

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-9-63-68

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ДОМПЕРИДОНА

Е. Н. Карева^{1, 2}, С. Ю. Сереброва^{1, 3}, В. Н. Дроздов¹, Д. О. Кургузова¹,
А. К. Стародубцев¹, Н. Н. Васильев⁴

В обзоре литературы освещено современное состояние проблемы оценки безопасности одного из наиболее широко применяемых в клинической практике прокинетики и антиэметика — домперидона. Особое внимание уделено потенциальной кардиотоксичности препарата, механизмов ее развития и факторов риска. Для снижения риска развития дозозависимых побочных эффектов препаратов созданы новые лекарственные формы, обеспечивающие поддержание концентрации действующего вещества в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Другим способом повышения эффективности и безопасности является использование эффекта потенцирования. В качестве примера приведен домперидон в составе фиксированной лекарственной комбинации с омепразолом (Омез®-ДСР), в которой прокинетик представлен формой модифицированного высвобождения, обеспечивающей равномерное поступление действующего вещества в системный кровоток без развития высоких “пиковых” концентраций, сопряженных с повышенным риском дозозависимых нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: безопасность; кардиотоксичность; домперидон; омепразол; лекарственные формы с модифицированным высвобождением.

Лекарственные препараты-прокинетики много лет выглядят своеобразной “Золушкой” гастроэнтерологии, потому что, во-первых, такой фармакологической группы не существует; прокинетики, способные нормализовать моторные процессы в тех или иных отделах пищеварительного тракта, встречаются в классификационных категориях от противорвотных средств до антибиотиков. Во-вторых, прокинетики значительно различаются между собой механизмами действия и локализацией эффекта, поэтому описание их фармакологических свойств трудно унифицировать. При этом некоторые препараты не обладают современной доказательной базой по эффективности — факт, распространяемый значительной частью профессионального сообщества на весь перечень прокинетиков. В-третьих, сохраняется неудовлетворительное состояние безопасности и практических из нее выводов: у ряда прокинетиков выявлена кардиотоксичность, наиболее опасные препараты удалены с фармацевтического рынка, у других эта нежелательная лекарственная реакция (НЛР) не проявляется при использовании в рекомендованных дозах, у третьих это свойство не оценено в должной мере или оценка имела избиратель-

но-популяционную (азиатские регионы) направленность и не учитывала возможности генетических особенностей метаболизма, влияющих на биодоступность препаратов и, соответственно, на их безопасность. В третьем случае недостаточность знаний по кардиотоксичности выдается за преимущество препаратов перед более изученными прокинетиками.

Домперидон является прокинетиком 2 поколения — полным антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов, растормаживающим подавленное дофамином высвобождение ацетилхолина в синапсах мотонейронов кишечного сплетения. Дофамин и дофаминовые рецепторы обнаруживаются на протяжении всего пищеварительного тракта, но в значительных количествах — в его верхних отделах. Основные эффекты блокады D₂-дофаминовых рецепторов — увеличение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличение давления в желудке. В отличие от метоклопрамида — прокинетики предыдущего поколения, домперидон не проникает через гемато-энцефалический барьер и не вызывает серьезных неврологических расстройств, но оказывает центральное противорвотное действие (триггерная зона рвотного центра “не закрыта” гемато-энцефалическим барьером). Общими НЛР метоклопрамида и домперидона являются гиперпролактинемия и способность увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ.

Интервал QT является мерой времени между началом деполяризации и завершением реполяризации желудочков. Увеличенный интервал QT считается фактором риска внезапной сердечной смерти, поскольку задержка реполяризации желудочков способна спровоцировать аритмии, такие как фибрилляция желудочков

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

⁴ Якутская городская клиническая больница, Россия, Якутск.

и пароксизмальная желудочковая тахикардия типа “пируэт” (“torsade de pointes”) [18]. По данным экспериментов *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, лекарственные препараты, в том числе прокинетики, могут блокировать быстрые калиевые hERG-каналы (из-за способности к неспецифическому связыванию их трансмембранной части со множеством лекарственных препаратов), отдельные натриевые каналы (вследствие дефекта гена SCN5A) и кальциевые каналы L-типа, вызывая таким образом функциональную недостаточность многих ионных каналов кардиомиоцитов [3, 7, 13, 15, 17].

Домперидон дозозависимо блокирует hERG-каналы, первые сообщения о его способности удлинять интервал QT и о связанных с этим аритмиях появились еще в 1980-е гг. XX века. Приведенные в публикациях клинические случаи были ассоциированы, в основном, с внутривенным применением препарата в высоких дозах.

