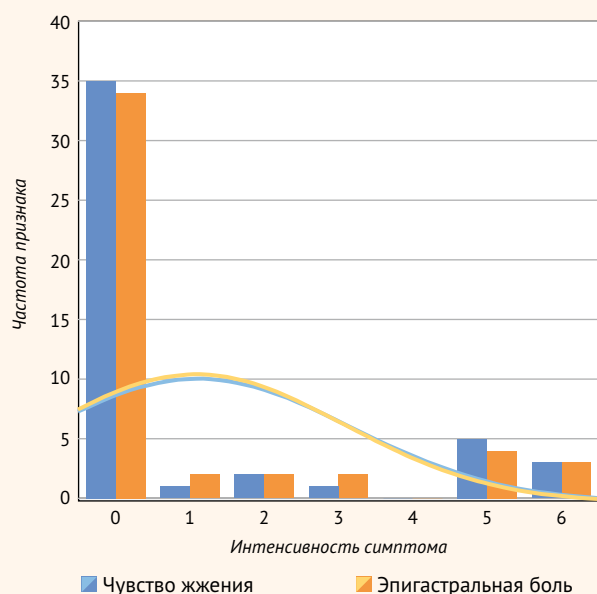
Интенсивность симптомов по 10-балльной шкале была от слабой до умеренно выраженной и составила: переполнение в эпигастрии после еды – 3,45 (2,74–4,16) балла; раннее насыщение – 2,77 (2,02–3,51) балла; чувство жжения в эпигастрии – 1,09 (0,48–1,69) балла; боль в эпигастриальной области – 1,06 (0,48–1,65) балла. Пациенты имели более выраженные проявления постпрандиального дистресс-синдрома (переполнение в эпигастрии после еды; раннее насыщение – 3,45 (2,74–4,16) балла и 2,77 (2,02–3,51) балла соответственно в сравне-

нии с симптомами эпигастральной боли (чувство жжения в эпигастрии; боль в эпигастральной области – 1,09 (0,48–1,69) балла; 1,06 (0,48–1,65) балла (во всех случаях $p < 0,05$). На рис. 2, 3 представлено распределение больных в зависимости от интенсивности симптомов ФД по ВАШ (0–10).

Через 4 нед. от момента начала терапии препаратом Оmez® ДСР (2-й визит) при измерении каждого симптома по шкале Ликерта и по 10-сантиметровой ВАШ зарегистри-

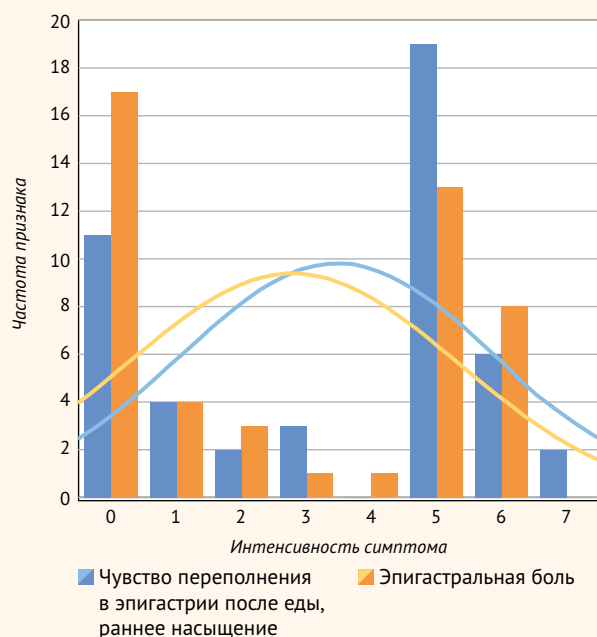
● **Рисунок 2.** Распределение больных с СЭБ в зависимости от интенсивности симптомов (0–10 баллов по ВАШ)

● **Figure 2.** Distribution of patients with EPS according to intensity of symptoms (VAS scale of 0 to 10)



● **Рисунок 3.** Распределение больных с ППДС в зависимости от интенсивности симптомов (0–10 баллов по ВАШ)

● **Figure 3.** Distribution of patients with PPDS according to intensity of symptoms (VAS scale of 0 to 10)



