

DOI: 10.26693/jmbs05.01.199

УДК 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

Сірчак Є. С., Пацкун С. В.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОКІНЕТИКІВ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Silvika121191@gmail.com

При цукровому діабеті, який лежить в основі приблизно однієї третини випадків гастропареза – непередбачуваність поглинання вуглеводів може призвести до підвищеної глікемічної варіабельності та схильності до гіпоглікемії. Вплив шлункових або позашлункових патогенних факторів може опосередковувати важкість симптомів гастропареза. Також симптоми, пов'язані з гастропарезом у хворих з цукровим діабетом не корелювали з рівнями глікозильованого гемоглобіну або важкістю гастропареза.

Мета – порівняти ефективність використання прокінетиків ітоприду гідрохлорид і домперидон у хворих з цукровим діабетом 2 типу і хронічним гастритом.

Обстежено 66 *Helicobacter pylori* позитивних хворих з поєднанням хронічного гастриту і цукрового діабету 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака. Середній вік пацієнтів склав $56,8 \pm 2,6$ років. Серед хворих 39 (59,1 %) жінок і 27 (40,9 %) чоловіків. Всі пацієнти були розділені на дві групи, так 1 група додатково до стандартної антигелікобактерної терапії отримувала прокінетик ітоприду гідрохлорид в той час, як 2 група – домперидон.

Отримано кращі результати динаміки клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом асоційованим з *Helicobacter pylori* 2-ї групи, які отримували лікування препаратом домперидон в порівнянні з 1-ю групою – лікування з препаратом ітоприду гідрохлорид. Більша ефективність домперидона може бути пов'язана з повільнішим випорожненням шлунку під впливом домперидону.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу ураження шлунково–кишкового тракту зустрічається досить часто, і проявляється такими клінічними симптомами: відрижка кислим – 40,9 %, печія – 28,8 %, нудота – 57,6 %, важкість в епігастрії – 59 %, біль в епігастрії – 36,4 %. При використанні прокінетика домперидона спостерігалось поліпшення стану пацієнтів, а саме зменшилася кількість скарг з приводу відрижки кислим, печії, нудоти, важкості в епігастрії, болі в епігастрії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 тип, хронічний гастрит, прокінетики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № державної реєстрації 0118U004365.

Вступ. Тривалий перебіг цукрового діабету (ЦД) (як типу 1, так і типу 2) може призводити до порушення моторної функції шлунку і викликати симптоми з боку верхніх відділів шлунково–кишкового тракту, які значно погіршують якість життя, викликають дефіцит поживних речовин [1].

Гастропарез є досить поширеною патологією серед діабетиків, але часто не діагностується, особливо на первинній ланці медичної допомоги. Незважаючи на те, що фармакологічні, ендоскопічні та хірургічні підходи до лікування доступні, результати часто залежать від індивідуальних показників пацієнтів [2, 3].

Так непередбачуваність поглинання вуглеводів при ЦД та гастропарезі може призвести до невідповідної дії інсуліну, що призводить до підвищеної глікемічної варіабельності та схильності до гіпоглікемії [4].

Гіперглікемія, як досить частий прояв цукрового діабету викликає пригнічення пуринергічної та ніттергічної передачі, впливаючи на рухові нейрони, які утворюють останній нейрон в ваговагальному ланцюгу, поряд з втратою можливості синаптичної передачі, пов'язаної з дефектом вивільнення нейротрансмітера та деполяризацією гладких м'язів, що може збільшити їх збудливість призводить до погіршення процесу евакуації шлункового вмісту [5].

Вихідні симптоми з боку шлунково–кишкового тракту, пов'язані з гастропарезом, схожі у пацієнтів з ЦД 1 типу і ЦД 2 типу, хоча у пацієнтів з ЦД 1 типу більш серйозні затримки спорожнення шлунку і вищий рівень глікозильованого гемоглобіну. Ці

спостереження показують, що присутність інших шлункових або позашлункових патогенних факторів може опосередковувати тяжкість симптомів гастропареза. Також симптоми, пов'язані з гастропарезом у обох діабетичних підтипів не корелювали з рівнями глікозильованого гемоглобіну або важкістю гастропареза [6, 7].

Прокінетичні агенти – це лікарські засоби, які покращують скоординовану моторику і транзит вмісту в шлунково–кишковому тракті, головним чином, посилюючи і координуючи скорочення м'язів даного тракту. На додаток до дієтичної, прокінетична терапія повинна розглядатися як засіб для поліпшення спорожнення шлунка і симптомів гастропареза, поєднання переваг і ризиків лікування [8, 9, 10].

