

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОПОСТАВИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА В КОМБИНАЦИИ С ДОМПЕРИДОНОМ, В СРАВНЕНИИ С ОМЕПРАЗОЛОМ.

Мараховский К.Ю.², Василевская С.А.¹, Карасева Г.А.¹, Уласевич Д.Н.¹, Мараховский Ю.Х.¹, 1 - Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 2 – Государственное учреждение здравоохранения «Республиканский научно – практический центр «Мать и дитя»

Резюме.

Полученные результаты рандомизированного, сопоставительного, параллельного, с отслеживанием эффектов клинического исследования показывают следующее:

- лекарственное средство Омез-DSR можно охарактеризовать как рациональное для лечения ГЭРБ по композиции действующих веществ, что определяется наличием у пациентов с ГЭРБ частым ощущением тошноты (более 80% лиц), при этом тошнота 2-3 дня в неделю и более отмечена более чем в 60% случаев;
- лекарственное средство Омез-DSR является более эффективным по сравнению с омепразолом при 8-ми недельном лечении: NNT по полному купированию симптомов рефлюкса = 2,5, по разрешению эзофагита - NNT= 3,7;
- лекарственное средство Омез-DSR хорошо переносится (очень хорошая и хорошая переносимость в 100%) и безопасное (частота неблагоприятных реакций легкой степени составляет 6,7% (ДИ95% = 0,8 – 22,1). Неблагоприятных сердечно – сосудистых реакций не зарегистрировано.

Resume.

The results obtained from randomization, comparative, parallel, following up of clinical studies show the following:

- medication with Omez-DSR can be described as a rational for GERD treatment by the active substances, as in patients with GERD determined frequent nausea sensation (over 80% of individuals), and nausea 2-3 days per week or more, is awarded more than 60 % of cases;
- Omez-DSR is more effective than omeprazole alone, at 8 weeks treatment: NNT for reflux symptoms complete relief = 2.5, esophagitis resolution - NNT = 3,7;
- Omez-DSR is well tolerated (very good and good tolerability in 100%) and safe (the frequency of adverse reactions is mild - 6.7% (95% CI = 0.8 - 22.1). The cardio - vascular adverse events not registered.

Патофизиология гастро – эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) мультифакториальна и сопровождается сложными взаимоотношениями расстройств моторики эзофагогастродуоденальной зоны, но с обязательным агрессивным воздействием рефлюксанта (содержимого в пищеводе появившегося как результат рефлюкса) и степенью его агрессивности, способностью пищевода к клиренсу (самоочищению) степенью резистентности слизистой пищевода к рефлюксанту, вкладом расстройств нижнего пищеводного сфинктера.

По определению Монреальского консенсуса (2006 г.), ГЭРБ - это состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого обуславливает причиняющие беспокойство симптомы и/или осложнения (рефлюкс-эзофагит, кровотечение, стриктуры, эзофагит Барретта, аденокарциному. [1].

При этом у большинства пациентов именно изжога и является тем «причиняющим беспокойство симптомом», который заставляет принимать какие-либо меры самостоятельно или обращаться за медицинской помощью.

ГЭРБ является одним из наиболее частых заболеваний органов пищеварения. Ее распространенность достигает 13-29% в США, 17% - в Швеции, 10% - в Великобритании и Испании [2] .

Проявления ГЭРБ оказывают существенное влияние на психологическое самочувствие пациентов и уменьшают психологические показатели качества жизни. Опубликована серия работ в которых показано, что ГЭРБ оказывает существенное негативное воздействие на психологические показатели качества жизни, более негативные чем артериальная гипертензия и стенокардия. Так на основании анализа унифицированного индекса психологического благополучия (Psychological General Well Being (PGWB)) было показано, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с эзофагитом индекс значительно ниже, чем в общей сравниваемой популяции, и этот индекс у данной группы пациентов ниже по сравнению с группой пациентов со стенокардией. Аналогичные данные опубликованы по влиянию ГЭРБ без эзофагита на показатели качества жизни. Учитывая существенное воздействие проявлений ГЭРБ на психологические показатели качества жизни, можно утверждать, что точный своевременный диагноз и эффективной лечение являются существенным императивным социальным фактором для врачей всех специальностей по овладению и адекватному использованию диагностических приемов данного заболевания.

Тактика медикаментозного лечения ГЭРБ основана на рекомендациях по применению, прежде всего, ингибиторов протонной помпы (ИПП), как лекарственных средств, которые доказано превосходят другие варианты медикаментозного лечения [3].

В ряде публикаций показано, что все ИПП имеют сопоставимые показатели по эффективности при ГЭРБ [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Начиная с 2005г стали обсуждать рефрактерность ГЭРБ к ИПП. Рефрактерными считаются пациенты с ГЭРБ, у которых нет достаточной эффективности при лечении в течение 4-8 недель, доля таких пациентов колеблется от 20% до 40%. В числе причин рефрактерности обсуждаются следующие: неправильная верификация ГЭРБ (имеется функциональная диспепсия и т.д.), неадекватная доза ИПП и/или быстрый метаболизм ИПП, эозинофильный эзофагит, и тд. [11, 12].

Частичный (неполный - partial symptom-response) ответ симптоматики при применении ИПП был оценен у 2645 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ и у 3151 с эрозивной [13]. Результаты показали, что частичный ответ на ИПП отмечается в 20% случаев с неэрозивной формой ГЭРБ, и у 14% при эрозивной.

Омепразол классический ингибитор протонного насоса, снижает кислотопродукцию за счет торможения активности H^+/K^+ATP Фазы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты. Из всех ИПП наибольшее число публикаций имеется именно по омепразолу. По результатам поиска по базе данных PubMed, на 25.12.2012, за 10 лет опубликовано 896 клинических исследований по омепразолу, 209 обзоров, из которых 55 систематизированных и 22 мета-аналитических исследований. За пять лет – 524 клинических исследований, 24 систематизированных обзоров и 9 –мета-аналитических исследований. Как следует из этих публикаций, сопоставление омепразол 20мг/плацебо показывает $NNT = 4$, омепразол 40мг/плацебо дает те же значения $NNT = 4$ [14].

