

Гастропарез нужно выявлять и лечить

Е.Ю. Плотникова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

А.С. Сухих, <https://orcid.org/0000-0001-9300-5334>, suhikh_as@list.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Гастропарез, симптоматическое хроническое заболевание желудка, характеризуется объективными признаками задержки его опорожнения при отсутствии механической обструкции. Гастропарез редко документируется в обычной клинической практике. Данное заболевание обычно подозревают, исследуют и диагностируют у пациентов с синдромом интенсивной и продолжительной тошноты, рвоты, раннего чувства насыщения, боли в эпигастрии, которые возникают в результате ряда мышечных, нервных или ритмических нарушений в работе желудка. Хотя задержка опорожнения желудка является определяющим признаком гастропареза, другие аспекты нервно-мышечной дисфункции желудка, такие как дезадаптация и висцеральная гиперчувствительность, также могут способствовать появлению симптомов гастропареза. Симптомы гастропареза часто совпадают с симптомами других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая синдром хронической необъяснимой тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, различные нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом и прежде всего функциональную диспепсию. В данной статье представлен обзор различных исследований при гастропарезе с точки зрения моторики желудка. В клинической гастроэнтерологической практике гастропарез считается одним из наиболее сложных состояний, поскольку существуют расхождения в отношении определения, спектра симптомов, диагностики и оптимального терапевтического подхода, особенно в связи с недостаточностью методов лечения с доказанной эффективностью. В статье рассматриваются современные данные по эпидемиологии, этиологическим факторам, патофизиологическим концепциям, а также обосновывается необходимость правильной диагностики гастропареза. Подробно описаны методы лечения функционального гастропареза – диетотерапия, прокинетики, противорвотные средства и препараты для купирования симптомов. Также представлено обоснование применения прокинетики итоприда и гастропротектора ребамипида.

Ключевые слова: тошнота, рвота, диабетический гастропарез, идиопатический гастропарез, гастрит, прокинетики, итоприд, ребамипид

Для цитирования: Плотникова ЕЮ, Сухих АС. Гастропарез нужно выявлять и лечить. *Медицинский совет*. 2025;19(8):39–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroparesis needs to be detected and treated

Ekaterina Yu. Plotnikova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Andrey S. Sukhikh, <https://orcid.org/0000-0001-9300-5334>, suhikh_as@list.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Gastroparesis is a symptomatic chronic stomach disease characterized by objective signs of delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. Gastroparesis is rarely documented in routine clinical practice. This disease is usually suspected, examined and diagnosed in patients with a syndrome of intense and prolonged nausea, vomiting, early satiety, epigastric pain, which occur as a result of muscular, nervous or rhythmic abnormalities of gastric functioning. Although delayed gastric emptying is a determining feature of gastroparesis, other aspects of gastric neuromuscular dysfunction, such as maladaptation and visceral hypersensitivity, may also contribute to the symptoms of gastroparesis. The symptoms of gastroparesis often overlap with those of other functional gastrointestinal disorders, including chronic unexplained nausea and vomiting syndrome, cyclic vomiting syndrome, various impaired "gut-brain" interactions, and, first of all, functional dyspepsia. This article presents a review of different examinations in gastroparesis from a gastric motility perspective. In clinical gastroenterological practice, gastroparesis is considered one of the most complex conditions due to the disagreements regarding the definition, range of symptoms, diagnosis and optimal therapeutic strategy, particularly due to the lack of treatment methods with proven efficacy. The article reviews current data on epidemiology, etiologic factors, pathophysiological concepts, and substantiates the need for proper diagnosis of gastroparesis. The methods for treating functional gastroparesis such as diet therapy, prokinetics, antiemetics and symptom relief drugs are described in detail. In addition, the rationale for the use of itopride prokinetic and rebamipide gastroprotector is presented.

Keywords: nausea, vomiting, diabetic gastroparesis, idiopathic gastroparesis, gastritis, prokinetics, itopride, rebamipide

For citation: Plotnikova EYu, Sukhikh AS. Gastroparesis needs to be detected and treated. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):39–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-184>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гастропарез (буквально «паралич желудка») – это состояние, характеризующееся сочетанием симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и задержкой опорожнения желудка (ОЖ) при отсутствии механической непроходимости верхних отделов ЖКТ [1]. Основываясь на большом количестве наблюдений, Европейское соглашение по гастропарезу (ГП) определило данное заболевание как состояние, характеризующееся задержкой опорожнения желудка при отсутствии механической непроходимости, с симптомами в виде тошноты и рвоты, а также постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС) [1]. Это достаточно тяжелое заболевание, связанное с повышенной смертностью. Симптомы ГП часто совпадают с симптомами других функциональных заболеваний ЖКТ, включая синдром хронической необъяснимой тошноты и рвоты [2], синдром циклической рвоты, различные нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом [3] и прежде всего функциональную диспепсию. Существует такое понятие, как гастропарезоподобный синдром. «Синдром, подобный гастропарезу» был введен для классификации пациентов, у которых наблюдаются все симптомы гастропареза, но нет объективных признаков замедления опорожнения желудка. В конечном итоге у некоторых из этих пациентов может развиваться ГП, учитывая прогрессирование заболевания в зависимости от количества обнаруженных клеток Кахала. В этой статье мы в первую очередь сосредоточимся на последних данных об эпидемиологии, клинических проявлениях, патологии, диагностике и лечении гастропареза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Посредством интернета 54 127 респондентов из 26 стран (Аргентины, Австралии, Бельгии, Бразилии, Канады, Китая, Колумбии, Египта, Франции, Германии, Голландии, Израиля, Италии, Японии, Мексики, Польши, Румынии, России, Сингапура, ЮАР, Южной Кореи, Испании, Швеции, Турции, Великобритании и США) получили диагностический опросник IV Римского консенсуса, в котором ответили на вопросы, связанные с нарушениями взаимодействия между кишечником и мозгом. Исследователи выбрали участников с симптомами, похожими на гастропарез (гастропарезоподобный синдром ГППС) – тошнота и/или рвота ≥ 1 раза в нед., сопровождающиеся одновременным ППДС. Далее они исключили пациентов с органическими заболеваниями ЖКТ или с симптомами самоиндуцированной рвоты, циклической рвоты или синдромом каннабиноидного гиперемезиса. В итоге исследователи определили распространенность гастропареза у 0,9% отвечавших на вопросы [4]. В США стандартизированная (с учетом возраста, пола и географического региона) распространенность ГП составила 267,7 на 100 000 взрослых, в то время как распространенность «определенного» ГП (у пациентов, которым диагноз был поставлен в течение 3 мес. после скинтиграфии

желудка с сохраняющимися симптомами более 3 мес.) была намного ниже – 21,5 на 100 000 человек [5]. В Великобритании стандартизированная распространенность ГП составила 13,8 на 100 000 человек, а стандартизированная частота ГП выросла с 1,5 на 100 000 человеко-лет в 2004 г. до 1,9 на 100 000 человеко-лет в 2016 г. [6].

ЭТИОЛОГИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

Наиболее распространенные этиологические факторы ГП – сахарный диабет (37,5–57,4%), идиопатическая (11,3–39,4%), медикаментозная (11,8–19,6%), послеоперационная формы (1,1–15,0%), ожирение, критическое состояние пациента. Две наиболее распространенные формы гастропареза – диабетическая и идиопатическая – в совокупности составляют 90% или более случаев, наблюдаемых в специализированных центрах. Риски развития ГП при диабете I и II типа считаются относительно схожими, хотя диабетический гастропарез (ДГП), вызванный диабетом II типа, встречается чаще, чем при диабете I типа, из-за большего числа пациентов с диабетом II типа [7]. К лекарственным препаратам, которые могут вызывать гастропарез, относятся опиоиды, блокаторы кальциевых каналов, антихолинергические средства и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [8], нейрелептики, ингибиторы протонной помпы, прогестерон и некоторые другие [9]. Послеоперационный гастропарез связан с фундопликацией (из-за повреждения блуждающего нерва), шунтированием желудка по Ру, частичной резекцией желудка (из-за внешней денервации остатка желудка или аномальной моторики в анастомозированной петле тощей кишки). Частичная резекция желудка и бариатрические операции, такие как рукавная резекция желудка, также могут вызвать гастропарез. К редким причинам относятся гипотиреоз, брыжеечная ишемия, амилоидоз, заболевания соединительной ткани, такие как склеродермия, нарушения накопления коллагена и нейродегенеративные заболевания, например, паркинсонизм, паранеопластические процессы, миопатии и мышечные дистрофии [6].

