



І. О. Костіцька

Івано-Франківський національний медичний університет

Ефективність лікування гастропарезу ітопридом з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Вступ. Однією з найбільш складних проблем клініки внутрішньої медицини вважають цукровий діабет (ЦД) внаслідок поліорганного ураження і незворотних змін функціональних систем життєдіяльності організму. ЦД – епідемія XXI ст., а ріст захворюваності суттєво випереджає прогнози експертів: через кожні шість секунд діагностують два нових випадки діабету й один летальний від його ускладнень. Як стверджують у 7-му виданні «Діабетичного атласу» (2015), у світі налічується 415 млн хворих на ЦД, тоді як 10 років тому прогнозували до 2025 р. лише 330 млн. Сьогодні, незважаючи на невпинний розвиток клінічної медичної науки, недостатньо вивченими є патогенетичні ланки виникнення та перебігу гастроінтестинальної форми автономної нейропатії, зокрема, одного з її проявів – діабетного гастропарезу (ДГ). На думку науковців, патогенез порушень моторно-евакуаторної функції (М-ЕФ) шлунка у хворих на ЦД – багатокомпонентний процес, проте провідну роль відіграє хронічна гіперглікемія, призводить до сповільнення евакуаторної функції шлунка із виникненням важких порушень антроподоенальної акомодатії, яка своєю чергою погіршує стан компенсації вуглеводного обміну, тобто виникає «хибне коло».

У 2011 р., згідно з рекомендаціями Американської діабетної асоціації (American Diabetes Association, ADA), визначено скринінгову програму ранньої діагностики діабетної автономної нейропатії, яку слід проводити такими групам пацієнтів: хворим із вперше діагностованим ЦД 2-го типу, у яких тривалість ЦД 1-го типу становить п'ять років і більше, коли виявлені мікросудинні ускладнення, наявні ортостатична гіпотонія, тахікардія, порушено больову чи вібраційну чутливість, безсимптомні гіпоглікемічні стани і якщо ЦД має лабільний перебіг.

За результатами багаторічних досліджень констатовано ефективність своєчасного лікування ЦД з

підтриманням рівня глікованого гемоглобіну, близького до нормоглікемії, що значно зменшує прояви діабетної нейропатії [5, 12], але й у випадку компенсації вуглеводного обміну в деяких хворих також виникає діабетна автономна нейропатія.

ДГ у клінічній практиці часто діагностується нечасно й розцінюється як «маски» різноманітних гастроентерологічних хвороб на ґрунті ЦД чи як окрема нозологія. Тому науковці-клініцисти впродовж багатьох років намагаються знайти нові діагностичні та лікувальні алгоритми з метою запобігти важким проявам діабетної автономної нейропатії шлунка.

Беручи до уваги патофізіологічні механізми виникнення клінічних ознак порушень М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД, для корекції дизмоторики до лікувального комплексу рекомендовано додавати симптоматичні лікарські засоби (ЛЗ) – прокінетики. Цей клас ЛЗ широко застосовують для лікування функціональної диспепсії, дискінезії жовчного міхура та низки інших захворювань. Велика потреба застосування прокінетичних засобів змусила фармакологічну спільноту синтезувати нові ЛЗ, серед яких схвальну оцінку отримали вивчені в низці багатоцентрових наукових дослідженнях метоклопрамід і домперидон [2–4, 11].

Сьогодні гастроентерологи широко використовують вискоефективний ітоприду гідрохлорид (Ганатон, Abbott – аббревіатура від слів gastric natural tone (той що відновлює нормальний тонус шлунково-кишкового каналу)), якому властивий подвійний механізм дії – посилює пропульсивну моторику і рухову функцію шлунка, пришвидшує евакуацію зі шлунка блокуванням D₂-рецепторів, а також підвищує активність аденилатциклази і рівень цАМФ у гладких м'язах стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. Унаслідок холіноміметичної дії він забезпечує збільшення періоду напіврозпаду ендogenous ацетилхоліну, пролонгує його вплив, що супроводжується підви-

щенням перистальтичної активності тонкої та товстої кишок.