Первый отчет описывал случай фатальной фибрилляции желудочков при внутривенном болюсном введении 200-мг домперидона у пациента с возникшими на фоне химиотерапии тошнотой и рвотой. Последующие отчеты о случаях удлинения интервала QT также содержали сведения о применении домперидона в высоких дозах либо во время болюсного введения, либо во время следующего за болюсным многочасового введения препарата больным, проходящим курс химиотерапии [3]. Прямым следствием этих сообщений стало то, что домперидон никогда не одобрялся к применению в США (препарат разрешали для назначения пациентам только по одобренному Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) протоколу “Новые исследовательские препараты” (“Investigational New Drug”, IND), а лекарственная форма домперидона для внутривенного введения отозвана [3]. Однако домперидон для перорального применения оставался и остается доступным в большинстве стран мира, а анализ его влияния на продолжительность интервала QT продолжается.

В исследовании с участием 44 здоровых добровольцев изучено влияние домперидона в суточных дозах 40 и 80 мг на продолжительность интервала QTc (корригированная относительно частоты сердечных сокращений) с контролем концентраций препарата в крови. Клинически значимых эффектов воздействия домперидона на продолжительность интервала QTc в данном исследовании не выявлено. В другом двойном слепом перекрестном исследовании у 24 здоровых добровольцев сравнивали влияние на QTc домперидона (по 10 мг 4 раза в день), кетоконазола (по 200 мг 2 раза в день), и комбинации домперидона с кетоконазолом в сравнении с плацебо. Пролонгирование QTc более 470 мс не наблюдали ни в одном случае. Наибольшее, по сравнению с плацебо, увеличение среднего значения QTc от исходного уровня, составившее 15,9 мс, было отмечено при использовании комбина-

ции домперидона с кетоконазолом ([95 % CI, 12, 47 до 19, 33], $p < 0,001$); кетоконазол вызывал увеличение среднего значения QTc на 9,24 мс (от 5,85 до 12,63; $p < 0,001$), а домперидон — на 4,2 мс (от 0,77 до 7,63; $p = 0,017$). Следует отметить, что при применении кетоконазола, для которого риск кардиотоксичности оценивается как минимальный, прирост среднего значения продолжительности интервала QT был более высоким, чем при применении домперидона в дозе, превышающей современную терапевтическую [3].

Была дана оценка влиянию домперидона, назначаемого в высоких дозах (от 40 до 120 мг), на продолжительность интервала QT (в норме данный параметр не превышает 470 мс у женщин и 450 мс у мужчин) у 64 больных диабетическим или идиопатическим гастропарезом, демпинг-синдромом, синдромом циклической рвоты. Курс лечения составлял от 3 мес до 4 лет. На фоне применения домперидона в таких дозах наблюдалось изменение продолжительности интервала QT от $(424 \pm 28,4)$ до $(435 \pm 27,2)$ мс. У 10 пациентов наблюдалось превышение нормативных значений данного параметра в диапазоне от 453 до 509 мс, не сопровождавшееся какой-либо клинической симптоматикой. Исследователи сделали выводы о значительной прокинетиической/противорвотной активности домперидона, применяемого в высоких дозах, при низком риске неблагоприятных кардиоваскулярных событий [18].

Исследован риск серьезных изменений деятельности сердечно-сосудистой системы на фоне приема некоторых лекарственных препаратов по отношению к домперидону (домперидон — OR = 1,6 (95 % CI = 1,4 – 1,8), метоклопрамид — 2,6 (2,2 – 3,1), феноксиметилпенициллин — 2,6 (2,3 – 2,9), цефтриаксон — 5,2 (2,1 – 13,1), эритромицин 2,6 (1,9 – 3,40)). Результаты показывают, что риск серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы при применении метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше, по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона — в 3 раза выше [22].

В Университете North Shore (США) был проведен анализ медицинской документации пациентов, получавших домперидон с 2008 по 2013 гг. Большинство обнаруженных случаев удлинения интервала QT на фоне приема домперидона наблюдалось в тех случаях, когда одновременно применялись другие препараты, пролонгирующие QT [11].