Японские авторы опубликовали в 2012г результаты исследование J-FOCUS, в котором проведено сопоставление эффективности лечения симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ омепразолом, фамотидином и мезапидом (прокинетики). Результаты этого рандомизированного контролируемого исследования в 162 центрах показали, что через 4 недели полное исчезновение изжоги отмечено в 28% , 10% и 6% в группах с омепразолом, фамотидином и мезапидом соответственно, частичное улучшение в этих группах было отмечено в 68%, 46% и 48%. Более того, авторы по симптомам выделили

группу с ГЭРБ, и провели анализ эффективности в этой группе: омепразол был эффективен в 78%, фамотидин в 22%, мезаприд в 46% [15].

Наличие в патогенезе ГЭРБ изменений в координации моторики кардио – здофагеальной зоны желудка и частое присутствие тошноты при ГЭРБ, диктует необходимость включения в схемы ее терапии и препаратов из группы прокинетиков (гастрокинетиков). Среди прокинетиков наиболее часто используются домперидон (ДП).

Опубликованы результаты по эффективности лечения ГЭРБ ДП: всего 38 исследований, с общим числом пациентов – 467, средняя эффективность ДП по симптомам составила 86%, плацебо – 55%, по ликвидации эзофагита 65% на ДП и 60% на плацебо.

В 2000 году было опубликовано масштабное исследование по прокинетикам, в котором было указано, что общее число детей в Канаде и Великобритании, получивших лечение прокинетиками, составило более 50 тысяч, при этом была показана большая эффективность ДП (65-85%) по сравнению с метоклопромидом при ГЭРБ [16] .

В период 1995-2005гг по ДП было опубликовано 1239 клинических исследований, из которых мета-аналитических -14. Анализ публикаций показывает наличие противоречивых результатов по оценке эффективности домперидона при ГЭРБ. В публикации 2003г как раз и указывается на противоречивость результатов эффективности домперидона [17].

В соответствии с базой данных clinicaltrials.gov, имеется 30 зарегистрированных клинических исследований по домперидону на 5.02.2013, из них 3 напрямую касающихся ГЭРБ.

Одно из первых, мощных по выборке, клинических исследований по эффективности сочетанного приема ИПП с прокинетиком при ГЭРБ опубликовано в 2008г. Результаты этого исследования позволили авторам сделать вывод о большей эффективности при ГЭРБ сочетанного приема ИПП с прокинетиком: эффективность составила 88%. [18]..

Фармацевтические компании стали производить лекарственную форму с омепразолом в комбинации с домперидоном. Такое лекарственное средство зарегистрировано в Беларуси, это Оmez-DSR (Omez-ДСР).

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения клинического исследования по сопоставительной оценке эффективности омепразола в комбинации с домперидоном (Omez-DSR), в сравнении с омепразолом (препарат Оmez).

Материал и методы.

В соответствии утвержденной ГКНТ инициативной НИР кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, «Разработка вариантов рациональной фармакотерапии основных социально и демографически значимых заболеваний органов пищеварения» (госрегистрация: № 20130896 от 11.06.2013), этап 1 «Провести клиническое исследование по сопоставительной оценке эффективности омепразола и омепразола в сочетании с прокинетиком, при лечении гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)», было проведено клиническое исследование лекарственного средства Омез-DSR в сравнении с лекарственным средством Омез «Исследование рационального применения омепразола в комбинации с домперидоном при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести».

Исследование проведено по программе (протоколу) утвержденному администрацией БелМАПО и одобренному этическим комитетом (комитетом по этике) БелМАПО протокол №2, от 17 октября 2013г.

Цель исследования

Определить эффективность и переносимость омепразола в сочетании с домперидоном при лечении ГЭРБ для последующей рациональной фармакотерапии ГЭРБ.

Дизайн исследования

Первичные и вторичные конечные точки

Первичная конечная точка:

- уменьшение частоты и выраженности изжоги через 8 недель лечения при лечении лекарственным средством Омез-DSR, в сравнении с лекарственным средством ОМЕЗ.

Вторичные конечные точки:

- уменьшение выраженности изжоги, оцененной по визуально-аналоговой шкале, через 8 недель лечения;
- частота эпизодов изжоги через 4 и 8 недели лечения;
- доля пациентов с полным купированием изжоги на 4 и 8 недель лечения;
- число дней без изжоги через 4 недели лечения;
- доля пациентов с разрешением эзофагита через 8 недель лечения среди лиц, имевших эзофагит на момент включения в исследование.

Конечные точки безопасности:

- частота побочных явлений в группе пациентов, получивших после рандомизации как минимум одну дозу лекарственного средства;
- частота серьезных побочных явлений;
- частота тяжелых побочных явлений;
- частота побочных явлений, определенно связанных с приемом испытываемого лекарственного средства.

Стадии исследования:

1. Скрининг – предварительный отбор пациентов в соответствии с клиническими критериями; подписание информированного согласия; назначение и проведение скрининговых процедур; принятие решения о включении/невключении пациента в исследование по результатам скрининговых процедур в соответствии с критериями включения/невключения.
2. Рандомизация – распределение пациентов, включенных в исследование, по двум группам: Группа 1 – лечение исследуемым ЛС Омез-DSR, группа 2 – лечение ЛС сравнения Омез» случайным образом.
3. Лечение – Пациенты согласно рандомизационному номеру получают либо лекарственное средство «Омез-DSR», либо «Омез» в назначенном режиме. Лечение проводилось амбулаторно; с установленной периодичностью пациенты посещали исследовательскую базу.
4. После окончания лечения пациенты возвращались к своему обычному режиму жизни, однако за ними продолжается наблюдение с целью оценки эффективности проведенной терапии и регистрации побочных явлений.