Гастропарез у пациентов в критическом состоянии связан со значительным риском нарушения энтерального питания, колонизацией ЖКТ патогенными бактериальными штаммами, повышенной проницаемостью кишечной стенки, транслокацией кишечной микробиоты, что приводит к прогрессирующему недоеданию и потенциальному развитию генерализованной бактериальной инфекции. По крайней мере, 60% пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, страдают желудочно-кишечной дисфункцией, а 30% пациентов в критическом состоянии необходимо перевести с энтерального на парентеральное питание из-за моторных нарушений желудка [10, 11].

При гастропарезе соотношение женщин и мужчин составляет почти 2 : 1, а пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет, согласно последнему исследованию страховых случаев в США. Кроме того, в когортных исследованиях отмечаются этнические и расовые различия

в распространенности гастропареза [12]. В связи с ожидаемым ростом распространенности диабета во всем мире (с 510 млн человек в 2021 г. до 640 млн в 2045 г.), специалистам важно учиться диагностировать гастропарез среди других осложнений сахарного диабета [13].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

В норме клетки Кахаля (КК) и оксид азота, взаимодействуя между собой, вырабатывают тормозящие и возбуждающие сигналы, регулируя гладкую мускулатуру и сократительную способность ЖКТ (рис. 1) [14]. Основные нейротрансмиттеры, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры желудка, – ацетилхолин и субстанция Р.

На нарушение передачи сигналов влияют окислительный стресс и повышенные конечные продукты гликирования, а также нейроиммунные механизмы [15]. Сахарный диабет (СД) является одной из основных причин диабетического гастропареза [16]. Распространенность ДГП, по данным разных исследователей, составляет от 25 до 65% и часто диагностируется у пациентов при уровне гликемии 11 ммоль/л и выше [17]. Гипергликемия вызывает аномальную выработку конечных продуктов гликирования, которые являются основной причиной диабетической нейропатии [18]. Вегетативная нейропатия считается основным механизмом, лежащим в основе развития диабетической нейропатии [19]. Патофизиология ДГП включает гипергликемию или вызванное крайней гипогликемией нарушение функции ЖКТ, дисфункцию блуждающего нерва на фоне потери интерстициальных КК и энтерических глиальных клеток. КК являются не только хронотропными, но и ионотропными, они взаимодействуют с кишечными нервами, которые вырабатывают тормозящие и возбуждающие сигналы, помогающие регулировать гладкую мускулатуру и сократительную способность. КК изучаются при множестве нарушений моторики ЖКТ, таких как болезнь Гиршпрунга, ахалазия и стеноз привратника. Становится все более очевидным, насколько важны КК для регуляции моторики желудка и кишечника [20]. Гибель интерстициальных КК происходит из-за нарушения иммунной регуляции с участием противовоспалительных (CD206-положительных) макрофагов, которые в норме играют гомеостатическую и защитную роль, и является основным объяснением

формирования гастропареза [21]. Уменьшение в нейронах синтазы оксида азота (nNOS), наряду с уменьшением интерстициальных КК, является вторым наиболее вероятным механизмом, приводящим к гастропарезу [22]. Усиление сократительной способности гладкомышечных волокон ЖКТ опосредуется стимуляцией nNOS, которая вырабатывает оксид азота. Фармакологическое ингибирование nNOS снижало сократительную способность двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка в эксперименте на животных [23].

Помимо потери КК, сообщается о потенциальной механической связи между дефицитом 5-НТ в слизистой оболочке антрального отдела желудка и отсроченным ДГП [24], что может служить основанием для использования агонистов 5-НТ4 для лечения гастропареза.

Таким образом, вегетативная дисфункция связана с дисфункцией блуждающего нерва в ЖКТ и с периферической нейропатией, выраженность которых приводит к более высокой частоте развития ДГП. Диабетический гастропарез часто остается нераспознанным и плохо поддается лечению, а его диагностика остается сложной задачей [25].

Еще одним вероятным фактором, способствующим медленному опорожнению желудка, является ожирение. Повышенное давление в желудке и такие гормоны, как инсулин, грелин и лептин, влияют на моторику желудка и вызывают нарушение его опорожнения [26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАСТРОПАРЕЗА

На тошноту жалуются 96% пациентов с гастропарезом (преобладающий симптом у 29%), а 65% испытывают рвоту [27]. В исследовании Н.Р. Parkman et al. рвота чаще становилась поводом для диагностики диабетического гастропареза [28]. Напротив, боли в животе, чувство раннего насыщения и чувство сытости после приема пищи чаще встречались при идиопатическом гастропарезе [29]. В ряде исследований не обнаруживается достоверной связи между тяжестью симптомов и временем задержки ОЖ [30]. По сравнению с идиопатическим гастропарезом (ИГП), у пациентов с ГП, связанным с диабетом 1-го типа, задержка ОЖ более выражена. Коморбидность с психическими расстройствами, такими как депрессия и тревожность, прямо коррелирует с тяжестью симптомов,

● **Рисунок 1.** Нормальное опорожнение желудка вследствие взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и нейронной синтазы оксида азота (nNOS) [14]

● **Figure 1.** Normal rate of gastric emptying due to interactions between interstitial cells of Cajal and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) [14]



но не зависит от этиологии гастропареза или степени задержки опорожнения желудка [31]. Анализ группы пациентов с ИГП также показал, что около 30% пациентов страдали ожирением и только 10% имели недостаточный вес. Кроме того, в течение 48 нед. наблюдения у 53% пациентов вес оставался стабильным, у 30% вес увеличился, а у 17% – снизился [32]. Это противоречит общепринятому описанию, согласно которому пациенты с ГП часто сообщают о потере веса.

В зависимости от тяжести симптомов S. Waseem et al. [33] выделили 3 различные клинические формы:

- 1) легкая форма ГП: симптомы легко поддаются лечению, потеря веса отсутствует;
- 2) умеренная форма ГП: более частые, но не ежедневные симптомы, которые поддаются лечению противорвотными средствами, прокинетиками, изменением рациона питания и контролем уровня гликемии;
- 3) тяжелая форма ГП: симптомы проявляются каждый день, несмотря на лечение, в дополнение к недоеданию и потере веса пациент нуждается в частых медицинских осмотрах и госпитализации.

При опросе и в динамике на фоне терапии у пациентов можно использовать количественную шкалу оценки тяжести ГП по индексу основных симптомов ГП (*таблица*) [34], по которой пациент отмечает выраженность симптомов по 5-бальной шкале от 0 до 5.

Для постановки диагноза «гастропарез» необходимо выявить пациентов с характерными симптомами, а затем исключить механическую непроходимость желудка. Хотя взаимосвязь между симптомами и задержкой ОЖ является спорной, большинство крупномасштабных исследований показали, что пациенты с задержкой ОЖ при приеме твердой пищи чаще жалуются на чувство переполненности после еды, тошноту и рвоту [4].

В исследовании H.P. Parkman et al. боль в животе выявлялась у 90% из 346 пациентов с идиопатическим или диабетическим ГП. У 34% пациентов с ГП боль в животе была сильной и/или очень сильной и описывалась как спастическая или тошнотворная. Сильная / очень сильная боль

в верхней части живота была связана с приемом опиоидных препаратов или наличием мигрени [28].