Новозеландские исследователи изучили более 30 опубликованных работ, включая документы Европейского медицинского агентства (ЕМА), других авторитетных источников информации, результатов 2 исследований, в которых использовался “золотой стандарт” оценочных критериев риска воздействия лекарственного средства на продолжительность интервала QT “Тщательное исследование QT” (TQT) Международного комитета по гармонизации (ICH), приведенных в Руководстве ICH-E14. Аналитическая группа пришла

к выводу, что связь перорального приема домперидона в дозе 20 мг 4 раза в день (80 мг/сут) с увеличением продолжительности интервала QT неубедительна, а часто цитируемые исследования случай — контроль имели значительные методологические недостатки. Также констатируется, что при использовании домперидона в более высоких суточных дозах, особенно с внутривенным введением, сохраняется высокий риск развития обсуждаемой НЛР [3, 4].

Тем не менее в 2013 г. ЕМА по просьбе бельгийского агентства по регулированию лекарственных средств провело анализ особенностей клинического применения и безопасности домперидона. В докладе Комитета фармаконадзора по оценке риска, опубликованном в марте 2014 г., констатируется, что домперидон повышает риск удлинения интервала QT, аритмии и внезапной сердечной смерти. Ссылаясь на этот документ, ЕМА сформировало следующие указания: максимальные дозы домперидона у взрослых и детей снижены до 30 и 0,75 мг/кг/день соответственно; максимальная продолжительность применения при лечении тошноты и рвоты обычно составляет 1 неделю, препарат не следует применять в группах высокого риска (печеночная недостаточность; возраст ≥ 60 лет; лица с исходно удлиненным интервалом QT; пациенты, применяющие препараты, удлиняющие интервал QT). Решения ЕМА в отношении домперидона были скорее импульсивными эмоциональными, избирательными в отношении единственного представителя целой когорты лекарственных препаратов, пролонгирующих интервал QT. Однако регуляторные ограничения ЕМА были менее обременительными, по сравнению с американскими, где назначение домперидона возможно только по протоколу IND (Investigational New Drug), одобренному FDA. Примечательно, что не одобренный FDA домперидон может назначаться в США по протоколу IND в значительно более высоких дозах (до 120 мг/сут), чем в странах ЕС (30 мг/сут) [18].

В плане анализа безопасности домперидона интересен опыт успешного применения препарата как средства, увеличивающего лактацию. Для данного показания не было специальных регламентированных стандартных и максимальных суточных доз, большинству женщин препарат назначали по 10 мг 3 раза в день, а некоторым, не ответившим на эту дозу, — по 20 мг 3 раза в день. Была настороженность по поводу возможности увеличения продолжительности интервала QT при превышении этой дозы, но риск считался низким, так как препарат назначался более молодым субъектам, чем те, у которых наблюдалась данная НЛР. Чаще, по данным, переданным в FDA, у матерей наблюдались сухость во рту, головная боль, головокружение, тошнота, спастические боли в животе, диарея, тахикардия и одышка. Некоторые из НЛР чаще возникали при приеме препарата в суточной дозе, превышающей 30 мг. У женщин, получавших домперидон по 30 и 60 мг/сут, в молоке оказывалось соответственно 0,012

и 0,009 % принятого матерью препарата [12, 14, 31]. Были наблюдения, касавшиеся более длительного применения домперидона с целью увеличения лактации в более высоких дозах. Описаны клинические случаи, когда у женщин возникали нежелательные лекарственные явления (бессонница, беспокойство, психомоторное возбуждение, панические атаки, депрессия, когнитивные расстройства, тошнота, головные боли, сердцебиение) только при резкой отмене домперидона, принимавшегося в высоких дозах (80–160 мг/сут) и/или длительным курсом (8–18 мес) [8, 16, 19, 28]. Американской академией педиатрии был одобрен перечень препаратов для женщин, кормящих грудью, в котором метоклопрамид отнесен к категории L2 “Безопасные препараты”, а домперидон — к L1 “Самые безопасные препараты” (<https://kellymom.com/bf/can-i-breastfeed/meds/prescript-galactagogue/>). Данный перечень в настоящее время не поддерживается.