стрировано статистически значимое изменение суммы баллов по интенсивности 4 основных симптомов ФД (чувство жжения в эпигастральной области, боль в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения), выраженности проявления ППДС и синдрома эпигастральной боли. Положительная динамика в виде полного купирования симптомов (0 баллов по 10-сантиметровой ВАШ; 0 баллов по шкале Ликерта) отмечена у всех 47 пациентов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Анализ вторичных конечных точек

Через 4 нед. (2-й визит) доля пациентов, у которых выраженность основных симптомов функциональной диспепсии по отдельности (боль в эпигастральной области, чувство жжения в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастральной области после приема пищи, чувство быстрого насыщения) за последние 24 ч на фоне проводимого лечения уменьшилась более чем на $\geq 50\%$ при измерении по 10-сантиметровой ВАШ к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 100% ($p < 0,0001$).

Доля пациентов, у которых к 2-му визиту полностью купировались симптомы боли в эпигастральной области и/или дискомфорта в эпигастральной области (0 баллов по 7-балльной шкале Ликерта), составила 100% ($p < 0,0001$).

Выраженность боли в эпигастральной области и чувства жжения в эпигастральной области по 10-балльной числовой шкале ВАШ (по данным дневника пациента) к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 0 баллов для обоих симптомов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Выраженность чувства переполнения в эпигастральной области и чувства быстрого насыщения после приема пищи по 10-балльной числовой шкале ВАШ (по данным дневника пациента) к 2-му визиту по сравнению со значением, полученным на скрининге, составила 0 баллов для обоих симптомов ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Глобальная оценка исследователем эффективности терапии на 2-м визите по 5-балльной шкале Ликерта соответствовала очень хорошей у 47 (100%) пациентов.

Исследователи оценили также переносимость лечения Оmez ДСР как очень хорошую.

Общая оценка удовлетворенности лечением пациентом по 5-балльной шкале Ликерта согласно данным анкетирования показала, что 47 (100%) пациентов отмечали «полное удовлетворение лечением» в изучаемый период.

Оценка эффективности лечения пациентом по 7-балльной шкале Ликерта показала, что 47 (100%) пациентов отмечали «значительное улучшение проведенного лечения» в изучаемый период.

По результатам телефонного контакта на 35 ± 2 день исследования все пациенты, завершившие исследование, отмечали наличие стойкого клинического эффекта, в связи с чем данные, дублирующие 2-й визит, не приводятся.

В течение всего периода лечения проводился контроль комплаентности, случаев пропуска в приеме препарата не отмечено.

Дополнительных препаратов для купирования симптомов в первые дни терапии не требовалось.

Дополнительно в ходе исследования были получены данные, которые позволили оценить сроки достижения терапевтического эффекта препарата Омез® ДСР и стабильность полученного эффекта.

При анализе дневников пациентов через 3 дня от начала терапии положительная динамика в виде полного отсутствия симптомов отмечена у 41 больного (87,23%), симптомы сохранялись у 6 (12,77%) больных. Интенсивность симптомов составила по 10-сантиметровой ВАШ (сумма всех симптомов) – 0,26 (0,04–0,47) балла в сравнении с 1-м визитом, различия статистически значимы ($p < 0,05$) при анализе симптомов по ВАШ для синдрома боли в эпигастрии, быстрого насыщения (табл. 3).

На 14-й день лечения симптомы полностью были купированы у 95,74% больных ($n = 45$). У 2 (4,26%) пациентов сохранялись симптомы в виде проявлений ППДС ($n = 1$) и ЭБ ($n = 1$) легкой степени. По 10-сантиметровой ВАШ интенсивность симптомов составила 0,043 (0,02–0,10) балла в сравнении с 1-м визитом 8,36 (7,06–9,67) балла, различия статистически значимы по всем исследуемым параметрам (табл. 3).

На 30 ± 2 день от начала терапии (2-й визит) полный эффект от проводимой терапии отмечен у 100% (47) пациентов, $p < 0,0001$ (рис. 4).

Таким образом, достижение стойкого эффекта купирования симптомов ФД наблюдается на 3-й день от начала терапии у 87,23% больных, на 14-й день лечения – у 95,64%, полное купирование симптомов отмечено у всех больных на 30 ± 2 день терапии.

Оценка переносимости терапии

В рамках оценки переносимости терапии проведен анализ нежелательных явлений, которых в ходе исследования не было отмечено.