По дизайну исследование является рандомизированным, открытым, сопоставительным, параллельным, с отслеживанием эффектов. Схема исследования представлена на рисунке 1

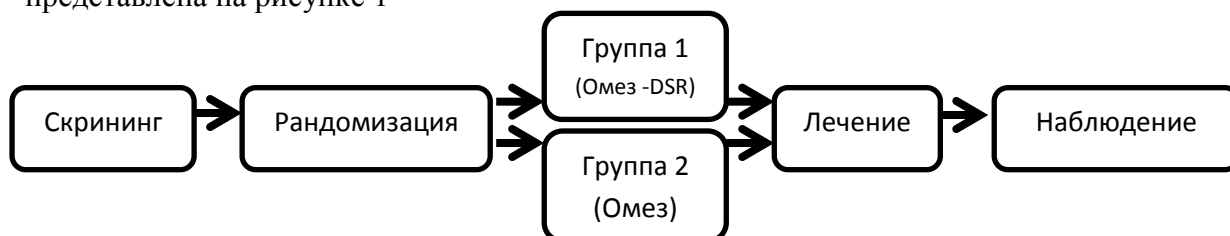


Рисунок 1 - Схема исследования.

Выбор и исключение испытуемых

Выбор испытуемых проводился исключительно на добровольной основе

Критерии включения испытуемых

- 1) желание участвовать в исследовании и способность подписать информированное согласие;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, проявляющаяся изжогой с частотой не менее 2 раз в неделю, предшествующую 0-му визиту;
- 3) использование на период исследования надежных методов контрацепции для женщин фертильного возраста;
- 4) наличие результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), проведенного в последние 6 месяцев перед включением в исследование.

Критерии невключения

- 1) отказ от проведения эндоскопического исследования;
- 2) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с тяжелым эзофагитом (степень С или D по Лос-Анджелеской классификации);
- 3) пищевод Барретта;
- 4) беременность или лактация;
- 5) прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аспирина, бисфосфонатов, нитратов, антагонистов кальция, ингибиторов протонного насоса или H₂-блокаторов, прокинетиков, клопидогреля;
- 6) участие в ином клиническом испытании;
- 7) анамнез аллергической реакции или непереносимости компонентов лекарственных средств;
- 8) стриктура пищевода;
- 9) гастрэктомия или резекция желудка;
- 10) злокачественные новообразования любой локализации в настоящее время;
- 11) злоупотребление алкоголем;
- 12) тяжелая сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность;

13) печеночная недостаточность;

14) почечная недостаточность.

Критерии исключения

1) мнение исследователя о необходимости исключения пациента в интересах самого пациента;

2) ошибочное включение в испытание;

3) решение исследователя исключить пациента вследствие серьезного отклонения от программы испытания;

3) серьезные побочные эффекты (СПЯ), в том числе смерть (с указанием даты смерти);

4) побочные явления (ПЯ), требующие наблюдения и медикаментозного лечения;

5) острые заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, требуют исключения пациента из испытания;

6) прием во время испытания НПВС, аспирина, бисфосфонатов, нитратов, антагонистов кальция, ингибиторов протонного насоса или H₂-блокаторов, прокинетики, антацидов (кроме исследуемого ЛС или ЛС сравнения) или необходимость назначения такого лечения;

7) положительный тест на беременность (для женщин);

8) неявка пациента на визит;

9) отказ пациента от продолжения участия в исследовании;

10) непереносимость исследуемого ЛС или ЛС сравнения;

11) острое состояние, при котором имеется потребность в хирургическом вмешательстве

Комментарий к эндоскопическому обследованию.

Осмотр пищевода осуществлялся видео-гастроскопом высокого разрешения, диаметром 9 мм, с поддержкой формата видеосигнала HD с возможностью освещения слизистой узкополновым светом. Каждое исследование сопровождается виде-записью в формате avi.

Градации характеристика рефлюкс эзофагита проводится в соответствии с классификацией эзофагита[19] :

Степень А: Одна или несколько зон изменений слизистой(в том числе гиперемии) располагающихся изолированно по складкам, не носящих сливного характера, каждая на длинее 5 мм

Степень В: Как минимум одна зон изменений(повреждений) слизистой более чем 5 мм в длину , располагающихся изолированно по складкам, без признаков слияния

Степень С: Одно или несколько зон повреждений слизистой(в том числе гиперемии) более 5 мм в длину, повреждения распространяются между складками, занимая менее 75% окружности.

Степень D: Повреждения слизистой оболочки занимают более 75% окружности пищевода.

Осложнения: язва, кровотечение, перфорация, стриктура, пищевод Баретта, аденокарцинома.

При этом, наличие осложнений является критерием исключения пациента из исследования

Проводилась оценка распространения цилиндрической метаплазии слизистой пищевода в соответствии с пражскими критериями: Измеряется расстояния от места гастроэзофагеального перехода до нижней границы плоского и цилиндрического эпителия(С) и расстояние до верхней границы плоского и цилиндрического эпителия(М) [20].

При этом, $C > 2$ см являлись критерием исключения пациента из исследования, как и подозрение на эзофагит не связанный с ГЭРБ (например – эозинофильный эзофагит).