Более выраженные симптомы ГП связаны с ухудшением качества жизни [35]. По сравнению с пациентами с ИГП, у пациентов с ДГП сильнее выражены тошнота, рвота и отрыжка, и они в целом испытывают больший дискомфорт [36]. В другом клиническом наблюдении пациенты с ИГП сообщали о 3,5 эпизодов рвоты в день, в то время как у пациентов с ДГП наблюдались 7,3 эпизода рвоты в день [37]. Еще в одном наблюдении 41% пациентов сообщали о сильном вздутии живота, которое сопровождалось тошнотой, чувством переполненности, распиранием, болью и нарушением работы кишечника [38]. В небольшом исследовании (n = 55) K. Bielefeldt et al. выявили, что уровень тревожности и депрессии по опроснику Short Form-12 были связаны с тяжестью основных симптомов ГП, о которых сообщали пациенты [39]. На качество жизни при ГП также влияла коморбидность с депрессивными и/или тревожными расстройствами. Наиболее распространенной социальной потребностью, связанной со здоровьем, которую выражали пациенты с ГП, было психическое здоровье, за которым следовали финансовые трудности и продовольственная безопасность [40]. У пациентов с ГП выявляются более высокие уровни депрессии и тревожности, чем в среднем среди населения. В одном исследовании 47% пациентов соответствовали критериям генерализованного тревожного расстройства, а 38% – критериям большого депрессивного расстройства, в то время как в общей популяции эти показатели составили 2,7 и 3,8% соответственно [41].

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОПАРЕЗА

Лабораторные тесты. Первичное обследование включает базовые лабораторные исследования: например, общий анализ крови, анализ на электролиты, глюкозу, тиреотропный гормон, креатинин и мочевины. При диабете обязательно определение уровня гликированного гемоглобина. Оценка серологических маркеров

● **Таблица.** Опросник «Индекс симптомов гастропареза» Американского общества нейрогастроэнтерологии и моторики ANMS GCSI-DD [34]

● **Table.** American Neurogastroenterology and Motility Society Gastroparesis Cardinal Symptom Index - Daily Diary (ANMS GCSI-DD) [34]

Симптомы	Нет	Очень слабый	Слабый	Умеренный	Сильный	Очень сильный
Тошнота	0	1	2	3	4	5
Рвотные позывы	0	1	2	3	4	5
Рвота	0	1	2	3	4	5
Чувство переполнения желудка	0	1	2	3	4	5
Невозможно доест порцию	0	1	2	3	4	5
Ощущение чрезмерной сытости после еды	0	1	2	3	4	5
Потеря аппетита	0	1	2	3	4	5
Вздутие живота	0	1	2	3	4	5
Заметное увеличение объема живота	0	1	2	3	4	5

питания актуальна для пациентов с недостаточным весом и недоеданием. Определение специфических антигенов необходимо при подозрении на аутоиммунные заболевания [42].

Инструментальная диагностика. При подозрении на ГП важно исключить обструкцию выходного отдела желудка с помощью эндоскопии верхних отделов ЖКТ, проведенной в течение последних 1–2 лет.

Эзофагогастродуоденоскопия позволяет исключить органические заболевания и выявить наличие пищи в желудке, что указывает на неэффективную моторику антрального отдела. Однако обнаружение остатков пищи в желудке не следует рассматривать как автоматический диагноз ГП, а лишь как признак замедленного опорожнения желудка, поскольку у некоторых из этих пациентов при проведении скинтиграфии (см. ниже) ОЖ может быть нормальным [42].

Рентгенологические признаки, которые могут указывать на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы: ослабленная или отсутствующая перистальтика, расширение желудка, задержка содержимого и замедленное опорожнение желудка от бария. Однако это не может заменить скинтиграфию (см. ниже) при оценке ОЖ, поскольку барий является инертным веществом и не обладает теми же физико-химическими свойствами, что и пища [42].

Существует 3 основных метода диагностики ГП: скинтиграфия, беспроводная капсула для оценки моторики и анализ в выдыхаемом воздухе изотопа C^{13} [43].

Скинтиграфия желудка проводится с использованием меченой ^{99m}Tc коллоидной серы яичного белка (~300 ккал, 30% жира) для оценки ОЖ от твердых веществ. После стандартизированного завтрака с изотопом выполняется визуализация через 0, 1, 2 и 4 ч. Замедленное ОЖ определяется как >90% через 1 ч, >60% через 2 ч, >10% через 4 ч. Тест наиболее специфичен через 4 ч, что говорит о необходимости проведения исследований в течение этого времени, а не только через 2 ч [44]. Однако общая задержка ОЖ слабо коррелирует с симптомами ГП и их тяжестью [45].

Альтернативным вариантом является **дыхательный изотопный тест** на регистрацию стабильного изотопа C^{13} . Учитывая отсутствие радиоактивной нагрузки, этот тест особенно привлекательный вариант для беременных и кормящих женщин, а также для детей. Меченый углеродом изотоп попадает в организм и быстро всасывается в тонкой кишке, переносится в печень сывороточным альбумином и окисляется до углекислого газа, который выводится из организма в процессе дыхания. Измерения проводятся до приема препарата, а затем каждые 15 мин в течение 4 ч; ГП подтверждается, если для метаболизма и выведения половины радиоактивного материала требуется более 120 мин [46].

Беспроводная капсула SmartPill для оценки моторики (БКМ) может использоваться для оценки полного прохождения пищи по ЖКТ. В исследовании A.A. Lee et al. приняли участие 148 пациентов (87 здоровых пациентов, 61 пациент с ГП), которые принимали SmartPill, и им проводили скинтиграфию. Общее соответствие результатов

двух методов составило 75%. У пациентов без диабета БКОМ выявила более высокую долю пациентов с задержкой ОЖ, чем скинтиграфия. У пациентов с диабетом задержка ОЖ, выявленная скинтиграфией, была выше, чем у пациентов без диабета [47].

Для измерения сложных механизмов адаптации желудка, его опорожнения и висцеральной чувствительности можно использовать **тестирование с насыщением водной нагрузкой** для определения максимально переносимого объема и времени возникновения симптомов [48]. Это стандартизированный тест, вызывающий растяжение желудка и стимулирующий его моторику без сложной гормональной реакции. В день тестирования пациенты после ночного голодания выпивают максимальный объем воды из чашки объемом 150 мл в течение 5 мин, пока не почувствуют себя полностью сытыми. Объем выпитой воды отражает вместимость желудка и его способность вмещать этот объем. Оцениваются интенсивность чувства насыщения, голода, дискомфорт в животе, вздутие живота и тошнота по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до и через 10, 20 и 30 мин после приема воды. Результаты испытуемых пациентов сравнивают с результатами, полученными в контрольной группе [49].

Трансабдоминальная ультрасонография (УЗИ) продемонстрировала свою полезность и достоверность при исследовании желудочной секреции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденального пассажа [50].

Электрогастрография высокого разрешения (HR-EGG) является перспективным неинвазивным методом оценки моторики желудка у пациентов с ГП. Она обеспечивает более точное выявление миоэлектрической активности желудка [51]. Пространственное картирование с помощью HR-EGG может помочь в выявлении гипотонии желудка, лежащей в основе гастропареза [52]. Это многообещающая концепция для персонализированного лечения пациентов с ГП.

Динамическая магнитно-резонансная томография позволяет измерить реакцию желудочно-кишечного тракта на прием пищи, хотя она по-прежнему используется в основном в исследовательских целях. Также для оценки адаптации желудка был разработан и валидирован **метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии** [53]. Учитывая последние достижения в области лечения пилороспазма, функцию привратника можно оценить с помощью **многосенсорной антродуоденальной манометрии** высокого разрешения или эндоFLIP [54]. Однако многие из этих тестов доступны только в специализированных центрах.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

В настоящее время не существует подтвержденного алгоритма лечения ГП, оно преимущественно основано на поэтапном подходе к каждому пациенту индивидуально.

