DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39

Эффективность прокинетика итоприда при сахарным диабете 2 типа

Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Горбунов Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Российская Федерация)

Efficacy of Prokinetic Itopride in Type 2 Diabetes Mellitus

A. E. Shklyayev, D. D. Kazarin, Y. V. Gorbunov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (426034, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, Russia)

Для цитирования: Шкляев А. Е., Казарин Д. Д., Горбунов Ю. В. Эффективность прокинетика итоприда при сахарным диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;181(9): 35–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39

For citation: Shklyayev A. E., Kazarin D. D., Gorbunov Y. V. Efficacy of Prokinetic Itopride in Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 35–39. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-35-39

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор медицинской академии, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Казарин Даниил Дмитриевич, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Горбунов Юрий Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Aleksey E. Shklyayev, MD, PhD, Full Professor, Rector of medical Academy, Professor of Department of faculty therapy with the courses of endocrinology and hematology; *ORCID: 0000-0003-4479-508X*

Daniil D. Kazarin, Postgraduate of Department of faculty therapy with the courses of endocrinology and hematology; *ORCID: 0000-0003-1223-0316*

Yurii V. Gorbunov, MD, PhD, Full Professor, Head of Department of faculty therapy with the courses of endocrinology and hematology

✉ *Corresponding author:***Казарин Даниил Дмитриевич**Daniil D. Kazarin
ddkazarin@mail.ru

Резюме

Постоянный рост заболеваемости сахарным диабетом в мире и высокая частота поражений верхних отделов ЖКТ с нарушением моторной функции у данной категории пациентов с одной стороны, ухудшают клиническую картину, с другой же уменьшают эффективность сахароснижающей терапии. В настоящее время в распоряжении специалистов имеется ряд прокинетиков, способствующих восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудка, однако многие из них имеют множество нежелательных эффектов. Целью нашего исследования стала оценка эффективности итоприда гидрохлорида при лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и сахарным диабетом 2 типа. В ходе исследования применялись как общеклинические, так и более специфичные методы исследования, в частности, ЭФГДС. Согласно результатам исследования, применение прокинетика в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижает проявления нарушений моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости верификации проявлений хронического гастрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, идентификации моторной дисфункции и необходимости проведения прокинетической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический гастрит, прокинетическая терапия

Summary

The constant increase in the incidence of diabetes in the world and the high frequency of lesions of the upper gastrointestinal tract with impaired motor function in this category of patients, on the one hand, worsen the clinical picture, and on the other, reduce the effectiveness of sugar-lowering therapy. Currently, specialists have at their disposal a number of prokinetics that contribute to the restoration of the motor-evacuation function of the stomach, but many of them have many undesirable effects. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of itopride hydrochloride in the treatment of patients with chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* and type 2 diabetes. During the study, both general clinical and more specific research methods were used, in particular, esophagogastroduodenoscopy. According to the results of the study, the use of prokinetics in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus reduces the manifestations of impaired motor-evacuation function of the upper gastrointestinal tract. The results obtained indicate to verify the manifestations of chronic gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus and the identification of motor dysfunction and the need for prokinetic therapy.

Keywords: diabetes mellitus, chronic gastritis, prokinetic therapy

Введение

Проблема сахарного диабета (СД) уже многие годы привлекает к себе повышенное внимание исследователей и практических врачей. Это обусловлено значительной распространенностью данного хронического заболевания, ростом заболеваемости, инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов. Эксперты считают СД болезнью цивилизации и относят его к числу важнейших медико-социальных проблем нынешнего века [1,2]. Несмотря на очевидные успехи по изучению СД в последние десятилетия, его распространенность приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, и Россия в этом плане не исключение. С учетом количества пациентов в Республике Крым и г. Севастополе, в России официально зарегистрировано на 01.01.2015 г. – 4,094 млн больных, что составляет 2,8% населения РФ [3]. Наряду с высокой распространенностью, сахарный диабет является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями – микроангиопатией и макроангиопатией. Применение современных методов лечения позволяет контролировать течение заболевания, однако сохраняется высокая частота тяжелых осложнений СД со стороны различных органов и систем, патологические изменения в которых во многом определяют течение заболевания и длительность жизни больного. Наличие осложнений фиксируется у 55% пациентов с СД 2 типа.