Проводилась оценка микроархитектоники слизистой абдоминального отдела пищевода (зоны располагающейся под границей перехода плоского эпителия в цилиндрический) в соответствии с критериями классификацией Toyoda(2004) [21] :

Тип 1 Нормальный паттерн

Тип 2 Щелевидно ретикулярный

Тип 3 Извилисто ворсинчатый паттерн

При этом, визуальное определения характера паттерна как тип 3 является критерием исключения пациента из исследования

Проводилась оценка наличия и степени недостаточности нижнего пищеводного сфинктера в соответствии с приведенной ниже классификацией(проводится на инверсии из просвета желудка) [22]:

степень 1 - четко видимая циркулярная складка ткани, расположенная по большой кривизне плотно облегающая эндоскоп,

степень 2 - складка присутствует, но возникают периоды быстрого открытия и закрытия отверстия НПС,

степень 3 - складка отсутствует, а эндоскоп не облегается слизистой,

степень 4 - складка отсутствует просвет пищевода зияет, плоский эпителий четко визуализируется выше.

Лечение испытуемых представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика лечения для испытуемых каждой группы

Группа	Название ЛС	Разовая доза	Схема введения	Путь введения	Длительность лечения	Длительность наблюдения
Группа 1 Омез-DSR	Омез-DSR	2 капсулы	1 раз/сут: утром За 30 мин до завтрака,	Внутрь	56 дней +/-3 дня	56 дней +/-3 дня
Группа 2 Омез	Омез	2 капсулы	1 раз/сут: за 30 мин до завтрака	Внутрь	56 дней +/-3 дня	56 дней +/-3 дня

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с учетом рекомендаций, указанных в приложении 13, таблица 2, Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №237 от 14.03.2011 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 610 от 23.06.2009.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica-6 версия 6.1, серия 1203d, WinPepi(2004г), программы NCSS 2004 R., с

использованием методов описательной статистики, дисперсионного анализа на персональном компьютере.

Все данные клинического исследования проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого применяли количественный тест Шапиро–Уилка(Shapiro-Wilk W), строили квантильные графики, сопоставляли гистограмму распределения изучаемого показателя с теоретической кривой нормального распределения при оцененных значениях среднего и стандартного отклонения. При значении теста, существенно превышающему принятый за критический уровень значимости $p = 0,05$, а также при отсутствии существенных отклонений от прямой на квантильных графиках, считали, что нет оснований отвергать предположение о соответствии изучаемого параметра Гауссовому распределению. При значениях теста, близких к критическому значению, решение о соответствии распределения нормальному принимали на основании вида квантильных графиков. Дополнительно нормальность распределения оценивалась по семи критериям: Shapiro-Wilk W, Anderson-Darling, Martinez-Iglewicz, Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino Skewness, D'Agostino Kurtosis, D'Agostino Omnibus. Окончательное решение о нормальности распределения принималось с учетом всех критериев, но при разных вариантах значений преимущество отдавалось двум критериям – Шапиро-Уилка(Shapiro-Wilk W) и Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov).

При значительных отклонениях распределения от Гауссового, делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, двойное логарифмирование, вычисление обратных значений. Распределение полученных значений изучалось и на основании этого принималось решение об использовании в дальнейшем параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его преобразования) распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае данные представлялись в виде медианы и квартилей.

Для описательной статистики учитывались: N наблюдений, среднее, доверительный интервал (ДИ -95,0% - +95,0%), геометрическая средняя, медиана, сумма, квартили(нижняя и верхняя), процентиля, дисперсия, стандартное отклонение, стандартная ошибка.

При сравнении в одной группе результатов до и после приема лекарственного средства использовались следующие критерии: Вилкоксона (критерий знаков) и Мак-Нимана и др.

Данные о распределении качественных параметров (градация в оценке), а также сгруппированных количественных данных (возрастная группа) представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра (если количество наблюдений было достаточно большим) и/или в виде абсолютного количества наблюдений.

Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двухсторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде k таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля.

При сравнении частотных распределений в группах использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность.

При сравнении количественных показателей, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, в 3-х группах и более использовался дисперсионный анализ. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в группах использовался 2-х сторонний тест Уилкоксона–Манна–Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений.

При решении вопроса о принятии нулевой гипотезы в качестве критического уровня значимости (2-х сторонних тестов) использовалось значение: p тренда = 0,05(2,5%) .

При уровне значимости нулевой гипотезы p тренд < 0,05 различия считались статистически значимыми. При p тренде > 0,05 предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы о равенстве анализируемых значение между группами.

Результаты.

Характеристика рандомизированной группы.

В соответствии с программой (протоколом) исследования в данном клиническом испытании набрано 60 добровольцев (волонтеров). Для набора данного числа наблюдений потребовался скрининг 181 пациента.

Суммарные данные результатов скрининга, и причины невключения в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Причины не включения в исследования

Эзофагит С и D по Л-А.	ГПОД	Язвы и прочие	Подозрение на особые формы эзофагитов, включая эозинофильный	Пищевод Барретта	Другие заболевания	Прием лекарств	Не явились на визит рандомизации	Всего
23	33	10	20	8	10	10	7	121

Общая характеристика группы скрининга представлена ниже.

Доля лиц мужского пола составила 49,2% (ДИ95% (Exact 95% C.I. (Fisher's) = 41,7 – 56,7). Доля лиц с эзофагитом А составила 41,4% (ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 34,2 - 49,0). Доля лиц с эзофагитом В составила 35,4% (ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 28,4 - 42,8). Доля лиц с эзофагитом С составила 12,7% (ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 8,2 - 18,5). Без эзофагита 10,5% (ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 6,4 -15,9). Доля лиц с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГП) составила 18,2%(ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 12,9 - 24,6). Доля лиц с эзофагитом Барретта составила 4,4% (ДИ95% Exact 95% C.I. (Fisher's) = 1,9 - 8,5).

Всего было рандомизировано 60 пациентов с ГЭРБ.

В таблице 3 представлены результаты статистического анализа возраста и индекса массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин в общей группе и другие общие показатели. В этой таблице: 0 – женщины, 1 – мужчины.