Диетические рекомендации при ГП. Диетические меры (включая изменение состава рациона, размера

порций, частоты приема пищи и т. д.) и стабильный контроль уровня сахара в крови (при ДГП) являются основными методами лечения ГП [55]. Рекомендуемые изменения в рационе питания в рамках лечения ГП включают более частое питание с низким содержанием жиров и неперевариваемой клетчатки, т. к. они могут уменьшать ГП. Следует отметить, что многие пациенты с ГП добровольно ограничивают потребление пищи, чтобы минимизировать симптомы, что потенциально может привести к недоеданию, дефициту витаминов и питательных веществ (например, D, E, K, фолиевой кислоты, кальция, железа). Несмотря на то что процент пациентов с ГП, страдающих ожирением, увеличивается, более 60% пациентов сообщают о дефиците калорий в рационе (менее 60% от расчетной суточной потребности в энергии) и дефиците витаминов и минералов [56]. Таким образом, для этих пациентов важно вести учет потребляемой энергии и давать рекомендации по питанию, а в ряде случаев необходимо дополнительно назначать витаминно-минеральные комплексы. При тяжелом течении ГП может потребоваться энтеральное или парентеральное питание [16].

Медикаментозное воздействие. Основное лечение ГП направлено на улучшение ОЖ для облегчения симптомов. При клинических симптомах ГП рекомендуются прокинетики, к которым относятся антагонисты дофаминовых (D2) рецепторов, агонисты серотониновых (5-HT₄) рецепторов, ингибиторы холинэстеразы, мотилинподобные препараты и агонисты рецепторов грелина.

Антагонисты рецепторов дофамина-2 (D2) показали значительное улучшение как показателей ОЖ, так и симптомов верхних отделов ЖКТ [57]. Метоклопрамид – единственный препарат, одобренный для лечения ГП в США на срок до 12 нед. Он обладает несколькими механизмами действия: антагонизм дофамина-2 и агонизм 5-HT₄, оказывая как прокинетическое, так и противорвотное действие. Однако метоклопрамид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к сомнеленции и другим нейролептическим эффектам, например, тремору в области рта и конечностей и другим (оценочный риск <1%) [58]. Более того, при курсовом приеме метоклопрамида происходит «уклонение эффекта», когда после нескольких дней лечения наступает тахифилаксия, так что ОЖ составляет менее 20% к 3-му дню терапии у пациентов с высоким остаточным объемом желудка [59].

Домперидон обладает аналогичным механизмом действия и почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако он также оказывает антиэметическое действие. Клиницистам необходимо учитывать потенциальный риск возникновения сердечной аритмии и даже внезапной смерти из-за удлинения интервала Q-T, характерного и для других фармакологических препаратов с неселективной агонистической активностью в отношении рецепторов 5-HT₄ [60]. В недавнем метаанализе было показано, что применение домперидона связано с повышенным риском комбинированной конечной точки, включающей внезапную

сердечную смерть или желудочковую аритмию, по сравнению с плацебо (скорректированный коэффициент шансов 1,7) [61]. Также домперидон может вызывать гинекомастию и галакторию [62].

Акотиамид был разработан как антидофаминовый и ингибитор холинэстеразы, он оказывает пресинаптическое ингибирующее действие на мускариновые авторецепторы. Было показано, что он усиливает сократительную и адаптационную активность желудка и облегчает симптомы функциональной диспепсии [63]. Обычно он хорошо переносится и одобрен для лечения функциональной диспепсии (ФД) в Японии. При ГП этот препарат не исследовался.

Мотилин – это пептидный гормон, который способствует активации гладкой мускулатуры в кальциевых каналах L-типа. Агонисты мотилина, такие как макролиды – эритромицин, кларитромицин и азитромицин, являются препаратами, способными ускорять ОЖ. Согласно последнему метаанализу, эти препараты, по-видимому, наиболее эффективны в улучшении ОЖ. Однако протоколы их приема длились не более 4 нед. и были связаны со значительным 15% увеличением риска инфаркта миокарда [64]. Антибиотики вызывают суперинфекцию, вызванную устойчивыми микроорганизмами, и лекарственное взаимодействие [65].

В последние годы **агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄)**, которые обеспечивают серотонинергические прокинетические эффекты, привлекли значительное внимание в разработке лекарств для лечения ГП. Цизаприд был эффективен в улучшении антродуоденальной гипомоторики благодаря своему влиянию на ОЖ, ощущение желудочного дистресса и тонус желудочных мышц [66]. Однако он был отозван с рынка ряда стран, в том числе и России после того, как появились доказательства серьезных кардиологических побочных эффектов из большого когортного анализа [67]. Пруклоприд, препарат для лечения хронического запора, также был оценен для лечения ГП в небольшом перекрестном РКИ, показав улучшение ОЖ, но не облегчения симптомов ГП [68]. Ревексеприд не продемонстрировал связи с улучшением ОЖ в плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ, он также не показал статистической разницы в улучшении симптомов по сравнению с плацебо [69]. В недавнем РКИ фазы IIb экспериментальный селективный агонист 5-HT₄ под названием Велусетраг продемонстрировал умеренные и дозозависимые эффекты на ОЖ и симптомы как у диабетических, так и у идиопатических пациентов с ГП по сравнению с плацебо, без различий между двумя фенотипами. Однако облегчение симптомов не сохранялось в долгосрочной перспективе [70]. На сегодняшний день Фелцисетраг показал наиболее многообещающие результаты в улучшении ОЖ, транзита по тонкой кишке и опорожнения толстой кишки у больных диабетом и идиопатическим ГП по сравнению с плацебо [71].

Недавний обновленный метаанализ оценил эффективность **агониста грелина** Реламорелина. Авторы метаанализа сообщили о значительном общем улучшении

симптомов при ГП, включая раннее насыщение, тошноту, рвоту и боли в животе (стандартная средняя разница: $-0,34$; 95% ДИ от $-0,56$ до $-0,13$) [72]. В фазе IIb РКИ с участием пациентов с диабетом ГП Реламорелин продемонстрировал значительное улучшение ОЖ и симптомов вплоть до 12-недельного наблюдения [73].

Ондансетрон и гранисетрон, которые являются *антагонистами 5-НТЗ*, показали умеренную эффективность в улучшении тошноты и/или рвоты, связанной с ГП (76% пациентов) в течение до 2 нед., но они не повлияли на желудочную моторику или постпрандиальную аккомодацию [74, 75]. В 2 исследованиях трансдермальный гранисетрон (3,1 мг/сут) был умеренно эффективен в уменьшении симптомов тошноты и/или рвоты у пациентов с ГП, у которых симптомы не поддавались обычно лечению [76, 77].

Препараты разных групп. Левосульпирид является антипсихотическим средством, которое ускоряет ГЭ, проявляя как антидофаминовую, так и 5-НТ4-агонистическую активность [78]. Было показано улучшение симптомов у пациентов как с ДГП [79], так и с идиопатическим ГП [80], но это не коррелировало с ускорением ОЖ. Агонист 5-НТ1А-рецепторов буспирон, обладающий анксиолитическим действием, усиливает моторику желудка и улучшает постпрандиальные симптомы независимо от своего анксиолитического эффекта [81]. Фенотиазины, такие как прохлорперазин и хлорпромазин, блокируют рецепторы D1 и D2 в головном мозге, что приводит к противорвотному эффекту. В исследованиях не проводилось прямого сравнения агонистов рецепторов 5-НТЗ с фенотиазинами [82]. Однако применение психотропных препаратов вызывает массу побочных эффектов и значительно снижает качество жизни.

Использование апрепитанта и традипитанта, *антагонистов рецепторов нейрокинина-1* (NK-1), привело к приемлемому улучшению симптомов тошноты и рвоты в течение 4 нед. [83, 84]. Однако для антагонистов NK-1 не было оценено никакой корреляции с улучшением визуализации ОЖ в динамике.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как амитриптилин, дезипрамин и нортриптилин, которые теперь принято называть нейромодуляторами, широко используются в клинической практике для лечения боли. В малых дозах эти препараты также могут уменьшать симптомы тошноты и рвоты [85].