За результатами дев'яти клінічних досліджень, у яких брали участь близько 3 тис. осіб із ознаками функціональної диспепсії, порівняно з 1248 хворими, що отримували плацебо чи інші прокінетичні ЛЗ, доведено достовірну ефективність ітоприду гідрохлориду для корекції гастроінтестинальних проявів і лікування розладів М-ЕФ шлунка. У 2010 р. проведено дослідження китайської популяції ($n = 585$) і виявлено високу (75,0 %) клінічну ефективність цього ЛЗ для лікування функціональної диспепсії та його добру переносимість. Найбільший досвід застосування цього прокінетика мають японські науковці, які довели у 80,0 % випадків ефективність курсового застосування для лікування хронічного гастриту зі симптомами диспепсії. Великомасштабне плацебо контрольоване дослідження ($n = 554$) із вивчення побічних ефектів, зокрема, ризику гіперпролактинемії в разі щоденного використання ітоприду гідрохлориду в дозуванні 50,0–200,0 мг тричі на добу впродовж восьми тижнів провели австралійські вчені. Результати підтвердили відсутність цього небажаного явища [7, 9, 10].

Перспективне дослідження щодо використання ітоприду гідрохлориду для корекції гастропарезу, який виник після лапароскопічної холецистектомії, виявило повне відновлення моторики шлунка. Із огляду на це, науковці з метою запобігти вторинному гастропарезу пропонують перед оперативним втручанням курс лікування цим ЛЗ [1, 8, 13]. Проте ще замало інформації щодо ефективності застосування ітоприду у хворих на ЦД із порушенням М-ЕФ шлунка й немає відповідей на низку важливих запитань: патогенетичні механізми дії прокінетика на показники глікемічного контролю, частоту виникнення гіпоглікемічних станів, перебіг гастроінтестинальних проявів тощо.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність лікування гастропарезу ітопридом з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи дослідження. Після підписання інформованої згоди рандомізованим способом в ендокринологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська обстежено 48 хворих (20 чоловіків і 28 жінок віком 42–76 років) на ЦД 2-го типу з ознаками порушення М-ЕФ. У діагностиці ЦД 2-го типу та оцінці ступеня компенсації вуглеводного обміну керувались національними стандартами (Накази МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу»).

Ступінь важкості клінічного перебігу ДГ визначали за допомогою анкетування Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index (PAGI-SYM), яке дає змогу пацієнтові самостійно оцінювати вираженість симптомів. Ознаки оцінювали за 5-бальною шкалою, де 0 – відсутній, 1 – дуже

легкий, 2 – легкий, 3 – середньої важкості, 4 – важкий, 5 – дуже важкий. Ступінь важкості визначали за сумою усіх балів: легкий (1–11 балів), середньої важкості (12–22 бали), важкий (23–33). За результатами анкетування (D-ABS) з'ясували частоту і важкість епізодів гіпоглікемії.

З метою оцінки М-ЕФ шлунка всім обстеженим запропоновано ^{13}C -октановий дихальний тест (^{13}C -ОДТ). Результати оцінювали за часом напіввиведення ($T_{1/2}$) вмісту шлунка у дванадцятипалу кишку: нормальний показник $T_{1/2}$ становить 40–75 хв, прискорення моторики, якщо $T_{1/2}$ менше 40 хв, уповільнення моторики легкого ступеня – 75–95 хв, від 96 до 115 хв – уповільнення середнього ступеня, понад 115 хв – уповільнення важкого ступеня.

Глюкозооксидантним методом вимірювали глюкозу крові, рівень глікованого гемоглобіну ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії.