Что касается возможности влияния иных, кроме домперидона, прокинетики на продолжительность интервала QT, вопрос остается открытым и малоизученным. Метоклопрамид является установленным препаратом, увеличивающим продолжительность интервала QT, но его применение в качестве прокинетики ограничивает в большей степени не проаритмогенная активность, а способность проникать через гемато-энцефалический барьер и вызывать серьезные неврологические и эндокринные расстройства: паркинсонизм, поздняя дискинезия, острая дистония и акатизия, беспокойство, сонливость, утомляемость, бессонница, головная боль, спутанность сознания, головокружение, депрессия, галлюцинации, острые дистонические реакции, паркинсоноподобные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, гиперпролактинемия [9, 24, 29]. Сведения о возможном влиянии тримебутина на продолжительность интервала QT приводятся лишь в писаниях отдельных клинических случаев, комплексных клинических исследований проаритмогенной активности препарата не проводилось [21, 27]. Итоприд, по материалам публикаций, не удлиняет QT [10, 20, 25, 26, 30]. При этом не может не настораживать ограниченное присутствие ряда прокинетики на глобальном фармацевтическом рынке, когда особенности их метаболизма, эффективность, безопасность и лекарственные взаимодействия остаются вне поля зрения регуляторов, обладающих экстерриториальным авторитетом (FDA, ЕМА).

Безопасность — лишь один из оценочных критериев современных лекарственных препаратов. Отсутствие влияния прокинетики на продолжительность интервала QT — несомненное преимущество препарата при выборе средства, влияющего на моторные процессы в пищеварительном тракте, но при условии его эффективности, основанной на достаточной доказательной базе.

Мета-анализ результатов 25 рандомизированных клинических исследований показал более высокую

эффективность метоклопрамида, тримебутина, мозаприда и домперидона при лечении функциональной диспепсии, по сравнению с итопридом и акотиамидом (мозаприд и акотиамид не имеют государственной регистрации в Российской Федерации) [32].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании изучали влияние итоприда на параметры скинтиграфической оценки и ^{13}C -октанового дыхательного теста, характеризующих моторные процессы в желудке пациентов с функциональной диспепсией ($n = 31$). Не обнаружено влияния итоприда на аккомодацию, опорожнение желудка и максимальный переносимый объем у данной категории больных [2].

В другом исследовании показано, что у здоровых добровольцев ($n = 46$) итоприд уменьшал общий объем желудочно-кишечного тракта без ускорения опорожнения желудка и значимых изменений двигательной и сенсорной функций этого органа [6].

Таким образом, домперидону при доказанной его эффективности “посчастливилось” быть одним из “первопроходцев” ограничительных мер мировых регуляторов, жесткий подход которых к условиям медицинского применения домперидона уже в значительно более мягкой форме применялся к целой плеяде препаратов, удлиняющих интервал QT. Список таких препаратов мог быть равен по объему всему тексту данной статьи; он включает следующие средства (но не ограничивается ими):

антиаритмики (амиодарон, дизопирамид, ибутилид, прокаинамид, пропafenон, соталол, флекаинид, хинидин);

противосудорожные средства (фенитоин);

антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин, циталопрам, эсциталопрам);

антигистаминные препараты (клемастин, дифенилгидрамин, лоратадин, терфенадин);

антибиотики, синтетические противомикробные препараты, противогрибковые и противовирусные средства (азитромицин и все макролиды, ганцикловир, гатифлоксацин и прочие фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол, флуконазол и прочие азолы, фоскарнет);

нейролептики (галоперидол, кветиапин, клозапин, рисперидон, тиоридазин);

прочие препараты (доласетрон, метадон, октреотид, ондансетрон, сальметерол, такролимус, эпинефрин) [5].

Общие меры профилактики кардиотоксических эффектов лекарственных средств хорошо известны и заключаются в следующем:

использовать препараты в строгом соответствии с их Инструкциями по медицинскому применению;

не использовать препараты, удлиняющие интервал Q, при нозологически- или наследственно-обусловленном его удлинении у пациента;

не использовать препараты при тяжелых нарушениях электролитного обмена;

не использовать (или разделить применение временным интервалом) кардиотоксичный препарат одновременно с другим средством, увеличивающим плазменные концентрации первого, а также 2 и более лекарственных препарата, удлиняющих интервал QT; для предотвращения данного риска следует обращать внимание на варианты лекарственных взаимодействий, в первую очередь, в инструкциях, с актуальными версиями которых можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=>), а также в других компетентных литературных источниках и базах данных.