Итоприда гидрохлорид – прокинети́ческий препарат, который усиливает моторику ЖКТ за счет двойного механизма действия: он является антагонистом дофамина D2-рецепторов холинергических нервов в постсинаптической области, а также предотвращает гидролиз ацетилхолина ферментом ацетилхолинэстеразой и тем самым способствует усилению моторики ЖКТ [86]. В экспериментальном исследовании F. Katagiri et al. даже однократный прием итоприда вызывал значительное повышение уровня соматостатина и мотилина в плазме крови по сравнению с плацебо, а также значительно снижал уровень холецистокинина и адренкортикотропного гормона в плазме крови по сравнению с плацебо. Авторы исследования

предположили, что итоприд может ускорять ОЖ, оказывать положительное модулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и функции вегетативной нервной системы [87].

J.R. Vasque et al. назначали 12 пациентам с ДГП в течение 2 нед. итоприд под контролем электрогастрографии. Итоприд продемонстрировал явный статистически значимый эффект как в пред-, так и в постпрандиальный период, приводя к значительному увеличению показателей доминирующей частоты, что свидетельствовало о явном улучшении ОЖ у пациентов с ДГП [88].

В рандомизированном двойном слепом исследовании приняли участие 76 пациентов на энтеральном питании в отделениях интенсивной терапии, которые были случайным образом распределены в группу итоприда или метоклопрамида. После недельной терапии в группе, получавшей итоприд, наблюдалось значительное увеличение объема энтерального питания, количества калорий и объема белка по сравнению с группой, получавшей метоклопрамид ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,01$ соответственно), и не было выявлено различий во вторичных результатах или побочных эффектах между двумя группами [89].

Итоприд SR в дозе 150 мг 1 раз в день показал многообещающие результаты в уменьшении выраженности симптомов верхних отделов ЖКТ, связанных с ДГП. В течение 4 нед. лечения показатели тяжести симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ значительно улучшились ($p < 0,001$), при этом наблюдалось значительное улучшение при всех формах течения ДГП (очень легкая степень (37–58,6%), легкая степень (24,6–31,6%), умеренная степень (29,3–7,3%) и тяжелая степень (8,8–2,6%)). Анализ безопасности был сосредоточен на возникновении нежелательных явлений у участников исследования. Из 988 пациентов только у 27 (2,7%) возникли нежелательные явления, в то время как большинство из 952 (97,2%) не сообщили о таких симптомах. У 10 (1%) пациентов возникла диарея, у 8 (0,8%) – боль в животе, у 4 (0,4%) – тошнота, у 3 (0,3%) – запор, а еще у 2 (0,2%) – головная боль. Все зарегистрированные нежелательные явления у пациентов были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно, что позволяло продолжать лечение без перерывов. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение, использовавшееся в этом исследовании, в целом хорошо переносилось и имело низкий процент нежелательных явлений [90].

Метаанализ, в котором приняли участие 2620 человек, из них 1372 человека получали итоприд в дозировке 50 мг 3 раза в день, 1248 человек составили контрольную группу, они получали такие препараты, как домперидон, мосаприд или плацебо. У пациентов из группы, принимавшей итоприд, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов нарушения моторики ЖКТ, таких как чувство переполненности после еды, раннее насыщение и общая оценка состояния пациента, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02–0,006$) [91].

Два рандомизированных контролируемых исследования показали положительные результаты в отношении

моторики ЖКТ и гастродуоденальной зоны у пациентов с ДГП при использовании итоприда (25 и 734 пациента). Наблюдалось значительное улучшение тяжести и частоты всех симптомов заболевания ($p < 0,001$) [92, 93].

В сравнительном исследовании было обнаружено, что итоприд обеспечивал умеренное или полное облегчение желудочно-кишечных симптомов, обладая более высокой эффективностью по сравнению с метоклопрамидом [94]. Исследования, проведенные среди индийских пациентов, также показали, что итоприд является эффективным средством для лечения нарушений моторики ЖКТ [95, 96]. R.R. Rai et al. изучили клинические характеристики индийских пациентов с диабетом и оценили эффективность итоприда в облегчении симптомов, связанных с ДГП, при сохранении гликемического контроля. После лечения итопридом наблюдалось заметное и статистически значимое улучшение всех симптомов ($p < 0,001$) [97].

Итоприда гидрохлорид не изменяет уровень сывороточного гастрина. Он не вызывает побочных эффектов, связанных с ЦНС, поскольку его фармакохимические особенности не позволяют ему проникать через гематоэнцефалический барьер, в больших дозах он может незначительно повышать уровень пролактина. Итоприд не влияет на 5-HT₄-рецепторы, не удлиняет интервал Q-T, поэтому он безопасен при кардиологической патологии. А частота нежелательных явлений при применении итоприда не выше, чем при применении плацебо [98]. Итоприд имеет минимальные побочные эффекты, такие как диарея (0,7%), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Итоприд метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, а не в системе цитохрома CYP450, что предполагает минимальную гепатотоксичность и отсутствие перекрестного метаболизма с лекарственными препаратами, которые метаболизируются изоформами CYP450 [99].

Мы исследовали физико-химическую эквивалентность «оригинального» или референсного препарата Ганатон (производитель Майлан ЕПД Г.К., Япония) и брендированного дженерика Итомед (производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика) с помощью метода инфракрасной спектроскопии с функцией Фурье преобразования (ИК-ФП). Наши результаты ИК-ФП представлены на рис. 2.

Валентные антисимметричные колебания метиленовой группы формируют полосы поглощения 2932 и 2918 см⁻¹. Полосы поглощения, лежащие в диапазоне 1470–1432 см⁻¹, соответствуют деформационным антисимметричным колебаниям метильной группы молекулы итоприда. В свою очередь, полоса 1456 см⁻¹ обусловлена

колебаниями метоксильного фрагмента. Выраженная полоса 1653 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям N-H вторичных амидов, в свою очередь, полоса 1632 см⁻¹ соответствует третичному амиду алифатического фрагмента молекулы итоприда. Полосы 1369 и 1222 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям C-O-C структур. Полосы в диапазоне 900–860 см⁻¹ обусловлены внеплоскостными деформационными колебаниями C-H ароматических структур. Таким образом, спектральные характеристики ИК-ФП исследованных образцов сопоставимы на уровне более 98%, что указывает на их практически полное сходство.

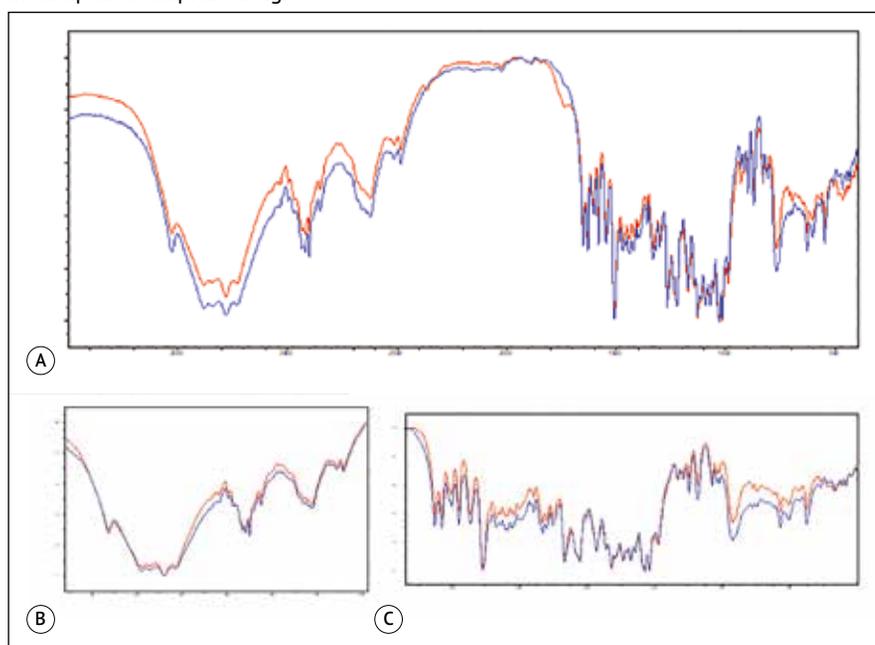
Интервенционная терапия

У пациентов с ГП пилорический отдел стал подходящей мишенью для интервенционных методов лечения, направленных на уменьшение пилороспазма.