Переносимость препарата в ходе исследования была оценена врачом как очень хорошая у 95%, хорошая – у 5%. Согласно расчетам скорректированная величина интервала QT на исходном и финальном визитах находится в пределах нормы (норма от 350 до 460 мс).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диспепсия включает один или несколько симптомов в различных сочетаниях: боль и чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, возможны тошнота, отрыжка [2, 8, 9]. В соответствии с ведущими проявлениями выделяют два субтипа диспепсии: постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) и синдром эпигастриальной боли (СЭБ). ППДС возникает после еды, симптомы СЭБ появляются независимо от приема пищи, при этом оба синдрома могут выявляться одновременно [6].

Исследование показало, что у 40,43% пациентов заболевание протекало в виде перекреста ППДС и СЭБ. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Частота сочетания ППДС и СЭБ в популяциях варьирует от 1,5 до 64% [10, 11].

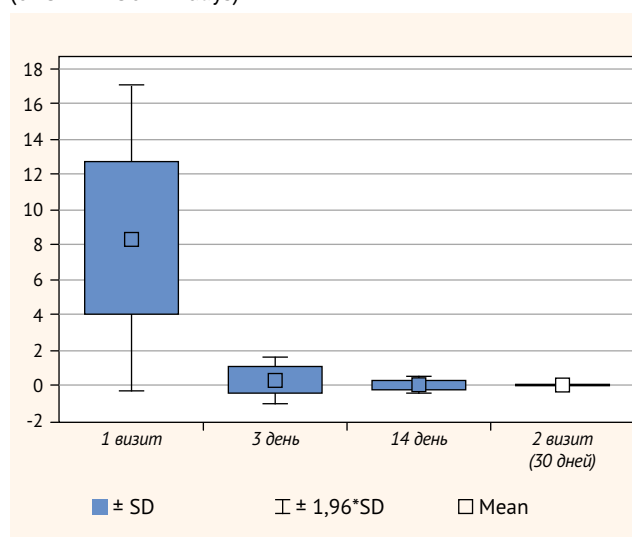
● **Таблица 3.** Динамика симптомов через три дня от начала лечения ($n = 47$)

● **Table 3.** Changes in symptoms three days after therapy initiation ($n = 47$)

Критерий	M	-95%CI	+95%CI	p
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	0,085106	0,017881	0,188094	0,051164
ВАШ: боль в эпигастриальной области (от 0–10)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	0,106383	0,003715	0,216481	0,054697
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	0,021277	0,021551	0,064104	0,021277
ВАШ: сумма баллов (0–40)	0,255319	0,039143	0,471496	0,107396

● **Рисунок 4.** Динамика симптомов по шкале ВАШ (0–3–14–30 ± 2 день)

● **Figure 4.** Changes in symptoms according to the VAS scale (0–3–14–30 ± 2 days)



● **Таблица 4.** Динамика симптомов через 14 дней от начала лечения ($n = 47$)

● **Table 4.** Changes in symptoms 14 days after therapy initiation ($n = 47$)

Критерий	M	-95%CI	+95%CI	p
ВАШ: чувство жжения в эпигастрии (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
ВАШ: боль в эпигастриальной области (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
ВАШ: чувство переполнения в эпигастрии после еды (0–10)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761
ВАШ: быстрое насыщение (0–10)	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
Сумма баллов по ВАШ (0–40)	0,042553	0,017352	0,102459	0,029761

Первичная медико-санитарная помощь остается первой точкой контакта для пациентов с диспепсией, и многие из них будут лечиться и наблюдаться только в этих условиях. Роль терапевта состоит в том, чтобы выявить признаки ФД, назначить эффективную терапию и обеспечить своевременный контроль за лечением. Было проведено несколько РКИ, сравнивающих эти различные стратегии лечения. У пациентов с ФД и отрицательным результатом теста на *H. pylori* предлагается несколько классов препаратов, которые могут быть полезными [12, 13].

Мы провели исследование, целью которого было оценить эффективность применения комбинированной терапии ИПП и прокинетики (препарат Омез® ДСР) у пациентов с ФД и хроническим *Нр*-негативным гастритом через 4 нед. от момента начала терапии.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность в виде полного купирования симптомов у всех пациентов, как у больных с наличием изолированных вариантов ФД (ППДС или СЭБ), так и при наличии перекреста симптомов.