Таблица 3 – Значения возраста и ИМТ у мужчин и женщин

Итоговая таблица средних N=60 (Нет пропусков в зависим. ерем.)							
	Пол	Возраст	Возраст	Возраст	ИМТ	ИМТ	ИМТ
		Среднее	N	Ст.откл.	Среднее	N	Ст.откл.
	0	50,33	33	10,99	27,08	33	4,52
	1	41,33	27	11,16	26,95	27	4,52
	Всего	46,28	60	11,87	27,02	60	4,48

Примечание – 0 – женщины, 1 - мужчины

Общая характеристика рандомизированной группы по медианной статистике: Ме (25-75 квартили) выглядит следующим образом. Возраст пациентов - 46,5(36,0 - 57,5), ИМТ - 27,0 (23,8 - 30,0), длительность заболевания(годы) - 2,0 (1,0 - 3,0), диагностическая шкала ГЭРБ - 8,0 (7,0 – 9,0).

Характеристика групп Омез-DSR и Омез.

В группе Омез-DSR доля мужчин составляет 36,7% (ДИ95%, Exact 95% C.I. (Fisher's) = 19,9 - 56,1). В группе Омез доля мужчин составила 53,3% (ДИ95%, Exact 95% C.I. (Fisher's) = 34,3 - 71,7), разность не достоверна. Группа Омез-DSR имела достоверно более высокие значения ИМТ (28,2 против 25,9) и большие значения возраста 47,1 против 45,7, однако разность не достоверна.

Сопоставление по анамнестическим данным показало отсутствие статистической разности в частоте возникновения рефлюксных симптомов, выраженности таких симптомов, факторам их провокации. Достоверные отличия обнаружены по прогрессированию изжоги: в группе Омез-DSR большая часть пациентов отметила наличие прогрессирования изжоги- 73,3% против 46,7% в группе Омез.

Отмечается гомогенность групп по основным данным анамнеза болезни (ГЭРБ), однако имеется гетерогенность по прогрессированию изжоги, при этом группа Омез-DSR, по данному показателю, имеет хуже динамику изжоги (прогрессирование) по сравнению с группой Омез.

Сопоставительная характеристика, по частотным таблицам и таблицам 2хк, основных жалоб пациентов с ГЭРБ в двух группах показала отсутствие достоверных отличий по: изжоге, кислой регургитация (ощущение заброса желудочного содержимого в рот или глотку), боль в груди, дисфагии, тошноте, рвоте, одинофагии, ситофобии, боли в эпигастральной области, снижении массы тела, хроническом кашеле, одышке, нарушении сна, связанные с вышеперечисленными жалобами.

Таким образом, по основным жалобам группы Омез-DSR и Омез гомогенны (похожи).

Полученные результаты статистического анализа гомогенности (похожести) выделенных групп, по клиническим характеристикам, указывают на их гомогенность и возможность последующего сопоставления без существенных ошибок системного плана.

Статистический анализ гомогенности групп по эндоскопическим данным представлен ниже.

Гомогенность групп по частоте эзофагита: в группе Омез-DSR – 83,3%, в группе Омез – 76,7%, при Хи-квадрат (ст.св.=1) = 0,42 ($p_{\text{тренд}} = 0,52$), поправка Йетса = 0,10 ($p_{\text{тренд}} = 0,75$). Гомогенность групп по степени тяжести эзофагита: Хи-квадрат (ст.св.=1) = 0,64 ($p_{\text{тренд}} = 0,42$), поправка Йетса = 0,22 ($p_{\text{тренд}} = 0,63$).

Полученные результаты указывают на то, что группы гомогенны по категориальным переменным частота эзофагита и степени тяжести эзофагитов.

Оценка эффективности лечения.

Уменьшение выраженности изжоги одинаково часто отмечено в обеих группах, и отмечено у всех (в 100%) пациентов.

В группе Омез-DSR достоверно чаще отмечается полное купирование рефлюксных симптомов через 8 недель лечения: 83,3% (ДИ95% = Exact 95% C.I. (Fisher's) = 65,3 - 94,4) против 43,3%(ДИ95% = Exact 95% C.I. (Fisher's) = 25,5 - 62,6). Отношение шансов (OR) купирования симптомов составляет 6,54(ДИ95%=2,06-21,73), т.е прогностически в 6 раз выше при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном. NNT (number needed to treat), за период лечения 8 недель, для препарата Омез-DSR = 2.5 (95% C.I.: 1.7 to 7.5), т.е. в 2,5 раза лучше по сравнению с препаратом Омез.

Лечении омепразолом в комбинации с домперидоном (Омез-DSR) на протяжении 8 недель сопровождается достоверно более длительным промежутком времени дней без изжоги: 23 дня (ДИ95% = 22-24),против 12 дней(ДИ95%= 10-14) на омепразоле.

Эффективность по эндоскопическим результатам наличия эзофагита после лечения оказалась следующей. Доля пациентов с эзофагитом в группе Омез-DSR меньше, по сравнению с долей эзофагитов в группе Омез. Эффективность лечения омепразолом с домперидоном (Омез-DSR) выше по сравнению с омепразолом: без эзофагита - 92,0% (ДИ95%= Exact 95% C.I. (Fisher's) = 74,0 - 99,0) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез-DSR, против без эзофагита 65,2% ДИ95% = Exact 95% C.I. (Fisher's) = 42,7 - 83,6) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез. Отношение шансов составляет 6,13 (ДИ95% = 0,99-64,57). Значение NNT = 3,7(ДИ95%=2,0-194).

Используя известную градацию критерии оценки NNT (1,0 – идеальный препарат; $1,0 \leq 2,5$ – очень хороший (по эффективности) препарат; $> 2,5 \leq 10$ – хороший (по

эффективности) препарат), Омез-DSR можно ценить следующим образом: по полному купированию симптомов рефлекса (NNT = 2,5) как очень хороший препарат, по ликвидации эзофагита как хороший препарат (NNT= 3,7).