Электрическая стимуляция желудка – один из вариантов лечения пациентов с ГП, рефрактерной / неизлечимой тошнотой и рвотой, которым не помогла стандартная терапия. Высокочастотная / низкоэнергетическая электрическая стимуляция желудка значительно снизила частоту рвоты и желудочно-кишечных симптомов и улучшила качество жизни пациентов с тяжелым ГП в одном исследовании [100], а в другом не ускорила ОЖ и не улучшала качество жизни [101].

Эндоскопическая инъекция ботулинического токсина А (ботокса) ранее рассматривалась как многообещающее вмешательство после того, как многочисленные открытые исследования продемонстрировали, что пилорическая инъекция ботулинического токсина приводила к улучшению ОЖ и симптомов у пациентов [102]. Однако

● **Рисунок 2.** Спектры инфракрасной спектроскопии с функцией Фурье преобразования в различных диапазонах образцов препаратов, содержащих итоприд
● **Figure 2.** Fourier transform infrared spectroscopy spectra in different ranges of samples of itopride drugs



Примечание. Красный – Ганатон, синий – Итомед.
А – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 4000–400 см⁻¹ образцов препаратов, содержащих итоприд; В – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 4000–2400 см⁻¹ образцов препаратов, содержащих итоприд; С – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 1700–400 см⁻¹ образцов препаратов, содержащих итоприд.

два последующих рандомизированных контрольных исследования показали, что инъекция ботулинического токсина не превосходит плацебо в улучшении ОЖ или симптомов [103, 104].

Эндоскопическая дилатация привратника с использованием баллона и эндоскопическое транспилорическое стентирование были оценены как потенциальные стратегии лечения рефрактерной ГП, но они не включены в современные рекомендации из-за низкой эффективности. Пероральная эндоскопическая миотомия желудка (G-POEM), процедура, включающая туннелизацию подслизистой оболочки желудка для увеличения объема и улучшения пассажа через привратник, с последующей миотомией пилорической мышцы, вызывает все больший интерес к эндоскопическому варианту лечения рефрактерной ГП [105].

Частичная или субтотальная резекция желудка считается крайней мерой при рефрактерном ГП и часто не приносит клинического эффекта [43, 106].

ПРОГНОЗ ПРИ ГАСТРОПАРЕЗЕ

ОЖ может со временем нормализоваться, но симптомы сохраняются более чем у двух третей пациентов [107]. Вероятность 5-летней выживаемости при ДГП составляет около 80% [108].

ГАСТРИТ И ГАСТРОПАРЕЗ

Учитывая выраженные моторно-эвакуаторные нарушения при ГП, закономерно предположить наличие воспалительных и дегенеративных изменений слизистой оболочки желудка. При поиске исследований по коморбидности ГП и гастрита мы обнаружили несколько работ, в которых при ГП определялся *Helicobacter pylori*. J. Huang из Китая установил, что уровень инфицирования *H. pylori* в группе с ДГП был высокий и составил 74,6%, это было значительно выше, чем при простом диабете (51,1%, $p < 0,01$), идиопатическом ГП (57,7%, $p < 0,05$) и в контрольной группе (48,0%, $p < 0,01$). По мере ухудшения течения ДГП частота инфицирования *H. pylori* увеличивалась прямо пропорционально ($p < 0,05$) [109]. Напротив, коллеги из США проанализировали истории болезней 3040 пациентов с ГП (средний возраст 58 лет, 67,3% женщин), 575 895 человек без признаков ГП составили контрольную группу (средний возраст 57 лет, 62,0% женщин). Исследователи выявили *H. Pylori* (+) гастрит у 10,8% пациентов контрольной группы, но только у 5,9% пациентов с ГП (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,45–0,61). При этом реактивная гастропатия несколько чаще встречалась у пациентов с ГП (18,9%), чем в контрольной группе (17,0%), а кишечная метаплазия реже встречалась у пациентов с ГП (2,8 против 3,9%; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–0,89) [110]. Таким образом, данные исследования предполагают поиск и лечение воспалительных изменений в желудке по типу *H. Pylori* (+) гастрита и/или застойной реактивной гастропатии. В схемы лечения, особенно при сахарном диабете, как антихеликобактериальную, так

и противовоспалительную у пациентов с ГП целесообразно включать препарат Ребамипид (Ребагит, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100 мг, производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика). Этот препарат входит в отечественные клинические рекомендации по лечению различных форм гастрита [111].

Ребамипид был разработан для лечения язвенной болезни и гастрита. Препарат обладает различными цитопротекторными свойствами [112]. Он стимулирует синтез эндогенного простагландина и гликопротеина в желудке, а также секрецию бикарбонатов, и увеличивает приток крови к слизистой оболочке, подавляет образование активных форм кислорода, активацию нейтрофилов и выработку воспалительных цитокинов и хемокинов. Благодаря этим свойствам ребамипид способствует заживлению язв различной этиологии и предотвращает их рецидив, эффективен при гастритах различной этиологии. По этим причинам ребамипид считается действенным терапевтическим средством, но в настоящее время мало данных о его влиянии на симптомы со стороны ЖКТ у пациентов с СД. В исследовании S. Park et al. оценили динамику симптомов со стороны ЖКТ после лечения ребамипидом у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В исследование было включено 107 пациентов, которые принимали ребамипид (100 мг 3 раза в день) в течение 12 нед. и заполняли опросник желудочно-кишечных симптомов при диабете (DBSQ) до и после лечения ребамипидом. Опросник DBSQ состоял из 10 вопросов, оценивающих тяжесть симптомов со стороны ЖКТ по шкале от 1 до 6. Изменения в баллах опросника DBSQ до и после лечения ребамипидом были проанализированы для оценки улучшения симптомов со стороны ЖКТ, в том числе и при ГП. Общий балл по шкале DBSQ значительно снизился с $24,9 \pm 8,0$ до $20,4 \pm 7,3$ до и после лечения ребамипидом ($p < 0,001$) [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка гастропареza различной этиологии требует оценки ряда параметров, таких как дифференциация быстрого и замедленного ОЖ (особенно при диабете и после операции), а также выбор препаратов для лечения, таких как прокинетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты нейрокина-1 и G-POEM. Распознавание гастропареza и контроль желудочного опорожнения позволяют значительно улучшить терапевтический подход, особенно у пациентов с тяжелыми симптомами и сопутствующим недоеданием. В соответствии с отдельными исследованиями и метаанализами, прокинетики облегчают симптомы на групповом уровне и поэтому остаются важным подходом в терапии пациентов с гастропарезом. Препаратом выбора может служить Итомед® (итоприда гидрохлорид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 50 мг, производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика) в сочетании с Ребагитом®.