Основні клініко-лабораторні та інструментальні показники оцінювання обстежених, на час первинного огляду, описані в табл. 1.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження вважали наявність у анамнезі органічних уражень шлунково-кишкового каналу, жовчнокам'яної хвороби, вірусних гепатитів, хвороб щитоподібної залози. Не включали в дослідження також осіб, які отримували ЛЗ, що впливають на моторику шлунка.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показники	Результати
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	13,26 ± 1,22
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,25 ± 3,23
Результати анкетування	
Сума балів PAGI-SYM	10,75 ± 3,28
Ступінь важкості ДГ	
легкий, n (%)	18 (37,5)
середньої важкості, n (%)	22 (45,8)
важкий, n (%)	8 (16,7)
Частота випадків безсимптомних гіпоглікемії за результатом анкетування (D-ABS), n (%)	16 (33,3)
Вуглеводний обмін	
Глікований гемоглобін, %	9,4 ± 1,05
Прандіальна глікемія, ммоль/л	9,4 ± 0,62
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	10,3 ± 0,87
Ступінь компенсації ЦД 2-го типу	
Компенсація, n (%)	4 (8,3)
Субкомпенсація, n (%)	35 (72,9)
Декомпенсація без кетозу, n (%)	9 (18,8)
Інструментальна оцінка М-ЕФ шлунка	
^{13}C -ОДТ, $T_{1/2}$, хв	96,14 ± 2,21
Ступінь уповільнення моторики шлунка	
легкий, n (%)	20 (41,6)
середньої важкості, n (%)	19 (39,6)
важкий, n (%)	9 (18,8)
Синтропічні ускладнення ЦД 2-го типу	
Периферійна полінейропатія, n (%)	41 (85,4)
Ретинопатія, n (%)	25 (52,1)
Нефропатія, n (%)	17 (35,4)

Середня тривалість ЦД 2-го типу становить $13,26 \pm 1,22$ року. Він супроводжується виникненням хронічних ускладнень: у 85,4 % обстежених виявлено діабетну полінейропатію, у 52,1 % – діабетну ретинопатію, а для 35,4 % характерні симптоми хронічної хвороби нирок (діабетна нефропатія), що відповідає результатам інших досліджень [6, 8].

Для з'ясування залежності результатів лікування ітоприду гідрохлоридом з динамікою змін вуглеводного обміну обстежені стратифіковані на першу (дослідну) групу ($n = 24$), хворим якої до стандартного шеститижневого курсу патогенетично обґрунтованого лікувального комплексу додавали прокінетик ітоприду гідрохлорид дозою 150,0 мг (50,0 мг тричі на добу за 30 хв до основного приймання їжі), та другу (контрольну) групу ($n = 24$), пацієнти якої отримували стандартне лікування без ЛЗ, що впливають на М-ЕФ шлунка.

Для статистичної обробки матеріалу на всіх етапах дослідження були розроблені авторські комп'ютерні програми на основі Microsoft Excel (розрахунок відносних величин, їх похибок, t-тесту). Середні величини розраховували з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема, програми описової статистики для показників з інтервальним типом шкали були представлені у вигляді середніх значень і стандартних відхилень. Якісні показники визначали у вигляді абсолютних частот і часток у групі у відсотках. Коефіцієнт кореляції обчислювали з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Statistica 7.0 за методом квадратів (метод Пірсона); значення $p < 0,05$ вважали вірогідним.

Для всіх пацієнтів дотримано заходів щодо безпеки здоров'я, прав пацієнта, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Результати дослідження та їх обговорення. Із огляду на інформацію з літературних джерел виявлено патогенетичні зв'язки між станом компенсації ЦД і М-ЕФ шлунка [5, 6, 9]. За результатами додаткових методів обстеження знайдено прямий кореляційний зв'язок між середнім показником шкали опитувальника PAGI-SYM і результатами ^{13}C -ОДТ ($r = 0,63 \pm 0,03$, $p < 0,001$), а також виявлено сильний прямий зв'язок ($r = 0,64 \pm 0,03$, $p < 0,001$) між станом компенсації вуглеводного обміну (HbA_1C , %) і ступенем уповільнення моторики шлунка за показниками ^{13}C -ОДТ. Отже, перебіг ДГ залежить від ефективності глікемічного контролю.