Полученные результаты подтверждают факт, что, несмотря на многофакторность патофизиологических механизмов ФД, нарушения гастродуоденальной моторики (замедленное опорожнение желудка, нарушение желудочной аккомодации), желудочная и дуоденальная гиперчувствительность являются релевантными в патогенезе заболевания [14].

Ингибиторы протонного насоса дозозависимым образом угнетают базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке путем ингибирования H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (АТФазы) [15]. Наиболее широко известный и изученный препарат из группы ингибиторов протонной помпы – омепразол, который в настоящее время считается стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний. Он прошел многочисленные клинические испытания, отвечающие критериям доказательной медицины, а его эффективность определяется как эталон антисекреторного ответа [16].

Однако достоверная корреляция между преобладающим патогенетическим механизмом диспепсии и ее клиническим вариантом отсутствует. На основании анализа жалоб пациента невозможно установить, какие изменения моторики, секреции и висцеральной чувствительности имеются у больного, в связи с чем эмпирическое назначение больным с СЭБ антисекреторных препаратов, а больным ППДС – прокинетики недостаточно обосновано. Прокинетики могут быть эффективны для лечения всех подтипов ФД [17–19].

Опубликованы систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность прокинетики при лечении ФД: двадцать девять исследований (10 044 пациента) сравнивали шесть прокинетики с плацебо по результатам отсутствия симптомов или улучшения симптомов. Был отмечен статистически значимый эффект лечения прокинетики в уменьшении общих симптомов ФД (ОР сохраняющейся диспепсии = 0,81, 95% ДИ от 0,74 до 0,89;

число, необходимое для лечения для получения дополнительного благоприятного исхода, = 7) [19].

Комбинация ИПП с прокинетиком превосходит монотерапию каждого из них в отдельности [20]. Ранее проведенные исследования показали высокую эффективность фиксированной комбинации «омепразол-домперидон» (препарат Омез® ДСР) по сравнению с монотерапией в обеспечении полного купирования симптомов рефлюкса и заживления эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [20].

Полученные результаты согласуются с особенностями фармакокинетических характеристик компонентов, входящих в состав препарата Омез® ДСР². Комбинация двух действующих веществ оказывает комплексное действие на основные звенья патогенеза диспепсических нарушений различного генеза. Домперидон усиливает и синхронизирует физиологические перистальтические волны, омепразол снижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты. Помимо этого, омепразол уменьшает активность кислотно-пептического фактора и потенцирует эффект прокинетики. Снижение кислотности желудочного сока уменьшает абсорбцию домперидона, и кислотосупрессивный эффект омепразола в составе Омез ДСР способствует большей продолжительности действия домперидона за счет замедления его всасывания в желудке [21].

Одним из дискутируемых аспектов длительной терапии прокинетики является влияние класса препаратов на интервал QTc, риски желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. И, несмотря на несомненные клинические эффекты прокинетики в лечении ФД, длительное применение в настоящее время является предметом изучения из-за возможностей риска тяжелой желудочковой аритмии.

Проблемы безопасности домперидона стали обсуждаться с 1980-х годов, когда было сообщено о нескольких серьезных сердечных событиях [22–25]. С тех пор домперидон для внутривенного введения был изъят из продажи с ограниченным использованием домперидона для приема внутрь из-за возможной связи с кардиотоксичностью [26–30].

Однако в 2020 г. было опубликовано исследование с участием 918 пациентов, которым были назначены все три прокинетики. Тяжелые желудочковые аритмии наблюдались в 765 случаях в течение 8 332 человеко-лет без воздействия, в 36 случаях – в течение 397,73 человеко-лет лечения домперидоном, в 57 случаях – в течение 384,1 человеко-лет воздействия мосаприда и в 60 случаях – в течение 354,4 человеко-лет воздействия итоприда. Выводы, которые опубликовали исследователи: воздействие домперидона не было связано с повышенным риском тяжелых желудочковых нарушений ритма: 0,948 (0,672–1,338), $p = 0,762$, тогда как воздействие мосаприда и итоприда было связано с повышенным риском желудочковых аритмий. После поправки на модифицируемые факторы (возраст, пол и сопутствующие заболевания) эти ассоциации остались неизменными [31].

² Инструкция по медицинскому применению Омез ДСР.