Поступила / Received 25.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.04.2025

Список литературы / References

- Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol.* 2021;9(3):287–306. <https://doi.org/10.1002/ueg.2.12060>.
- Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, Hasler WL, Abell TL, Unalp-Arida A et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):567–576.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.003>.
- Sarosiek I, Selover KH, Katz LA, Semler JR, Wilding GE, Lackner JM et al. The assessment of regional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):313–322. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04162.x>.
- Huang IH, Schol J, Khatun R, Carbone F, Van den Houte K, Colomier E et al. Worldwide prevalence and burden of gastroparesis-like symptoms as defined by the United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(8):888–897. <https://doi.org/10.1002/ueg.2.12289>.
- Ye Y, Yin Y, Huh SY, Almansa C, Bennett D, Camilleri M. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology.* 2022;162(1):109–121.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.064>.
- Ye Y, Jiang B, Manne S, Moses PL, Almansa C, Bennett D et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut.* 2021;70(4):644–653. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321277>.
- Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(12):359–361. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a2>.
- Ishihara Y, Nishiguchi S, Branch J, Tanaka E. Suspected Gastroparesis With Concurrent Gastroesophageal Reflux Disease Induced by Low-Dose Liraglutide. *Cureus.* 2022;14(7):e26916. <https://doi.org/10.7759/cureus.26916>.
- Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2333–2348. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2333>.
- Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(3):318–324. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x>.
- Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, Irizarry M, Dukes G, Williamson R, Deane AM, Heyland DK. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(4):441–448. <https://doi.org/10.1177/0148607114526450>.
- Parkman HP, Yamada G, Van Natta ML, Yates K, Hasler WL, Sarosiek I et al. Ethnic, Racial, and Sex Differences in Etiology, Symptoms, Treatment, and Symptom Outcomes of Patients With Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1489–1499.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.050>.
- Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF Diabetes Atlas. 10th ed.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>.
- Liu N, Abell T. Gastroparesis Updates on Pathogenesis and Management. *Gut Liver.* 2017;11(5):579–589. <https://doi.org/10.5009/gnl16336>.
- Lee J, Park HL, Park SY, Lim CH, Kim MH, Lee JM et al. Gastroparesis might not be uncommon in patients with diabetes mellitus in a real-world clinical setting: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03106-6>.
- Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1197–1220. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001874>.
- Yekutieli N, Chodick G, Knop J, Cavlar T, Tsukinovsky S, Toren G, Kariv R. The epidemiology and burden of gastroparesis: Real-world data from a large healthcare provider in Israel. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(4):e14522. <https://doi.org/10.1111/nmo.14522>.
- Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2022;14(15):3086. <https://doi.org/10.3390/nu14153086>.
- Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):611–624. <https://doi.org/10.1111/nmo.12330>.
- Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20 S1:54–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x>.
- Chiklamanahalli LL, Pasricha PJ, Farrugia G, Grover M. Gastric Biopsies in Gastroparesis: Insights into Gastric Neuromuscular Disorders to Aid Treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):557–570. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.04.009>.
- Oh JH, Pasricha PJ. Recent advances in the pathophysiology and treatment of gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):18–24. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.18>.
- Orihata M, Sarna SK. Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;271(2):660–670. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525940/>.
- Wei L, Singh R, Ha SE, Martin AM, Jones LA, Jin B et al. Serotonin Deficiency Is Associated With Delayed Gastric Emptying. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2451–2466.e19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.060>.
- Oshima T, Siah KTH, Kim YS, Patcharatrakul T, Chen CL, Mahadeva S et al. Knowledge, Attitude, and Practice Survey of Gastroparesis in Asia by Asian Neurogastroenterology and Motility Association. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(1):46–54. <https://doi.org/10.5056/jnm.2017>.
- Gonzalez-Izundegui D, Campos A, Calderon G, Ricardo-Silgado ML, Cifuentes L, Decker PA et al. Association of gastric emptying with postprandial appetite and satiety sensations in obesity. *Obesity.* 2021;29(9):1497–1507. <https://doi.org/10.1002/oby.23204>.
- Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J et al. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(12):1902–1914. <https://doi.org/10.1111/nmo.12893>.
- Parkman HP, Wilson LA, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Koch KL et al. Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. *Dig Dis Sci.* 2019;64(8):2242–2255. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05522-9>.
- Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.013>.
- Carbone F, De Buyscher R, Van den Houte K, Schol J, Goelen N, Tack J. Relationship Between Gastric Emptying Rate and Simultaneously Assessed Symptoms in Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e429–e437. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.023>.
- Hasler WL, Parkman HP, Wilson LA, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL et al. Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2357–2367. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.253>.
- Parkman HP, Van Natta M, Yamada G, Grover M, McCallum RW, Sarosiek I et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(2):e13974. <https://doi.org/10.1111/nmo.13974>.
- Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):25–37. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.25>.
- Revicki DA, Speck RM, Lavoie S, Puelles J, Kuo B, Camilleri M et al. The American neurogastroenterology and motility society gastroparesis cardinal symptom index-daily diary (ANMS GCSI-DD): Psychometric evaluation in patients with idiopathic or diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(4):e13553. <https://doi.org/10.1111/nmo.13553>.
- Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Koch KL, Abell TL, Nguyen L et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427–438. <https://doi.org/10.1111/nmo.12091>.
- Jaffe JK, Paladugu S, Gaughan JP, Parkman HP. Characteristics of nausea and its effects on quality of life in diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(4):317–321. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181eeb5e9>.
- Cherian D, Parkman HP. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(3):217–222. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01828.x>.
- Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1492–1502. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.81>.
- Bielefeldt K, Raza N, Zickmund SL. Different faces of gastroparesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(48):6052–6060. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.6052>.
- Lee SO, Barrett AC, Silver PJ, Parkman HP. Health-Related Social Needs in Patients With Gastroparesis: Relationships to Symptom Severity and Quality of Life. *Gastro Hep Adv.* 2023;3(1):48–54. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.09.001>.
- Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing

- of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(2):196–205. <https://doi.org/10.1111/nmo.12709>.
42. Szarka LA, Camilleri M. Evaluation of Patients with Suspected Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(1):39–54. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.08.004>.
 43. Camilleri M, Dilmaghani S, Vosoughi K, Zheng T. A North American perspective on the ESNM consensus statement on gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(8):e14174. <https://doi.org/10.1111/nmo.14174>.
 44. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1456–1462. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02076.x>.
 45. Mandarino FV, Testoni SGG, Barchi A, Azzolini F, Sinagra E, Pepe G et al. Imaging in Gastroparesis: Exploring Innovative Diagnostic Approaches, Symptoms, and Treatment. *Life.* 2023;13(8):1743. <https://doi.org/10.3390/life13081743>.
 46. Bruno G, Lopetuso LR, Ianiro G, Laterza L, Gerardi V, Petito V et al. 13C-octanoic acid breath test to study gastric emptying time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(52):59–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443070/>.
 47. Lee AA, Rao S, Nguyen LA, Moshiree B, Sarosiek I, Schulman MI et al. Validation of Diagnostic and Performance Characteristics of the Wireless Motility Capsule in Patients With Suspected Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1770–1779.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.063>.
 48. Jones MP, Hoffman S, Shah D, Patel K, Ebert CC. The water load test: observations from healthy controls and patients with functional dyspepsia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(6):G896–904. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2002>.
 49. Koch KL, Hasler WL, Van Natta M, Calles-Escandon J, Grover M, Pasricha PJ et al. Satiety testing in diabetic gastroparesis: Effects of insulin pump therapy with continuous glucose monitoring on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(1):e13720. <https://doi.org/10.1111/nmo.13720>.
 50. Gilja OH, Lunding J, Hausken T, Gregersen H. Gastric accommodation assessed by ultrasonography. *World J Gastroenterol.* 2006;12(18):2825–2829. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i18.2825>.
 51. Gharibans AA, Kim S, Kunkel D, Coleman TP. High-Resolution Electrogastragram: A Novel, Noninvasive Method for Determining Gastric Slow-Wave Direction and Speed. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(4):807–815. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2579310>.
 52. Carson DA, O'Grady G, Du P, Gharibans AA, Andrews CN. Body surface mapping of the stomach: New directions for clinically evaluating gastric electrical activity. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(3):e14048. <https://doi.org/10.1111/nmo.14048>.
 53. Breen M, Camilleri M, Burton D, Zinsmeister AR. Performance characteristics of the measurement of gastric volume using single photon emission computed tomography. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(4):308–315. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01660.x>.
 54. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):291–308. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.7>.
 55. Lin D, Wang H, Ou Y, Li L, Zhang Q, Yan J et al. The role of diet in diabetes gastroparesis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2024;15:1379398. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1379398>.
 56. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ et al. *Gastroenterology.* 2011;141(2):486–498. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.045>.
 57. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Pro-motility Agents on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1650–1660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.249>.
 58. Sato H, Grover M. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Spectrum of Gastrointestinal Neuromuscular Disorders or Unique Entities? *Gastro Hep Adv.* 2023;2(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.10.005>.
 59. van der Meer YG, Venhuizen WA, Heyland DK, van Zanten AR. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Crit Care.* 2014;18(5):502. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0502-4>.
 60. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745–767. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x>.
 61. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3649–3658. <https://doi.org/10.1111/bcp.14737>.
 62. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2036–2045. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x>.
 63. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012;61(6):821–828. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301454>.
 64. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e00438–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00438-18>.
 65. Nguyen NQ, Grgurinovich N, Bryant LK, Burgstad CM, Chapman MJ, Holloway RH et al. Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance. *Crit Care Med.* 2011;39(4):868–871. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d57b>.
 66. Testoni PA, Bagnolo F, Fanti L, Passaretti S, Tittobello A. Long-term oral cisapride improves interdigestive antroduodenal motility in dyspeptic patients. *Gut.* 1990;31(3):286–290. <https://doi.org/10.1136/gut.31.3.286>.
 67. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA.* 2000;284(23):3036–3039. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3036>.
 68. Carbone F, Van den Houde K, Clevers E, Andrews CN, Papanthanasopoulos A, Holvoet L et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–1274. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000304>.
 69. Tack J, Rotondo A, Meulemans A, Thielemans L, Cools M. Randomized clinical trial: a controlled pilot trial of the 5-HT₄ receptor agonist revexepride in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):487–497. <https://doi.org/10.1111/nmo.12736>.
 70. Kuo B, Barnes CN, Nguyen DD, Shaywitz D, Grimaldi M, Renzulli C et al. Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(10):1090–1097. <https://doi.org/10.1111/apt.16344>.
 71. Chedid V, Brandler J, Arndt K, Vijayvargiya P, Wang XJ, Burton D et al. Randomised study: effects of the 5-HT₄ receptor agonist felcisetrag vs placebo on gut transit in patients with gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(9):1010–1020. <https://doi.org/10.1111/apt.16304>.
 72. Hong SW, Chun J, Kim J, Lee J, Lee HJ, Chung H et al. Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2020;14(5):589–600. <https://doi.org/10.5009/gnl19103>.
 73. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1240–1250.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.035>.
 74. Janssen P, Vos R, Van Oudenhove L, Tack J. Influence of the 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron on gastric sensorimotor function and nutrient tolerance in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(5):444–449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01655.x>.
 75. Midani D, Parkman HP. Granisetron Transdermal System for Treatment of Symptoms of Gastroparesis: A Prescription Registry Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):650–655. <https://doi.org/10.5056/jnm15203>.
 76. Simmons K, Parkman HP. Granisetron transdermal system improves refractory nausea and vomiting in gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1231–1234. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3097-3>.
 77. Midani D, Parkman HP. Granisetron Transdermal System for Treatment of Symptoms of Gastroparesis: A Prescription Registry Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):650–655. <https://doi.org/10.5056/jnm15203>.
 78. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D₂ receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379–390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x>.
 79. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care.* 1997;20(1):55–58. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.1.55>.
 80. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(5):561–569. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x>.
 81. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1239–1245. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.036>.

82. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18–37. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.373>.
83. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, McCallum RW, Abell TL, Koch KL et al. Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders. *Gastroenterology*. 2018;154(1):65–76.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.033>.
84. Carlin JL, Lieberman VR, Dahal A, Keefe MS, Xiao C, Birznies G et al. Efficacy and Safety of Tradipitant in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(1):76–87.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.029>.
85. Cangemi DJ, Lacy BE. Gastroparesis: Myths, Misconceptions, and Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:65–78. <https://doi.org/10.2147/CEG.S362879>.
86. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(5):456–463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01058.x>.
87. Katagiri F, Shiga T, Inoue S, Sato Y, Itoh H, Takeyama M. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects. *Pharmacology*. 2006;77(3):115–121. <https://doi.org/10.1159/000093485>.
88. Basque J, Kikuchi Y, Ohtsubo T, Sarashina G, Nakamura H. Efficacy of Itopride Hydrochloride on Gastric Emptying in Patients with Diabetic Gastroparesis. *AG*. 2019;100(1):S325. <https://doi.org/10.14309/0000434-200509001-00885>.
89. Elmokadem EM, El Borolossy RM, Bassiouny AM, Hanna MG, Darweesh EAG, Sabri NA. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01712-w>.
90. Ramzan A, Memon GF, Shaikh AA, Khoso MM, Meher T, Ghafoor A et al. Efficacy and safety of itopride SR for upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: real-world evidence from Pakistan. *Drugs Context*. 2023;12:2023-6-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2023-6-4>.
91. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
92. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(5):456–463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01058.x>.
93. Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc*. 2008;106(12):814–815. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370958/>.
94. Sawant P, Das HS, Desai N, Kalokhe S, Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:626–628. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847356/>.
95. Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc*. 2004;102(12):735–737, 760. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871365/>.
96. Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Indian Med Assoc*. 2003;101(6):387–388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579989/>.
97. Rai RR, Chouhal CC, Agarwal M, Khaliq AM, Farishta FJ, Harwani YP, Kumar SY. A Prospective Multicentric Postmarketing Observational Study to Characterize the Patient Population with Reduced Gastrointestinal Motility among Indian Diabetic Patients Receiving Itopride: The Progress Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(3):148–153. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_351_18.
98. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57(6):740–746. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.132449>.
99. Iwanaga Y, Kimura T, Miyashita N, Morikawa K, Nagata O, Itoh Z, Kondo Y. Characterization of acetylcholinesterase-inhibition by itopride. *Jpn J Pharmacol*. 1994;66(3):317–322. <https://doi.org/10.1254/jjp.66.317>.
100. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):421–428. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00878-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00878-3).
101. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F et al. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(3):506–514.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.018>.
102. Cangemi DJ, Lacy BE. Gastroparesis: Myths, Misconceptions, and Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:65–78. <https://doi.org/10.2147/CEG.S362879>.
103. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251–1258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x>.
104. FriedenberG FK, Palit A, Parkman HP, Hanton A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):416–423. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01676.x>.
105. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):764–768. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.019>.
106. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(8):e14237. <https://doi.org/10.1111/nmo.14237>.
107. Sato H, Grover M. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Spectrum of Gastrointestinal Neuromuscular Disorders or Unique Entities? *Gastro Hep Adv*. 2023;2(3):438–448. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.10.005>.
108. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68(12):2238–2250. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318712>.
109. Huang J. Analysis of the Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Diabetic Gastroparesis. *Chin Med J*. 2017;130(22):2680–2685. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.218012>.
110. Salicru M, Juarez D, Genta RM. Low prevalence of H. pylori infection in patients with gastroparesis. *Dig Liver Dis*. 2013;45(11):905–908. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.05.001>.
111. Лапина ТЛ, Ивашкин ВТ. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):81–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>.
- Лапина ТЛ, Ивашкин ВТ. Ребамипид during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):81–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>.
112. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(S1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
113. Park S, Park SY, Kim YJ, Hong SM, Chon S, Oh S et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):240–247. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.3.240>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Плотникова

Концепция и дизайн исследования – Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих

Написание текста – Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих

Сбор и обработка материала – Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих

Обзор литературы – Е.Ю. Плотникова

Анализ материала – Е.Ю. Плотникова

Редактирование – Е.Ю. Плотникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Ю. Плотникова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina Yu. Plotnikova**

Study concept and design – **Ekaterina Yu. Plotnikova, Andrey S. Sukhikh**

Text development – **Ekaterina Yu. Plotnikova, Andrey S. Sukhikh**

Collection and processing of material – **Plotnikova Ekaterina, Andrey S. Sukhikh**

Literature review – **Ekaterina Yu. Plotnikova**

Material analysis – **Ekaterina Yu. Plotnikova**

Editing – **Ekaterina Yu. Plotnikova**

Approval of the final version of the article – **Ekaterina Yu. Plotnikova**

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры постдипломной подготовки врачей и высшего сестринского образования, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Сухих Андрей Сергеевич, к.м.н., заведующий лабораторией физико-химических исследований фармакологически активных и природных соединений, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; suhih_as@list.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Postgraduate Training of Doctors and Higher Nursing Education, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Andrey S. Sukhikh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Physical and Chemical Research of Pharmacologically Active and Natural Compounds, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; suhih_as@list.ru