Переносимость и безопасность

Всего было зарегистрировано 5 случаев неблагоприятных реакций (НЯ) у 60 пациентов прошедших курс лечения. Все относятся к НЯ легкой степени: галакторея – 1 случай, ощущение набухания грудных желез – 1 случай, головная боль – 3. Все НЯ не нуждались в дополнительном лечении или прекращение лечения и купировались самостоятельно. Частота НЯ составила 8,3% (ДИ95% = 2,8 – 18,0). НЯ в группе 1 было зарегистрировано 2 случая, что составляет 6,7% (ДИ95% = 0,8 – 22,1), в группе 2 – 3 случая, т.е. 10% (ДИ95% = 2,1-26,5).

Особое внимание было уделено состоянию частоты сердечных сокращений (ЧСС), простому и доступному варианту контроля возможного развития аритмий. До лечения в 97% случаев ЧСС находилась в пределах 65-80, после лечения препаратом Омез-DSR в этих пределах находится 100% случаев. Случаев сердечных аритмий зарегистрировано не было. Систолическое артериальное давление (САД): на нижний размах значений САД 110-115 ммHg до лечения приходилось 10%, после завершения лечения препаратом Омез-DSR - 7%, на значения 140 ммHg и более, приходилось до начала лечения 20%, после – 10%. Диастолическое артериальное давление (ДАД): на нижний размах значений 60-65 ммHg приходится 3% до начала лечения и 3% после окончания лечения препаратом Омез-DSR, на значения ДАД 90 ммHg и более приходилось 13% до лечения и 10%.после лечения препаратом Омез-DSR.

Полученные результаты указывают на то, что лечение препаратом Омез-DSR на протяжении 8 недель не оказывало воздействие на частоту сердечных сокращений и артериальное давление, не было зарегистрировано сердечных аритмий.

В группе Омез-DSR хорошая и очень хорошая переносимость лечения составила 25 и 5 случаев (всего 30, или 100%), в группе Омез - 19 и 10 случаев (всего 29, или 96,7%), достоверного отличия нет. Все добровольцы завершили исследование, исключений добровольцев из исследования не было.

Обсуждение полученных результатов

В данном исследовании установлено, что в группе пациентов с ГЭРБ лечение препаратом Омез-DSR достоверно чаще приводило к полному купированию рефлюксных

симптомов через 8 недель лечения: 83,3% (ДИ95% = 65,3 - 94,4) против 43,3%(ДИ95%= 25,5 - 62,6) при лечении препаратом Омез. Отношение шансов (OR) купирования симптомов составляет 6,54(ДИ95%=2,06-21,73). Полученные результаты соответствуют опубликованным. Результаты по эффективности лечения ГЭРБ домперидоном опубликованы в 38 исследованиях, с общим числом пациентов – 467, средняя эффективность домперидона, по симптомам составила 86%, плацебо – 55%, по ликвидации эзофагита 65% на домперидоне и 60% на плацебо.

В частности, в 2000 году было опубликовано масштабное исследование по прокинетикам, в котором было указано, что общее число детей в Канаде и Великобритании, получивших лечение прокинетиками, составило более 50 тысяч, при этом была показана большая эффективность домперидоном (65-85%) по сравнению с метоклопромидом при ГЭРБ [16].

Клиническая значимость лекарственного средства Омез-DSR заключается в повышении эффективности лечения двух форм заболеваний ГЭРБ и диспепсии, являющихся заболеваниями с высоким уровнем популяционной распространенности (общей заболеваемости), превышающей 10% по эпидемиологическим данным, т.е. при демографически значимых для республики заболеваниях..

Дополнительно, клиническая значимость заключается в возможности лечения форм ГЭРБ резистентных к ингибиторам протонной помпы, доля таких форм составляет от 20% до 40%.

В данном исследовании не было зарегистрировано неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном, в суточной дозе домперидона – 30 мг, на протяжении 8 недель.

Домперидон в качестве противорвотного средства используется с середины 20-го века. В ряде стран отнесен к группе безрецептурных лекарственных средств. В США с 2010г не зарегистрирован в качестве лекарственного средства. Федеральное агентство по препаратам и пищи США (FDA) в ряде своих публикаций отмечало негативное отношение к домперидону. Важно, при этом, обратить внимание на то, что метоклопрамид в США к 2012г вошел в список 100 основных лекарственных средств, не имея доказательств преимущества, как по эффективности, так и по безопасности, по сравнению с домперидоном. Такое сопоставление позволяет возникнуть сомнению в объективности оценки самого домперидона.

Накопление данных по безопасности домперидона к 2013г позволяет многим авторам публикаций по домперидону оценивать его безопасность следующим образом: «Домперидон противорвотный препарат с относительно небольшим количеством побочных эффектов» («Domperidone is an antiemetic drug with relatively few side-effects» van Roeden SE, et all. [23]. Указанные в ссылке авторы из Нидерландов провели систематический поиск литературы по расследованию опасений в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти у домперидона. Авторы обнаружили всего три публикации, из четырех исследований случай-контроль (низкий уровень доказательности), в которых выявлено статистически значимое повышение вероятности внезапной сердечной смерти при использовании домперидона. Зависимость доза-реакция была описана только в одном исследовании. Авторы указывают, что имеет место влиянием нескольких вмешивающихся дополнительных факторов, в сочетании с домперидоном на развитие внезапной сердечной смерти. Авторы пришли к выводу, что существует взаимосвязь между употреблением домперидона и внезапной сердечной смерти в дозах только более 30 мг в сутки. Одним из основных заключений к которым пришли автора является следующее: «При дозе 30 мг в сутки, домперидон может назначаться безопасно» («At a dose of 30 mg per day, domperidone can be prescribed safely»).