В публикациях имеются многочисленные примеры нарушений этих правил, в частности, в отношении домперидона. Так, было описано увеличение скорректированного интервала QT (QTc) до 463 мс у 4-месячного ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которому домперидон назначался в дозе 1,8 мг/кг в сутки (обычно взрослые пациенты получают менее 1 мг/кг в сутки) [23]. Другой клинический случай был связан с 33-летней женщиной, у которой наблюдались увеличение продолжительности интервала QT и пароксизмальная желудочковая тахикардия типа “пируэт” (“torsade de pointes”) на фоне одновременного применения домперидона и флуконазола. Учитывая ограничения по времени приема обоих препаратов и отсутствие витальных или одинаковых показаний к их применению, можно было не допустить их одновременного назначения и предотвратить развившееся лекарственное взаимодействие [20].

В Сингапуре, стране с интенсивно развивающимися в последние десятилетия экономикой, социальными и медицинскими программами, в 2017 г. опубликованы результаты пересмотра Health Sciences Authority (HSA) сведений, в том числе в документах FDA и EMA по безопасности домперидона, где сказано, что это — хорошо зарекомендовавший себя прокинети́ческий препарат, применяемый при лечении тошноты, рвоты и диспепсии. Учитывая долгую историю использования в местной клинической практике и относительно низкую частоту локальных сообщений о неблагоприятных кардиоваскулярных событиях, профиль безопасности для домперидона остается благоприятным, если его надлежащим образом использовать по приведенным выше показаниям (<http://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health Products Regulation/Safety Information and Product Recalls/Product Safety Alerts/2017/new-recommendationsontheuseofdomperidone.html>).

Таким образом, при назначении прокинети́ка в зоне ответственности гастроэнтеролога оказывается следующий выбор: следует назначать препарат с минимальным и доступным профилактике риском НЛР или нужно использовать препараты с меньшей эффективностью и малой доказательной базой по безопасности.

В Российской Федерации и ряде других государств домперидон доступен в составе фиксированной лекарственной комбинации с омепразолом (Омез®-ДСР), в которой прокинетики представлен формой модифицированного высвобождения, обеспечивающей равномерное поступление действующего вещества в системный кровоток без развития высоких «пиковых» концентраций, сопряженных с повышенным риском дозозависимых НЛР. Высокая приверженность (комплаенс) пациента к соблюдению врачебных рекомендаций по приему препарата Омез®-ДСР связана с его однократным в течение суток приемом. Омез®-ДСР может применяться при диспепсии, сопровождающейся замедленным опорожнением желудка, гастроэзофагеальным рефлюксом, эзофагитом (показание уточняется наличием у пациента чувства переполнения в эпигастрии, ощущением вздутия живота, боли в верхней части живота, отрыжки, метеоризма, тошноты, рвоты, изжоги с забросом и без заброса желудочного содержимого в полость рта), при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, при тошноте, рвоте, изжоге, связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе после проведения эрадикационной терапии. Как компонент Омеза®-ДСР, домперидон нормализует работу нижнего пищеводного сфинктера, улучшает антродуоденальную координацию, оказывает центральный антиэметический эффект, а омепразол уменьшает активность кислотно-пептического фактора и потенцирует эффект прокинетики. Омепразол и домперидон эффективны при функциональной диспепсии, если применяются в суточных дозах 20 и 30 мг. Эффективность совместно применяемых названных действующих веществ превышает таковую при раздельном использовании ингибитора протонной помпы и прокинетики [1, 4].

Таким образом, домперидон модифицированного высвобождения, применяемый в составе фиксированной лекарственной комбинации, обладает низким риском НЛР, сочетающимся с высокой эффективностью у больных с моторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базы данных об эффективности и безопасности лекарственных препаратов постоянно пополняются не только благодаря появлению новых методов и критериев оценки этих параметров, но и в связи с развитием и внедрением современных информационных технологий. Диалектическая проблема «чем больше увеличение – тем меньше поле зрения» находит свое отражение в вопросе адекватной оценки текущей информации. Каково клиническое значение выявленных новых аспектов действия (терапевтического или побочного) лекарственного препарата, оценить и прогнозировать сложно. Как сложно количественно оценить роль и вклад отдельных биохимических реакций

в поддержании гомеостаза всего организма. Практика остается единственным мерилем (в эксперименте — блокируем реакцию и наблюдаем). Каждый лекарственный препарат обладает целым спектром фармакологической активности, который будет расширяться по мере открытия новых регуляторных систем жизнеобеспечения организма человека. При этом длительный опыт широкого клинического применения лекарственного препарата (например, домперидона) свидетельствует как минимум о его хорошей переносимости. Выявление новых эффектов препарата позволяет еще больше повысить безопасность его использования за счет создания новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, использования эффекта потенцирования (комбинация прокинетики с ингибитором протонных помп), отработки схем с ограничением доз, выделения групп риска и т.д.