Результати анкетування (PAGI-SYM) всіх обстежених до та після шеститижневого курсу лікування представлені на рис. 1.

У хворих дослідної групи за результатами анкетування констатовано позитивну динаміку всіх суб'єктивних ознак ДГ. Зокрема, нудота (шлунок переповнений, поклики до блювання) була до лікування у 6

(25,0 %) хворих, після – тільки у 2 (8,3 %), блювання було до лікування в 3 (12,5 %) випадках, тоді як через шість тижнів лікування не виявлено жодного випадку, метеоризм до лікування був у 12 (50,0 %) хворих, після – у 6 (25,0 %), апетит відновився у 4 (16,7 %) із 8 (33,3 %) хворих із втратою апетиту.

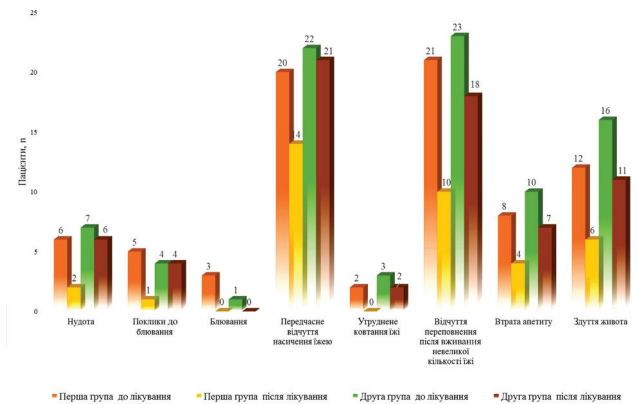


Рис. 1. Динаміка частоти виникнення симптомів ДГ за результатами анкетування PAGI-SYM.

Особливості основних критеріїв ефективності лікування досліджуваних груп пацієнтів з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу відображені в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка симптомів ДГ і показників вуглеводного обміну у досліджуваних після шести тижнів лікування

Показник	Дослідна група ($n = 24$)		Контрольна група ($n = 24$)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сума балів PAGI-SYM	$14,21 \pm 3,28$	$7,28 \pm 0,9^{*0}$	$12,69 \pm 3,22$	$9,12 \pm 0,10$
Прандіальна глікемія, ммоль/л	$9,90 \pm 0,81$	$7,80 \pm 0,52^*$	$9,40 \pm 1,32$	$7,90 \pm 0,98$
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л				
2 год.	$10,20 \pm 0,80$	$8,10 \pm 0,60^{*0}$	$10,80 \pm 1,24$	$9,90 \pm 0,58$
4 год.	$10,40 \pm 0,60$	$8,90 \pm 0,31^{*0}$	$10,90 \pm 0,89$	$10,60 \pm 0,74$
6 год.	$11,10 \pm 0,70$	$9,60 \pm 0,22^*$	$10,30 \pm 0,65$	$10,00 \pm 0,54$
8 год.	$10,90 \pm 0,90$	$9,40 \pm 0,35^{*0}$	$10,7 \pm 1,21$	$10,6 \pm 0,41$

Примітки: * – $p < 0,05$ – за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками до і після лікування; 0 – $p < 0,05$ – за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками після лікування у осіб контрольної групи.

Загальна сума балів опитувальників PAGI-SYM свідчить про позитивний результат лікування, який статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся у дослідній групі до початку ($14,21 \pm 3,28$ бала – перебіг ДГ середньої важкості) та після лікування ($7,28 \pm 0,90$ бала – легкий варіант перебігу ДГ) порівняно з контрольною групою.