Актуальність даної теми полягає в тому, що підхід до лікування пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ потребує індивідуалізації, вимагає не тільки виявлення бактерії *Helicobacter pylori* та проведення антигелікобактерної терапії, а й проведення корекції евакуаторної функції шлунку.

Мета роботи – порівняти ефективність використання прокінетиків ітоприду гідрохлорид і домперидон у хворих з ЦД 2 типу і ХГ.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 66 *Helicobacter pylori* (HP) позитивних хворих з поєднанням ХГ і ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака. Середній вік пацієнтів склав $56,8 \pm 2,6$ років. Серед хворих 39 (59,1%) жінок і 27 (40,9%) чоловіків. Хворим проведено загальноклінічні дослідження відповідно до локальних протоколів. Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), тобто визначали рівень глюкози в сироватці крові натще і через 2:00 після прийому їжі. Ступінь тяжкості діабету оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c,%), який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) з використанням реактивів фірми Siemens. Всім пацієнтам проведено фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС, з використанням ендоскопа «Pentax FG–29V», Японія) з прицільною біопсією (було взято 5 зразків матеріалу для біопсії з слизової оболонки шлунку). Дані зразки були передані для подальшого гістологічного дослідження, а також для визначення обсіменіння HP–інфекцією.

Кислотоутворювальну функцію шлунку досліджували шляхом проведення внутрішньошлункової експрес рН–метрії, за допомогою комп'ютерної системи за методикою проф. В. Н. Черногоброго.

HP підтверджували за допомогою виявлення калових антигенів до HP (CITO TEST H.Pylori Ag, компанії «Фармаско», Україна).

Сироватковий гастрин визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи Gastrin–EIA test kit Cat. No. CS 001030.

Всі пацієнти були розділені на дві групи, так 1 група додатково до стандартної антигелікобактерної терапії отримувала прокінетик ітоприду гідрохлорид в той час, як 2 група – домперидон.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- Пацієнти з підтвердженим діагнозом ЦД 2 типу та ХГ з HP – інфекцією.

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження:

- Пацієнти з ЦД 1 типу;
- Пацієнти, яким вже проведено / проводиться антигелікобактерна терапія.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoftInc, США).

Результати дослідження. Проведено детальний збір анамнезу у пацієнтів щодо клінічних проявів, які спостерігалися у обстежених пацієнтів. Частим проявом ХГ асоційованого з HP були важкість в епігастрії, нудота (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Частота клінічних проявів ураження з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ асоційований з HP

Клінічні прояви	Кількість пацієнтів, HP позитивні N=66
Відрижка кислим	27 (40,9%)
Печія	19 (28,8%)
Нудота	38 (57,6%)
Важкість в епігастрії	39 (59%)
Біль в епігастрії	24 (36,4%)

Згідно з результатами внутрішньошлункової рН метрії у 72,7% (48) пацієнтів виявили виражену гіперацидність шлунку (рН 1,3–1,5, тобто кислотоутворювальна функція відноситься до функціонального інтервалу рН4). У 27,3% (18) пацієнтів виявлено при рН–метрії помірну гіперацидність шлунку (рН 0,9 – 1,2, тобто кислотоутворювальна функція відноситься до функціонального інтервалу рН5).

Згідно з результатами визначення рівня сироваткового гастрину, отримана залежність між рівнем кислотності шлунку і рівнем даного гастроінтестинального гормону, а саме у пацієнтів з вираженою гіперацидністю середній рівень гастрину склав $126,8 \pm 3,5$ пг/мл, а у хворих з помірною гіперацидністю шлунку – $99,6 \pm 2,5$ пг/мл.

Отже, отримана наступна динаміка клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ до і після лікування прокінетиками. Після застосування прокінетиків пацієнти відзначили зменшення вираженості скарг з боку шлунково–кишкового тракту, які наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Динаміка клінічних проявів ураження з боку шлунково–кишкового тракту у обстежених хворих на ЦД 2 типу та ХГ асоційований з НР на фоні лікування прокінетиками

Клінічні прояви	1 група пацієнтів, які приймали ітоприду гідрохлорид N=33		2 група пацієнтів, які приймали домперидон N=33	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Відрижка кислим	13 (39,4%)	10 (30,3%)	13 (39,4%)	8 (24,2%)
Печія	19 (57,6%)	10 (30,3%)	10 (30,3%)	3 (9%)*
Нудота	23 (69,7%)	11 (33,3)	15 (45,5%)	5 (15,2%)*
Важкість в епігастрії	15 (45,5%)	5 (15,2%)	24 (72,7%)	6 (18,2%)*
Біль в епігастрії	12 (36,4%)	4 (12,1%)	12 (36,4%)	2 (6%)*

Примітка: * $p < 0,05$, достовірна різниця.