По данным различных исследований, частота патологии желудка у больных СД выше, чем в общей популяции, при этом гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются у подавляющего большинства пациентов [4]. В структуре коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа заболевания органов пищеварения находятся на 2-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Около 50% пациентов с СД 2 типа предъявляют жалобы, связанные с ЖКТ: абдоминальная боль, ощущение «переполнения», тошнота и рвота, раннее насыщение и чувство распирания после еды [6,7]. У 25–30% пациентов с СД выявляется клиническая симптоматика, отражающая нарушения сократительной способности и замедление продвижения пищи в нижележащие отделы. К типичным проявлениям диабетического гастропареза относятся раннее насыщение, вздутие живота (преимущественно в эпигастральной области), постпрандиальное переполнение или боль в верхней части живота, тошнота и рвота [4].

Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению контроля гликемии, поскольку нарушает всасывание глюкозы и пероральных сахароснижающих препаратов. С 70-х годов прошлого века весь комплекс нарушений со стороны желудка при СД, объединялся термином «диабетическая гастропатия» [6]. В настоящее время чаще употребляется термин «диабетический гастропарез».

В тяжелых случаях диабетический гастропарез протекает с выраженной клинической симптоматикой. Описаны случаи развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными

электролитными расстройствами и резким похуданием. При физикальном обследовании пациента наряду с признаками дегидратации и нарушения нутритивного (трофологического) статуса, может определяться «шум плеска» натошак в эпигастральной и мезогастральной областях.

Развитие диабетической гастропатии (ДГ) в настоящее время рассматривается как мультифакторный процесс, являющийся следствием автономной нейропатии, микроангиопатии и прогрессирующей дегенерации нейромышечного проведения в желудке. Однако, подобно таким осложнениям, связанным с СД, как нейропатия, ретинопатия и периферическая нейропатия, предполагается существование нескольких механизмов, ответственных за возникновение ДГ: автономная нейропатия, постпрандиальное влияние гормонов и «токсическое» действие глюкозы. В частности, было показано, что у пациентов с СД регистрируются изменения постпрандиальных эффектов гормонов – глюкагона и панкреатических полипептидов – секретина, вазоактивного интестинального пептида, реализуемые посредством нейротрансмиттеров [7]. Эти обстоятельства предрасполагают к вариабельным «желудочным» ответам на различные пищевые провокации и снижают моторно-эвакуаторную функцию желудка.

Стандартом лечения нарушений моторики желудка является применение лекарственных препаратов группы прокинетиков. Среди прокинетиков, эффективных при нарушениях моторики верхних отделов ЖКТ, наиболее известную группу составляют блокаторы дофаминовых рецепторов метоклопрамид и домперидон.

Метоклопрамид, блокатор D2-рецепторов дофамина, является единственным препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения гастропареза в течение не более 12 недель, при условии, что терапевтическая эффективность превышает возможные риски для пациента [8]. Эффективность применения метоклопрамида и домперидона при функциональной диспепсии подтверждена в ряде работ [9,10].

Однако метоклопрамид обладает рядом существенных побочных эффектов. Наиболее значимыми побочными эффектами при применении метоклопрамида служат экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные проявления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия) [10]. При применении метоклопрамида указанные побочные эффекты встречаются достаточно часто (до 25–30%), особенно в педиатрической практике, а также у лиц пожилого и старческого возраста.

Другим эффективным препаратом является домперидон – антагонист дофаминовых рецепторов. Его эффективность схожа с эффективностью метоклопрамида, при этом домперидон не оказывает существенного влияния на ЦНС. Однако этот препарат, блокируя калиевые каналы, способен увеличивать продолжительность интервала QT,

повышая тем самым риск возникновения нарушений ритма сердца [8].

Описанные побочные эффекты имеют весьма высокое значение при терапии пациентов с СД 2 типа, принадлежащих преимущественно к старшей возрастной группе. Так, по данным российских исследователей, распространенность СД 2 типа возрастала после 50 лет от 3,0% в возрастной группе 41–50 лет до 10,6% в возрастной группе 51–60 лет, достигая максимума у лиц старше 70 лет – 12,6% [11].

Особое место среди прокинетиков занимает препарат с двойным механизмом действия – итоприда гидрохлорид. Механизм действия итоприда, во-первых, обеспечивается ингибированием ацетилхолинэстеразы с усилением моторики ЖКТ, во-вторых, антагонизмом к допаминовым D2-рецепторам, что также приводит к стимулированию моторики и антиэмитическому эффекту препарата. Прокинетический эффект итоприда связан с уве-

личением высвобождения ацетилхолина, стимуляцией мускариновых рецепторов, усилением перистальтики пищеварительной трубки, увеличением давления нижнего пищеводного сфинктера при его недостаточности, усилением моторики желудка [12]. Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности применения итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии свидетельствовали о том, что через 8 недель лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки), что достоверно (41%) превышало эффект плацебо [12].

Целью нашего исследования стала оценка эффективности итоприда гидрохлорида при лечении пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе эндокринологического отделения I Республиканской клинической больницы г. Ижевска. В исследовании принимали участие 32 пациента из разных районов Удмуртской Республики с сахарным диабетом 2 типа. Средний возраст пациентов составил $61,6 \pm 4,39$ лет, длительность диабета – от 2 до 15 лет, гендерный состав – 5 мужчин и 27 женщин. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе (группа наблюдения, $n=16$), вместе с пероральной сахароснижающей терапией пациенты получали итоприда гидрохлорид по 50 мг 3 раза в день до еды, во второй (группа сравнения, $n=16$) – только сахароснижающую терапию согласно Критериям качества специализированной медицинской помощи взрослым при сахарном диабете (Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N46740). Для корректного проведения сравнительного исследования была проведена рандомизация пациентов. Группы статистически значимо не различались между собой по таким показателям, как средний

возраст, распределение по полу, ИМТ, стаж СД 2 типа, особенности течения самого СД 2 типа. Все обследованные были *Helicobacter pylori* позитивны.

У пациентов обеих групп был проведен сбор жалоб со стороны органов ЖКТ, всем пациентам проводилась фиброгастродуоденоскопия с помощью гибкого фиброгастроскопа «ОЛИМПУС» (Япония). Эффективность терапии оценивалась через 10 дней (средняя длительность стационарного лечения при СД 2 типа) и через 30 дней после начала лечения (длительность лечения препаратом итоприд). Достоверность различий рассчитывалась по критерию χ^2 -квадрат с точным критерием Монте-Карло, так как в ходе исследования использовалась номинальная шкала данных. Для бальной шкалы опросника GSRS использовался критерий Манна-Уитни для непараметрических выборок. Нормальность распределения дисперсии рассчитывалась по критерию Шапиро-Уилка для малых выборок ($n < 50$). Уровень значимости всех критериев принимался как $p \leq 0,05$. Для статистической обработки использовался пакет программ IBM SPSS Statistic v. 19.0.

Результаты

Все пациенты, вошедшие в исследование, предъявляли жалобы, характерные для патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Уровень значимости различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ через 10 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения в I группе пациентов по критерию χ^2 -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p = 0,055$.

Уровень значимости различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ через 10 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения во II группе пациентов по критерию χ^2 -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,059$.

Также была выяснена достоверность различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ между

группами через 10 дней после лечения. Уровень значимости различий по критерию χ^2 -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,051$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после 10-ти дневного курса лечения выраженность клинических и морфологических симптомов в обеих группах достоверно не изменяется, однако уровень значимости различий между группами ($p=0,051$) не позволяет однозначно опровергнуть или подтвердить нулевую гипотезу (H_0), что позволит говорить о тенденции к достоверному уменьшению симптомов в группе пациентов, получающих итоприд.

Уровень значимости различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ через 30 дней после начала

Таблица 1.
Динамика изменений жалоб
пациентов.

Жалобы	До начала лечения (в %)	Через 10 дней после начала лечения (в %)		Через 30 дней после начала лечения (в %)	
	n = 32	I группа	II группа	I группа	II группа
		n = 16	n = 16	n = 16	n = 16
Изжога	67	48	58	24	31
Горечь во рту	41	29	36	11	22
Боли в подложечной области	46,2	31,2	39,1	15,1	26
Ощущения вздутия после при- ема пищи	48,7	35,4	40,1	18,9	27
Тошнота	25	12	19	4,1	5,2
Отрыжка воздухом или съеден- ной пищей	64	43,6	56	23,6	31,6
Чувство быстрого насыщения	14	10	11	6	7,7
Рвота	11,3	9,1	9,5	2,4	3,2

Таблица 2.
Динамика изменений эндо-
скопических признаков.

Эндоскопические признаки	До начала лечения		Через 10 дней после начала лечения				Через 30 дней после начала лечения			
	Количество пациентов		Количество пациентов				Количество пациентов			
			I группа		II группа		I группа		II группа	
	n=32	%	n=16	%	n=16	%	n=16	%	n=16	%
Гиперемия слизистой	14	46,15	12	75	13	81,2	4	25	11	68,7
Очаговый гастрит тела желудка	11	34,6	9	56,2	8	50	2	12,5	6	37,5
Очаговый гастрит антрального отдела желудка	6	19,2	3	18,7	3	18,7	1	6,25	2	12,5
Пилорит	6	19,2	4	25	4	25	2	12,5	2	12,5
Дуоденит	12	30,8	8	50	10	62,5	3	18,7	5	31,2
Гастропарез	12	38,5	10	62,5	12	75	0	0	8	50

терапии в сравнении с показателями до лечения в I группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,031$.

Уровень значимости различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ через 30 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения во II группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,056$.

Также была выяснена достоверность различий выраженности жалоб со стороны ЖКТ между группами через 30 дней после лечения. Уровень значимости различий по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,048$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после 30-тидневного курса лечения выраженность клинических симптомов в группе наблюдения значительно снижается, тогда как в группе сравнения остается практически неизменной. Следует также отметить, что выраженность жалоб остается достаточно высокой в обеих группах, что позволяет утверждать о необходимости комплексного лечения патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов с СД 2 типа.

В ходе проведения эндоскопического исследования у пациентов с СД 2 типа были выявлены следующие изменения слизистой оболочки (таблица 2).

Уровень значимости различий эндоскопических признаков через 10 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения в I группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,061$.

Уровень значимости различий эндоскопических признаков через 10 дней после начала терапии

в сравнении с показателями до лечения в II группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,058$.

Также была выяснена достоверность различий эндоскопических признаков между группами через 10 дней после лечения. Уровень значимости различий по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,069$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при 10-ти дневной терапии препаратом итоприд достоверных изменений эндоскопических признаков нет.

Уровень значимости различий эндоскопических признаков через 30 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения в I группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,023$.

Уровень значимости различий эндоскопических признаков через 30 дней после начала терапии в сравнении с показателями до лечения в II группе пациентов по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,062$.

Также была выяснена достоверность различий эндоскопических признаков между группами через 30 дней после лечения. Уровень значимости различий по критерию χ -квадрат с точным критерием Монте-Карло составил $p=0,032$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при 30-ти дневной терапии в группе пациентов, получающих итоприд достоверно уменьшается выраженность эндоскопических признаков патологии желудка, как в сравнении с началом лечения, так и в сравнении с группой пациентов, в лечении которых итоприд не применялся.

Обсуждение

Исходя из результатов исследования, можно заключить, что у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом клинически и эндоскопически выявляются симптомы, характерные для хронического гастрита. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа нуждаются в идентификации инфицированности *Helicobacter pylori* и эффективной комплексной терапии хронического гастрита. Назначение итоприда пациентам с сахарным диабетом и сопутствующим *Helicobacter pylori* – ассоциированным хроническим гастритом способствует уменьшению клинических и эндоскопических симптомов, характерных для диабетического гастропареза. Полученные результаты

диктуют необходимость активного выявления патологии ЖКТ и прицельного исследования нарушений моторики у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением как общедоступных методов, таких как ЭФГДС, так и узконаправленных, каковым могло бы служить более широкое внедрение в рутинную практику электрогастрографии. Кроме того, возникают задачи для дальнейшего изучения отдаленных и возможных нежелательных эффектов применения современных прокинетических препаратов в отношении данной категории пациентов и дальнейшего совершенствования существующих клинических протоколов курации и терапии.

Литература | References

1. Гуламов А. А. Обоснование потребности в консультативной помощи госпитализированным больным сахарным диабетом: автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.33, 14.00. 03). / А. А. Гуламов; Курск. КГМУ. Курск, 2005. – 24 с.
Gulamov A. A. Justification of the need for counseling care for hospitalized patients with diabetes mellitus: Abstract of PhD dissertation (Medicine): (14.00.33, 14.00.03). Kursk. KSMU. Kursk, 2005, 24 P. (In Russ.).
2. Бращенко А. В. Особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа у больных с неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.03). / А. В. Бращенко; Санкт-Петербург. ГОУДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования». СПб, 2008. – 21 с.
Brashenkova A. V. Peculiar properities of the clinical course of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Abstract of PhD dissertation (Medicine): (14.00.03). / A. V. Brashenkova; Saint-Petersburg. St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Saint-Petersburg. 2008, P. 21 (In Russ.).
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21(3). – С. 144–159.
Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Gelezhyakova A. V., Isakov M. A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and the structure of glucose-lowering therapy according to the federal diabetes mellitus registry, status 2017. Diabetes Mellitus. 2018; 21(3) 144–159 (In Russ.).
4. Ахмадуллина Г. И., Курникова И. А., Нуруллина Г. М. Системные нарушения, коморбидная патология и функция желудка у больных сахарным диабетом 2 типа. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 5 (47). – С. 125–131.
Akhmadullina G. I., Kurnikova I. A., Nurullina G. M. Systemic disorders, comorbid disease and stomach function in patients with type 2 diabetes. International Research Journal. 2016;5(47):125–131. (In Russ.).
5. Кирилюк Д. В., Шишкин А. Н. Диабетическая гастропатия (обзор) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2006. – Выпуск 1. – С. 5–15.
Kirilyuk D. V., Shishkin A. N. Diabetic Gastropathy (review). Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2006, Issue 1, pp. 5–15. (In Russ.).
6. Колесникова, Е. В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8(34).
Kolesnikova, E. V. Endocrine diseases and pathology of the digestive system. Mystetstvo likuvannya. 2006, No. 8(34). (In Russ.).
7. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013, no. 108, pp. 18–37.
8. Veldhuyzen van Zanten S. J., Jones M. J., Verlinden M., Talley N. J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2001, no. 96, pp. 689–696.
9. Шептулин А. А., Белоусов И. Б. Современные прокинетики и их роль в лечении гастроэнтерологических заболеваний // Клиническая медицина. – 2016 – № 94(3) – С. 178–182.
Sheptulin A. A., Belousova I. B. Modern prokinetics and their role in the treatment of gastroenterological pathology. Klinicheskaya meditsina. 2016; 94(3):178–182. (In Russ.).
10. Саприна Т. В., Файзуллина Н. М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы. // Сахарный диабет. – 2016 – № 19(4) – С. 322–330.
Saprina T. V., Fajzulina N. M. Diabetes type 2 diabetes in the elderly – solved and unsolved questions. Diabetes Mellitus. 2016;19(4):322–330. (In Russ.).
11. Мязин Р. Г. Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. // Российский медицинский журнал. – 2010 – № 6 – С. 355.
Myazin R. G. Comparison of prokinetic itopride and domperidone in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease and patients with functional dyspepsia. RMJ. 2010, no. 6, pp. 355. (In Russ.).
12. Holtmann G., Talley N. J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N. Engl. J. Med. 2006, Vol. 354, pp. 832–840.