Під час виконання ^{13}C -ОДТ оцінювали прандіальний і постпрандіальний рівні глікемії, а також за ре-

зультатами анкетування (D-ABS) визначали частоту виникнення гіпоглікемічних станів, їх важкість, перебіг, у тому числі підраховані епізоди безсимптомних гіпоглікемії. Упродовж усього періоду дослідження обстежені перебували на стабільному дозуванні антидіабетичних препаратів та інсулінотерапії.

У день проведення ^{13}C -ОДТ визначали глікемію натще і через кожних 2 год. впродовж і після його виконання. У хворих контрольної групи, які отримували стандартний курс лікування, не виявлено істотного впливу на рівень цукру крові натще ($p > 0,05$), тоді як показник прандіальної глікемії в 1,4 разу знизився достовірно ($p < 0,05$) у пацієнтів дослідної групи.

Також оцінювали постпрандіальну глікемію під час виконання ^{13}C -ОДТ, результати якої (табл. 2) свідчать про достовірну ефективність лікувального комплексу з додаванням прокінетика у осіб першої групи ($p < 0,05$).

У динаміці після проведеного лікування за показниками опитувальників (D-ABS) виявлено достовірне зниження частоти безсимптомних і постпрандіальних гіпоглікемії у обстежених першої групи (з 11 випадків до 2) порівняно з пацієнтами контрольної групи (відповідно з 5 випадків до 4) ($p < 0,05$), що можна розцінювати як наслідок поліпшення М-ЕФ шлунка у хворих із ознаками ДГ. Щоб запобігти лабільному перебігу ЦД, слід сприяти відновленню моторики шлунка і досягненню цільових показників вуглеводного обміну.

Результати ^{13}C -ОДТ підтверджують ефективність шеститижневого курсу лікування ітоприду гідрохлоридом дозою 150,0 мг (50,0 мг тричі на добу за 30 хв до їди) з достовірним відновленням моторики шлунка (відповідно до лікування $T_{1/2} = 98,24 \pm 3,14$ хв, у динаміці $T_{1/2} = 68,32 \pm 3,55$ хв; $p < 0,05$) у хворих першої (дослідної) групи, тоді як у хворих другої (контрольної) групи нормалізації М-ЕФ шлунка після проведеного курсу лікування не відбулося (до ліку-

вання $T_{1/2} = 97,23 \pm 2,61$ хв, після $T_{1/2} = 92,12 \pm 0,16$ хв; $p > 0,05$). Ці зміни відображені на рис. 2.

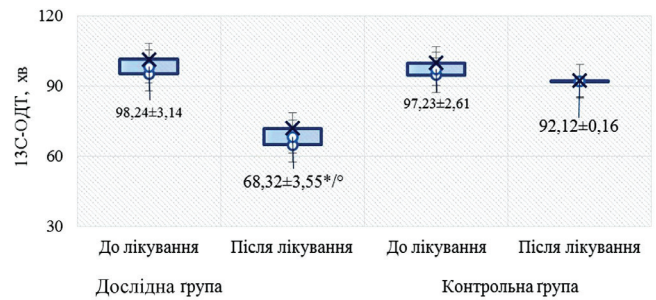


Рис. 2. Динаміка часу евакуації ($T_{1/2}$) їжі зі шлунка до та після лікування.

Отримані результати свідчать про високу ефективність ітоприду гідрохлориду, що підтверджується поліпшенням об'єктивних показників оцінки М-ЕФ шлунка у хворих з ДГ. Взявши до уваги інформацію з наукових джерел і висновки виконаної нами наукової роботи, можна вважати позитивною дію ітоприду гідрохлориду на нормалізацію тонуусу і координацію моторики шлунково-кишкового каналу. Наявність у арсеналі практичного лікаря ефективного й безпечного прокінетика ітоприду гідрохлориду сприяє застосуванню повноцінного патогенетично обґрунтованого лікування порушень М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 2-го типу.