Отже, отримано кращі результати динаміки клінічних проявів з боку шлунково–кишкового тракту у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ асоційованим з НР 2-ї групи, які отримували препарат домперидон в

порівнянні з 1-ю групою – лікування з застосуванням препарату ітоприду гідрохлорид.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, отримані дані свідчать про кращу ефективності домперидону у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ асоційованим з НР, в порівнянні з ітоприду гідрохлорид, що може бути пов'язано з більш повільним випороженням шлунку під впливом домперидону.

Дані інших досліджень свідчать про поліпшення загальних симптомів гастропарезу, що відбулося на 3 день лікування та зберігалось під час лікування. Раннє настання відчуття ситості, постпрандіальна наповненість та загальна вираженість симптомів значно покращилися від початкового рівня до останнього тижня лікування [11].

У великому одноцентровому дослідженні пацієнтів, які отримували домперидон, побічні ефекти, що потребують припинення лікування, спостерігалися у 12%. Більшість пацієнтів, які залишалися на лікуванні, відчували поліпшення симптомів гастропарезу, зокрема, постпрандіальної ситості, нудоти, блювання та наповненості шлунку. Таким чином, лікування домперидоном є сприятливим для багатьох пацієнтів із симптомами гастропарезу [12].

Висновки

- У пацієнтів з ЦД 2 типу ураження шлунково–кишкового тракту зустрічається досить часто, і проявляється такими клінічними симптомами: відрижка кислим – 40,9%, печія – 28,8%, нудота – 57,6%, важкість в епігастрії – 59%, біль в епігастрії – 36,4%.
- При використанні прокінетика домперидон спостерігалось поліпшення стану пацієнтів, а саме зменшилася кількість скарг з приводу відрижки кислим, печії, нудоти, важкості в епігастрії, болі в епігастрії.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні особливостей поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХГ НР–асоційований з метою розробки комплексного лікування та профілактики даних захворювань.

References

- Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11.2: 112. PMID: 25421372. doi: 10.1038/nrendo.2014.202
- Farmer AD, Bruckner-Holt C, Schwartz S, Sadler E, Kadirkamanthan S. Diabetic gastroparesis: perspectives from a patient and health care providers. *Journal of patient-centered research and reviews*. 2019; 6(2): 148. PMID: 31414026. PMCID: PMC6676757. doi: 10.17294/2330-0698.1689
- Lee AA, Hasler WL. Diabetes and the Stomach. *Current treatment options in gastroenterology*. 2017; 15(4): 441-59. PMID: 28879488. doi: 10.1007/s11938-017-0146-y
- Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care*. 2013; 36:1396-405. PMID: 23613599. PMCID: PMC3631884. doi: 10.2337/dc12-1609
- He X-D, Guo Y-M, Goyal RK. Effect of hyperglycemia on Purinergic and nitrergic inhibitory neuromuscular Transmission in the antrum of the stomach: implications for Fast gastric emptying. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 1. PMID: 29410956. PMCID: PMC5787141. doi: 10.3389/fmed.2018.00001

6. Koch KL, Hasler WL, Yates KP, Parkman HP, Pasricha PJ, Calles-Escandon J, et al. Baseline features and differences in 48-week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016; 28(7): 1001-15. PMID: 26946489. PMCID: PMC5319426. doi: 10.1111/nmo.12800
7. Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H, Kaneko S, Koketsu Y, Yamamotoya T, et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(36): 6694. PMID: 29085214. PMCID: PMC5643290. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6694
8. Kandadai SK, Boswell MV. *Antacids, Gastrointestinal Prokinetics, and Proton Pump Inhibitors. Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care*. NY: Springer; 2015. p. 345-63. doi: 10.1007/978-1-4614-8948-1_21
9. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterology Clinics*. 2015; 44(1): 97-111. PMID: 25667026. doi: 10.1016/j.gtc.2014.11.008
10. Reddy S, Soykan I, McCallum R. Domperidone: Review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1-10. PMID: 17488253. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x
11. Heckert J, Parkman HP. Therapeutic response to domperidone in gastroparesis: A prospective study using the GCSI-daily diary. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018; 30(1): e13246. PMID: 29110425. _Doi: 10.1111/nmo.13246
12. Schey R, Saadi M, Midani D, Roberts AC, Parupalli R, Parkman HP. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61(12): 3545-51. PMID: 27530760. doi: 10.1007/s10620-016-4272-5

УДК 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКИНЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Сирчак Е. С., Пацкун С. В.