В 2019 г. опубликованы результаты исследования, целью которого было определить влияние и безопасность домперидона на интервал QTc в обычно назначаемых дозах от 30 до 80 мг в день у больных с гастропарезом. В исследовании проанализированы пациенты, принимавшие домперидон для лечения гастропареза в период с января 2012 года по сентябрь 2017 г. в одном центре. В этом исследовании рассматривались ЭКГ, прежде всего интервал QTc исходно, через 2–6 мес. после начала лечения домперидоном, через 6–12 мес. после начала и через ≥ 12 мес. после начала. Первичной конечной точкой было удлинение интервала QTc > 500 мс. Вторичными конечными точками были QTc > 450 мс для мужчин, QTc > 470 мс для женщин, удлинение QTc ≥ 20 мс выше исходного уровня и удлинение QTc > 60 мс выше исходного уровня. Для анализа были использованы данные 246 пациентов (возраст $46,3 \pm 17,4$ года). ЭКГ были доступны для всех 246 пациентов до лечения, 170 пациентов через 2–6 мес., 135 пациентов через 6–12 мес. и 152 пациентов, по крайней мере, через 1 год после начала лечения домперидоном. Из 246 пациентов у 15 пациентов (6,1%, 9 женщин) – клинически значимое удлинение интервала QTc; 11 имели QTc > 450 мс для мужчин или > 470 мс для женщин; ни у кого не было удлинения интервала QTc > 500 мс; 5 (2,0%) имели > 60 мс по сравнению с исходным уровнем, а 61 (24,7%) пациент имел увеличение QTc ≥ 20 мс, но < 60 мс по сравнению с исходным уровнем. Исследование показало, что домперидон в традиционно используемых дозах для лечения гастропареза (от 30 до 80 мг/сут) вызывал удлинение интервала QTc только у 6% пациентов, при этом интервал QT не достигал значения, которое считается клинически значимым. Эти данные свидетельствуют о том, что домперидон можно безопасно назначать в дозах от 30 до 80 мг в день для лечения гастропареза [32].

Наше исследование показало, что препарат Оmez® ДСР (фиксированная лекарственная комбинация домперидона с омепразолом, в которой прокинетики представлены формой модифицированного высвобождения) обладает хорошим профилем безопасности, его применение не сопровождается клинически значимым удлинением интервала QTc.

Фиксированная лекарственная комбинация домперидона с омепразолом (Оmez® ДСР) обеспечивает равно-

мерное поступление действующего вещества в системный кровоток без развития высоких «пиковых» концентраций, сопряженных с повышенным риском дозозависимых нежелательных лекарственных реакций.

С помощью MUPs-формы производители также решили и проблему возможного отрицательного взаимодействия антисекреторного препарата с прокинетиком. В предложенной комбинации домперидон достигает максимальных концентраций в крови через 30–60 мин, т. е. в то время, когда омепразол только начинает всасываться в кишечнике (30 мин) [33].

Фиксированная комбинация (ИПП + прокинетики) демонстрирует высокий клинический эффект и хороший уровень переносимости такой терапии и может рассматриваться в качестве терапии первой линии в лечении больных с функциональной диспепсией и хроническим Нр-негативным гастритом.

Открытый дизайн, отсутствие группы контроля, небольшой размер выборки – вот некоторые ограничения проведенного исследования.

ВЫВОДЫ

Оценка эффективности применения Оmez® ДСР в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим Нр-негативным гастритом продемонстрировала 100%-ную эффективность препарата в купировании симптомов через 4 нед. от момента начала терапии. Через 72 ч от начала применения Оmez® ДСР эффект в виде полного купирования симптомов зарегистрирован у 87,25% больных. На 14-й день применения Оmez® ДСР симптомы полностью купированы у 95,74% больных.

Оценка переносимости применения Оmez® ДСР в лечении функциональной диспепсии у пациентов с хроническим Нр-негативным гастритом через 4 нед. от момента начала терапии продемонстрировала хороший профиль безопасности препарата, в частности отсутствие клинически значимых изменений интервала QTc (корректированная величина интервала QT на исходном и финальном визитах находилась в пределах нормы).



Поступила / Received 28.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2022

Принята в печать / Accepted 15.12.2022

Список литературы / References

- Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenicos M.P., Houghton L.A. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–1723. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327737>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;(1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J*. 2008;84(995):454–458. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068361>.
- Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Rahman M.M., Ghoshal U.C., Kibria M.G., Sultana N., Yusuf M.A., Nahar S. et al. Functional dyspepsia, peptic ulcer, and Helicobacter pylori infection in a rural community of South Asia: An endoscopy-assisted household survey. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(4):e00334. <https://doi.org/10.14309/ctg>.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.