Висновки. Доведена ефективність застосування прокінетика ітоприду гідрохлориду в добовому дозуванні 150,0 мг, який сприяє нормалізації М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД 2-го типу з ознаками ДГ, а також досягненню кращої компенсації вуглеводного обміну як прандіального, так і постпрандіального рівнів глікемії. Слід розглядати можливість застосування прокінетичних ЛЗ з метою уникнення лабільного перебігу ЦД (чергування епізодів гіпоглікемії із гіперглікеміями).

Список літератури

1. Бабак О. Я. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці / О. Я. Бабак, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5. – С. 4–11 (Babak O. Prokinetic drugs (from metoclopramide to itopride) in clinical practice / O. Babak, T. Mozhyzna // Modern Gastroenterology. – 2008. – N 5. – P. 4–11).
2. Звягінцева Т. Д. Функціональні захворювання органів травлення та їх поєднання у світлі сучасних уявлень: від патогенезу до лікування / Т. Д. Звягінцева, А. І. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 3. – С. 61–72 (Zviahintseva T. Functional disorders of organs of the digestive system and their combinations in the light of modern conceptions / T. Zviahintseva, A. Chernobai // Modern Gastroenterology. – 2015. – N 3. – P. 61–72).
3. Копча В. С. Роль сучасних прокінетиків при корекції дисфункцій травного каналу / В. С. Копча, Ю. В. Копча // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 5. – С. 22–24 (Kopcha V. The role of modern prokinetics in the correction of digestive system disorders / V. Kopcha, Yu. Kopcha // News of Medicine and Pharmacy. – 2014. – N 5. – P. 22–24).
4. Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами / Ю. А. Кучерявый, А. В. Свиридова, А. Б. Москалева, Н. Н. Данилевская // Consilium Medicum. – 2012. – № 8. – С. 29–31 (Comparative study of clinical efficacy of itopride and domperidone in patients with postgastrorectomy disorders / Yu. Kucheryavyi, A. Sviridova, A. Moskaleva, N. Danilevskaya // Consilium Medicum. – 2012. – N 8. – P. 29–31).
5. Тарасова Л. В. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики / Л. В. Тарасова, Д. И. Трухан // Практическая медицина. – 2014. – № 1. – С. 41–45 (Tarasova L. Diabetic gastroparesis: the choice of prokinetics / L. Tarasova, D. Truhan // Practical medicine. – 2014. – N 1. – P. 41–45).
6. Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом I типа с автономной нейропатией / И. Ю. Буденная, И. В. Глинкина, А. В. Зилов [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 70–76 (Effectiveness of itopride in treatment of impaired motor-evacuation function of the

- stomach in patients with Type I diabetes mellitus and autonomic neuropathy / I. Budennaya, I. Glinkina, A. Zilov [et al.] // *Diabetes Mellitus*. – 2014. – N 3. – P. 70–76).
7. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia / G. Holtmann, N. J. Talley, T. Liebreys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 832–840.
 8. Chiba T. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies / T. Chiba // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – Vol. 54, N 78. – P. 286–292.
 9. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis / X. Huang, B. Lv, S. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 48. – P. 7371–7377.
 10. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled trials / N. J. Talley, J. Tack, T. Ptak [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 740–746.
 11. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia / T. Hiyama, M. Yoshihara, K. Matsuo [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, N 3. – P. 304–310.
 12. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives / J. E. Stevens, K. L. Jones, C. K. Rayner, M. Horowitz // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 14, N 9. – P. 1171–1186.
 13. Talley N. J. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials / N. J. Talley // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 740–746.

Стаття надійшла до редакції журналу 26 листопада 2015 р.

Ефективність лікування гастропарезу ітопридом з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу

І. О. Костіцька

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка вважають одним із багатьох патогенетичних механізмів виникнення діабетного гастропарезу. З метою запобігти наростанню важкості проявів цього ускладнення, а також уникнення лабільного перебігу основного захворювання, слід вчасно проводити комплексне лікування з використанням лікарських засобів для корекції вуглеводного обміну та прокінетиків. Вивчено ефективність лікування ітопридом гідрохлориду проявів шлункової дизритмії з урахуванням стану вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, доведено його доцільність.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетний гастропарез, прокінетики, ітоприду гідрохлорид.