В 2013 г было проведено специальное клиническое исследование по оценке безопасности домперидона с акцентом на индукцию нарушений сердечной проводимости [24]. Результаты исследования позволили прийти к следующему заключению: клинически значимого увеличения QTCP не наблюдалось при разовой дозе 10 мг домперидона, как и при дозе в 10 мг четыре раза в день, включая и максимальные дозы по 20 мг четыре раза в сутки.

Тем не менее, 1 марта 2013 года, по обращению бельгийского агентства - Федеральное агентство по лекарственным средствам и медицинской продукции - в Европейский комитет по оценке фармакологического риска (PRAC), началось рассмотрение безопасности домперидона по отношению к риску внезапной сердечной смерти. Рекомендации PRAC были отправлены в координационную группы по взаимному признанию и децентрализованным процедурам у человека (CMDh), которое приняло окончательную позицию. CMDh, орган, представляющий государства-члены Европейского Союза (ЕС), несет ответственность за обеспечение согласованных стандартов безопасности для лекарственных средств, разрешенных с помощью национальных процедур в странах ЕС. Так как рекомендации CMDh были приняты большинством голосов, позиция CMDh теперь будет направлена в Европейскую

комиссию, которая будет рассматривать обязательность предложений CMDh на всей территории ЕС (данные на апрель 2014г).

Суть основных рекомендаций CMDh заключается в следующем (CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. 25/04/2014) :

- домперидон - содержащие препараты должны оставаться доступными, и могут продолжать использоваться в ЕС для воздействия на симптомы тошноты и рвоты, но рекомендуемая доза должна быть снижена до 10 мг три раза в день перорально (суточная = 30мг), для взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более.

Суточная доза домперидона в лекарственном средстве, Омез-DSR, составляет 30мг, по данным биэквивалентным исследованиям эта доза, при медленном освобождении, соответствует дозе 10 мг.

В Канаде (провинция Saskatchewan) было проведено ретроспективное популяционное исследование по оценке риска серьезных неблагоприятных реакций (СНЯ) в виде желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти на популяции выбора в виде 1608 случаев таких реакций и 6428 контрольных случаев [25]. Авторы представили данные, которые показывают минимальную степень риска СНЯ у домперидона по отношению к лечению без домперидона, со стремлением этого риска к нулевому значению, при использовании многофакторной логистической модели (объективной и доказательной модели риска), что доказывает в большей степени влияние неизвестных факторов, а не домперидона, на риск внезапной сердечной смерти и желудочковые аритмии.

На основании опубликованных данных [26] можно представить шансы рисков (Odds ratio, OR) серьезных неблагоприятных сердечных реакций у некоторых лекарств по отношению к домперидону (Domperidone - OR = 1.6 (95% C.I.= 1.4 - 1.8): Metoclopramide - 2.6 (2.2 - 3.1) Phenoxyethylpenicillin - 2.6 (2.3 - 2.9) Ceftriaxone -5.2 (2.1 - 13.1) Erythromycin 2.6 (1.9 - 3.40). Эти данные показывают, что риск серьезных сердечных реакций у метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона в 3 раза выше.

В сборнике тезисов Американской гастроэнтерологической недели за 2014г, представлены тезисы исследования профиля безопасности домперидона в отношении сердечно – сосудистых неблагоприятных реакций [27]. Авторы представили следующее заключение: «Our data from a large clinical experience of treating patients by one physician indicate that DOM, a non-FDA approved prokinetic/antiemetic agent, has a low risk of

cardiovascular adverse events while exhibiting good clinical efficacy», т.е указывают на низкий риск у домперидона в отношении неблагоприятных сердечно – сосудистых реакций, в сочетании с хорошей клинической эффективностью.

Таким образом, на основании всего изложенного, при использовании препарата Омез-DSR степень риска может быть определена как минимальная и не превышает степень риска при проведении лечения по утвержденным МЗ РБ протоколам для гастро - эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и диспепсии, в частности при использовании метоклопрамида. Отрицательные последствия лечения препаратом Омез-DSR не превышают опасность самих заболеваний.

Заключение

Проведено пострегистрационное, проспективное, рандомизированное исследование с отслеживанием, рационального применения омепразола в комбинации с домперидоном при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни легкой и средней степени тяжести. Исследование зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований (clinicaltrial.gov)- NCT02140073.

Для обеспечения рандомизации проведен скрининг 181 случая с проявлениями ГЭРБ. Рандомизация проведена в две группы, по 30 случаев в каждой: группа получившая лечение препаратом Омез-DSR (комбинация омепразола с домперидоном)(исследуемый препарат) и группа получившая лечение препаратом Омез (только омепразол)(препарат сравнения).

Сопоставительный анализ гомогенности двух групп показал высокую степень гомогенности по многочисленным клиническим и эндоскопическим показателям.

В обеих группах ощущение тошноты 2-3 дня в неделю и более отмечено в 56,6% и в 76,7% случаев, т.е часто, что является с одной стороны типичным симптомом для ГЭРБ, с другой стороны отмечается часто.

В группе Омез-DSR достоверно чаще отмечается полное купирование рефлюксных симптомов через 8 недель лечения: 83,3% (ДИ95% = 65,3 - 94,4) против 43,3%(ДИ95% = 25,5 - 62,6). Отношение шансов (OR) купирования симптомов составляет 6,54(ДИ95%=2,06-21,73), т.е прогностически в 6 раз выше при лечении омепразолом в комбинации с домперидоном. NNT (number needed to treat), за период лечения 8 недель, для препарата Омез-DSR = 2.5 (95% C.I.: 1.7 to 7.5). Лечение омепразолом в комбинации с домперидоном на протяжении 8 недель сопровождается достоверно более длительным

промежутком времени дней без изжоги: 23 дня (ДИ95% = 22-24), против 12 дней (ДИ95% = 10-14) на омепразоле.