Таким образом, разумное сочетание достижений современной науки и данных реальной клинической практики является залогом повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Д. Пасечников, Д. В. Пасечников, *Фарматека*, **20**, 77 – 81 (2011).
2. S. Abid, W. Jafri, M. U. Zaman, *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, **8**(1), 74 – 80 (2017).
3. P. J. Buffery, R. M. Strother, *N. Z. Med. J.*, **128**(1416), 66 – 74 (2015).
4. R. V. Carvalho, S. L. Lorena, J. R. Almeida, M. A. Mesquita, *Dig. Dis. Sci.*, **55**(1), 60 – 65 (2010).
5. M. A. Chouch, L. Limon, A. T. Cassano, *Pharmacotherapy*, **23**(7), 881 – 908 (2003).
6. R. S. Choung, N. J. Talley, J. Peterson, et al., *Neurogastroenterol.*, **19**(3), 180 – 187 (2007).
7. W. J. Crumb, C. Beasley, A. Thornton, et al., *Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics, Presented at the 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting*, Acapulco, Mexico; December 12 – 16 (1999).
8. M. Doyle, M. Grossman, *Arch. Womens Ment. Health.*, **2017**, PMID: 29090362 (2017).
9. E. Ellidokuz, D. Kaya, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **18**(1), 151 – 155 (2003).
10. S. Gupta, V. Kapoor, B. M. Gupta, et al., *JK-Practitioner*, **12**(4), 207 – 210 (2005).
11. How to Request Domperidone for Expanded Access Use. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindication/ucm368736.htm>.
12. J. Ingram, H. Taylor, C. Churchill, et al., *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.*, **97**, F241 – 245 (2012).
13. S. H. Jo, J. B. Youm, C. O. Lee, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1474 – 1480 (2000).
14. D. C. Knoppert, A. Page, J. Warren, et al., *J. Hum. Lact.*, **29**, 38 – 44 (2013).
15. V. V. Kupriyanov, B. Xiang, L. Yang, R. Deslauriers, *NMR Biomed.*, **10**, 271 – 276 (1997).
16. P. Manzouri, M. Mink, *Pharmacotherapy*, 37:e112 (2017); Abstract 213, DOI: doi:10.1002/phar.2028.
17. N. Ogata, T. Narahashi, *Br. J. Pharmacol.*, **97**(3), 905 – 913 (1989).

18. A. Ortiz, C. J. Cooper, Y. Gomez, et al., *Am. J. Med. Sci.*, **349**(5), 421 – 424 (2015).
19. J. Papastergiou, M. Abdallah, A. Tran, C. Folkins, *Can. Pharm. J. (Ott)*, **146**, 210 – 212 (2013).
20. C. P. Pham, P. W. de Feiter, P. H. van der Kuy, et al., *Ann Pharmacother.*, **40**, 1456 – 1461 (2006).
21. S. Polak, M. K. Pugsley, N. Stockbridge, et al., *AAPS J.*, **17**(4), 1025 – 1032 (2015).
22. C. M. Prather, M. Camilleri, A. R. Zinsmeister, et al., *Gastroenterology*, **118**, 463 – 468 (2000).
23. C. M. Rocha, *Pediatr. Cardiol.*, **26**, 720 – 723 (2005).
24. M. M. Rumore, *Int. J. Case Reports Images*, **3**(5), 1 – 10 (2012).
25. P. Sawant, H. S. Das, N. Desai, et al., *JAPI*, **52**, 626 – 628 (2004).
26. K. T. Scenoy, *J. Indian Med. Assoc.*, **101**(6), 387 – 388 (2003).
27. M. Schiariti, A. Saladini, A. Placanica, et al., *Open Pharmacol. J.*, **3**, 32 – 36 (2009).
28. M. V. Seeman, *Gynecol Endocrinol*, **31**, 751 – 754 (2015).
29. M. Valkova, B. Stamenov, D. Peychinska, et al., *J. IMAB*, **20**(6), 539 – 541 (2014).
30. G. Valoth, S. Kizhedath, *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, **6**(11), 2601 – 2606 (2017).
31. E. W. Wan, K. Davey, M. Page-Sharp, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 283 – 289 (2008).
32. Y. J. Yang, C. S. Bang, G. H. Baik, et al., *BMC*, **17**, 83 (2017); doi: 10.1186 / s12876-017-0639-0.

Поступила 19.08.18