Efficacy of Itopride in Treatment of Gastroparesis Considering the State of Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

I. Kostitska

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is considered to be one of the most serious problems in internal medicine due to multiple organ lesions and irreversible changes in the functioning of the organism. At present, despite the continuous advancement in medical science pathogenetic mechanisms of the development and progression of gastrointestinal form of autonomic neuropathy, particularly one of its manifestations – diabetic gastroparesis (DG) remains insufficiently studied.

Purpose of the study. In the scientific literature there are insufficient data on the clinical efficacy of itopride hydrochloride in patients with impaired motor-evacuation function (MEF) of the stomach. There are no answers to the questions about pathogenetic mechanisms of possible effects of prokinetics on the parameters of glycemic control, the incidence of hypoglycemic events, the progression of gastrointestinal manifestations, etc. Therefore, the objective of the research was to determine therapeutic efficacy of itopride in treatment of gastroparesis considering the state of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and research methods. To clarify the relationship between the results of itopride hydrochloride therapy and the dynamics of changes in carbohydrate metabolism were examined 48 patients with type 2 DM. They were divided into two groups. In addition to the standard 6-week course of pathogenetically grounded therapy patients of Group I ($n = 24$) received itopride hydrochloride at a daily dose of 150 mg (50 mg three times a day 30 min before their main meal). Patients of Group II (the control group) ($n = 24$) underwent the standard therapy without using medicines affecting MEF of the stomach. The clinical severity of DG was determined using the questionnaire "Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index" (PAGI-SYM), which allows the patient to assess the severity of symptoms by himself. According to the survey (D-ABS) the prevalence and intensity of the hypoglycemic episodes were determined. To assess MEF of the stomach all the patients underwent ^{13}C -octanoic acid breath test.

Results of the investigation and their discussion. According to the results of additional methods of examination there was a direct correlation between the mean Pagi-SYM scores and the results of ^{13}C -octanoic acid breath test ($r = 0.63 \pm 0.03$, $p < 0.001$). There was also a strong direct correlation between the state of compensation of carbohydrate metabolism ($\text{HbA}_{1\text{C}}$, %) and the degree of slowing of gastrointestinal motility according to the results of ^{13}C -octanoic acid breath test ($r = 0.64 \pm 0.03$, $p < 0.001$). Thus, the course of DG depends on the effectiveness of glycemic control. Total Pagi-SYM scores indicated the positive effect of treatment which was significantly different in patients of Group I before (14.21 ± 3.28 points – moderate DG) and after the treatment (7.28 ± 0.9 points – mild DG) compared to the control group. The results of ^{13}C -octanoic acid breath test confirmed the effectiveness of a 6-week course of treatment with itopride hydrochloride at a daily dose of 150 mg (50 mg three times a day 30 min before a meal) with recovery of gastrointestinal motility (according to treatment $T_{1/2} = 98.24 \pm 3.14$ min, in dynamics $T_{1/2} = 68.32 \pm 3.55$ min; $p < 0.05$) in patients of Group I. In patients of Group II (the control group) the normalization of MEF of the stomach after the course of treatment was not observed (before treatment $T_{1/2} = 97.23 \pm 2.61$ min, after treatment $T_{1/2} = 92.12 \pm 0.16$ min; $p > 0.05$).

Conclusions. The effectiveness of using itopride hydrochloride at a daily dose of 150 mg has been proven. It has been established that it contributes to normalizing MEF of the stomach in patients with type 2 DM and signs of DG as well as achieving better compensation of carbohydrate metabolism of both prandial and postprandial glucose levels. The possibility of using prokinetic agents to prevent the labile course of DM should be taken into consideration.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, prokinetics, itoprid hydrochloride.