Доля пациентов с эзофагитом в группе Омез-DSR меньше, по сравнению с долей эзофагитов в группе Омез. Эффективность лечения омепразолом с домперидоном выше по сравнению с омепразолом: без эзофагита 92,0% (ДИ95% = 74,0 - 99,0) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез-DSR, против без эзофагита 65,2% (ДИ95% = 42,7 - 83,6) от всех пациентов с эзофагитом на старте для группы Омез. Отношение шансов составляет 6,13 (ДИ95% = 0,99-64,57). Значение NNT = 3,7 (ДИ95% = 2,0-194).

Неблагоприятные реакции в группе Омез-DSR составили 6,7% (ДИ95% = 0,8 – 22,1), в группе Омез – 10% (ДИ95% = 2,1-26,5). Тахикардии, брадикардии или аритмии не было зафиксировано.

Полученные результаты показывают следующее:

лекарственное средство Омез-DSR можно охарактеризовать как рациональное для лечения ГЭРБ по композиции действующих веществ, что определяется наличием у пациентов с ГЭРБ частым ощущением тошноты (более 80% лиц), при этом тошнота 2-3 дня в неделю и более отмечена более чем в 60% случаев;

лекарственное средство Омез-DSR является более эффективным по сравнению с омепразолом, при 8-ми недельной длительности: NNT полному купированию симптомов рефлекса = 2,5, по ликвидации эзофагита NNT = 3,7;

лекарственное средство Омез-DSR хорошо переносится (очень хорошая и хорошая переносимость в 100%) и безопасное (частота неблагоприятных реакций легкой степени составляет 6,7% (ДИ95% = 0,8 – 22,1)).

Использованная литература

1. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* - 2006. – V.101. – P. 1900–1920.
2. Dent J. et al., Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* - 2005. – V. 54. – P. 710–717.
3. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for year treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am J. Gastroenterology.* - 2003. – V.98. – P 31-39..
4. Edwards S.J., Lind T., Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis // *Aliment Pharmacol Ther* 2001. – V.15. – P 1729-1736;.

5. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis // *Am J Gastroenterol.*- 2002. – V. – P. 575-583.
6. Carting L., Axelsson C.K., Forssell H. et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study // *Aliment Pharmacol Ther.*- 1998. – V. 12– P. 985—990.
7. Dupas J.L., Houcke P., Samoyeau R. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis // *Gastroenterol Clin Biol.*- 2001. – V.25– P. 245-250;
8. Howden C.W., Bollard E.D., Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis // *Clin Drug Invest.*- 2002 . – V. 22– P. 99—109.
9. Sharma V.K., Leontiadis G.I., Howden C.W. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2001 . – V.15– P. 227-231.
10. Thjodleifsson B., Beker J.A., Dekkers C., Bjaaland T., Finnegan V., Humphries T.J. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group // *Dig Dis Sci.*- 2000 . – V.45– P. 845-853.
11. Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease // *Arq Gastroenterol.* - 2012 Dec4. – V.9(4) – P. 296-301.
12. Richter JE. How to manage refractory GERD // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*- 2007 Dec. – V.4(12) – P. 658-64.
13. Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis - a post hoc analysis of 5796 patients // *Aliment Pharmacol Ther.*- 2012 Oct. – V.36(7) – P. 635-43.
14. Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: 2-week randomized placebo-controlled trial and 12-month follow-up of healthcare consumption // *Am J Gastroenterol.*- 2004 . – V.99– P. 1050-58.
15. Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) // *BMC Gastroenterol.*- 2012 May. – V. 1– P. 12-42.
16. Y. Vandenplas. Safety of prokinetics. *Endoscopy.*- 2000; 32(Suppl1) – P. E16.
17. Marton P.N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy // *Cleveland Clinic J Medicine.*- 2003 . – V.70 Sup.5 – P. S51.
18. Miyamoto M, Haruma K, Takeuci K, Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy.// *J Gastroenterol Hepatol.*- 2008. – V.23– P. 746–51..

19. Lundell L, Dent J, Bennet JR et al. Endoscopic assessment of oesophagitis-clinical and functional and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification // *Gut*.- 1999. – V.45– P. 172-80.
20. Armstrong D. Review article: towards consistency in the diagnostic in the endoscopic diagnosis of Barrett`s oesophagus and columnar metaplasia // *Aliment Pharmacol Ther*.- 2004. – V.20(5) – P. 40-47..
21. Toyoda H, Rubio C, Befritis R, et al. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy // *Gastrointest Endosc*.- 2004. – V.59– P. 15-21.
22. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observation // *Gastrointest Endosc*.- 1996. – V.44– P. 541-547.
23. van Roeden SE, et all. Domperidone and the risk of sudden cardiac death]. *Ned Tijdschr Geneesk*.- 2013. – V.157(45) – P. A6770.
24. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Single- and Multiple- Dose, 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effects of Domperidone on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. EudraCT Number: 2012-001567-70, NCT No.: NCT01643889 // *Clinical Registry No.:* CR100893, Principal Investigator: Katrien Lemmens, MD.
25. Evaluating the Risk of Serious Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Among Users of Domperidone // CR016396 Executive Summary.
26. Preciosa M, Coloma1, et all., Drug-Induced Acute Myocardial Infarction: Identifying ‘Prime Suspects’ from Electronic Healthcare Records-Based Surveillance System // *PLoS ONE*.- 2013. . – V.8(8) – P. e72148.
27. Arleen M. Ortiz, et all. Sa1346 Clinical Experience and Cardiovascular Safety Profile of Domperidone Therapy for Nausea and Vomiting // *Gastroenterology*.- 2014. – V.146, Issue 5– P. S-268.