7. Bolling-Sternevald E., Lauritsen K., Aalykke C., Havelund T., Knudsen T., Unge P. et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(12):1395–1402. <https://doi.org/10.1080/003655202762671260>.
8. Tominaga K., Sakata Y., Kusunoki H., Odaka T., Sakurai K., Kawamura O. et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(7):e13319. <https://doi.org/10.1111/nmo.13319>.
9. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(5):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605>. Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605>.
10. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., Hibi T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(4):325–e164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01859>.
11. Ghoshal U.C., Singh R. Frequency and risk factors of functional gastrointestinal disorders in a rural Indian population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(2):378–387. <https://doi.org/10.1111/jgh.13465>.
12. Samsom M., Verhagen M.A., van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology.* 1999;116(3):515–520. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70171-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70171-x).
13. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., Yuan Y., Veetil S.K., Mahadeva S. et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):8–21. <https://doi.org/10.1111/apt.16072>.
14. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
15. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1):22–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017763>.
16. Минущин О.Н., Масловский Л.В. Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет.* 2015;(13):8–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-8-13>.
17. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Omeprazole in the therapy of acid-base disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2015;(13):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-8-13>.
18. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., Kim D.J. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0639-0>.
19. Tack J., Van den Houte K., Carbone F. The Unfulfilled Promise of Prokinetics for Functional Dyspepsia/Postprandial Distress Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):204–206. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000072>.
20. Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD009431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009431.pub3>.
21. Marakhouski K.Y., Karaseva G.A., Ulasivich D.N., Marakhouski Y.K. Omeprazole-Domperidone Fixed Dose Combination vs Omeprazole Monotherapy: A Phase 4, Open-Label, Comparative, Parallel Randomized Controlled Study in Mild to Moderate Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2017;10:1179552217709456. <https://doi.org/10.1177/1179552217709456>.
22. Zamani N.F., Sjahid A.S., Tuan Kamauzaman T.H., Lee Y.Y., Islam M.A. Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med.* 2022;11(18):5268. <https://doi.org/10.3390/jcm11185268>.
23. Giacccone G., Bertetto O., Calciati A. Two sudden deaths during prophylactic antiemetic treatment with high doses of domperidone and methylprednisolone. *Lancet.* 1984;2(8415):1336–1337. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90841-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90841-9).
24. Joss R.A., Goldhirsch A., Brunner K.W., Galeazzi R.L. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet.* 1982;1(8279):1019. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92016-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92016-5).
25. Osborne R.J., Slevin M.L., Hunter R.W., Hamer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet.* 1985;326(8451):385. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92515-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92515-2).
26. Roussak J.B., Carey P., Parry H. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6458):1579. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6458.1579>.
27. Arana A., Johannes C.B., McQuay L.J., Varas-Lorenzo C., Fife D., Rothman K.J. Risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, proton pump inhibitors, or metoclopramide: A population-based nested case-control study. *Drug Saf.* 2015;38(12):1187–1199. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0338-0>.
28. Straus S.M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S., Dieleman J.P., van der Lei J., de Graeff P.A. et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26(19):2007–2012. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi312>.
29. van Noord C., Dieleman J.P., van Herpen G., Verhamme K., Sturkenboom M.C. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: A population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2010;33(11):1003–1014. <https://doi.org/10.2165/11536840-000000000-00000>.
30. Chen H.L., Hsiao F.Y. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: A nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(8):841–848. <https://doi.org/10.1002/pds.3814>.
31. Johannes C.B., Varas-Lorenzo C., McQuay L.J., Midkiff K.D., Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: A nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(9):881–888. <https://doi.org/10.1002/pds.2016>.
32. Song B.G., Lee Y.C., Min Y.W., Kim K., Lee H., Son H.J., Rhee P.L. Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia. *Sci Rep.* 2020;10(1):12158. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69053-4>.
33. Field J., Wasilewski M., Bhuta R., Malik Z., Cooper J., Parkman H.P., Schey R. Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):648–652. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001183>.
34. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(7):167–183. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
35. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.

Информация об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; lyalyukova@rambler.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., сотрудник медицинского отдела, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Elena A. Lyalyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Clinical Department of Internal and Family Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Employee of the Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com