Резюме. При сахарном диабете, который лежит в основе примерно одной трети случаев гастропареза – непредсказуемость поглощения углеводов может привести к повышенной гликемической вариабельности и склонности к гипогликемии. Влияние желудочных или внежелудочных патогенных факторов может опосредовать тяжесть симптомов гастропареза. Также симптомы, связанные с гастропарезом у больных с сахарным диабетом, не коррелировали с уровнями гликозилированного гемоглобина или тяжестью гастропареза.

Цель – сравнить эффективность использования прокинетиков итоприду гидрохлорид и домперидон у больных сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом.

Обследовано 66 *Helicobacter pylori* положительных больных с сочетанием хронического гастрита и сахарного диабета 2 типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ЗОКБ им. А. Новака. Средний возраст пациентов составил 56,8±2,6 лет. Среди больных 39 (59,1 %) женщин и 27 (40,9 %) мужчин. Все пациенты были разделены на две группы, так 1 группа дополнительно к стандартной антихеликобактерной терапии получала прокинетик итоприду гидрохлорид в то время, как 2 группа – домперидон.

Получены лучшие результаты динамики клинических проявлений со стороны желудочно–кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* 2–й группы, получавших лечение препаратом домперидон по сравнению с 1–й группой – лечение с препаратом итоприду гидрохлорид. Большая эффективность домперидона может быть связано с более медленным опорожнением желудка под влиянием домперидона.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа поражения желудочно–кишечного тракта встречается довольно часто, и проявляется следующими клиническими симптомами: отрыжка кислым – 40,9%, изжога – 28,8%, тошнота – 57,6%, тяжесть в эпигастрии – 59%, боль в эпигастрии – 36,4%. При использовании прокинетика домперидона наблюдалось улучшение состояния пациентов, а именно уменьшилось количество жалоб по поводу отрыжки кислым, изжоги, тошноты, тяжести в эпигастрии, боли в эпигастрии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, хронический гастрит, прокинетики.

UDC 616.379–008.64:616.33–002.2–022.7:579.835.12]–036.2

**Comparative Evaluation of the Prokinetics Efficiency in the Treatment
of Patients with Chronic Gastritis and Diabetes Mellitus 2 Type**

Sirchak Y. S., Patskun S. V.

Abstract. In diabetes mellitus, which accounts for about one–third of gastroparesis cases, unpredictable carbohydrate uptake can lead to increased glycemic variability and a tendency to hypoglycemia. Exposure to

gastric or extra-gastric pathogenic factors may mediate the gastroparesis symptoms' severity. The symptoms associated with gastroparesis in patients with diabetes did not correlate with glycosylated hemoglobin levels or gastroparesis severity. The relevance of this topic is the approach to the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 and chronic gastritis requires individualization, which requires not only the detection of *Helicobacter pylori* and antihelicobacter therapy but also the correction of the evacuation function of the stomach.

The purpose of the study was to compare the efficacy between usage of itopride hydrochloride and domperidone in patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis.

Material and methods. We examined 66 *Helicobacter pylori* positive patients with a combination of chronic gastritis and diabetes mellitus 2 type, who were treated in the endocrinology department of the Transcarpathia Regional Clinical Hospital named after A. Novak. The patients' mean age was 56.8 ± 2.6 years. There were 39 (59.1%) women and 27 (40.9%) men among these patients. All patients were divided into two groups. The 1st group in addition to standard antihelicobacter pylori therapy received prokinetic itopride hydrochloride while the 2nd group received domperidone.

Results and discussion. The better results of the clinical manifestations dynamics in the gastrointestinal tract were obtained in the 2nd group patients with diabetes mellitus 2 type and chronic gastritis associated with the *Helicobacter pylori*, who were treated with the drug domperidone compared with the 1st group where patients were treated with the drug itopride hydrochloride. Higher domperidone efficacy may be associated with slower gastric emptying under its influence.

Conclusion. In patients with diabetes mellitus 2 type, the gastrointestinal lesions are quite common and are manifested by the following clinical symptoms: acid belching – 40.9 %, heartburn – 28.8 %, nausea – 57.6 %, feeling of difficulty in the epigastrium – 59 %, epigastric pain – 36.4 %. When treating patients with prokinetic domperidone, we observed an improvement in their condition, namely, the number of patients' complaints regarding acid belching, heartburn, nausea, feeling of difficulty in the epigastrium, and epigastric pain decreased.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, chronic gastritis, prokinetics

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування