Комбінація омепразол-домперидон у лікуванні кислотозалежних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: дослідження PRIDE-2

Кислотозалежні захворювання (КЗЗ) охоплюють групу розладів шлунково-кишкового тракту, як-от гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразкова хвороба та диспепсія. Їх об'єднує механізм розвитку через порушення захисних функцій слизової оболонки чи посилення секреції кислоти [1].

КЗЗ уражають мільйони людей у всьому світі, стають причиною смертності та захворюваності [2]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД) також є серйозною проблемою громадського здоров'я, що поширюється стрімкими темпами. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), наразі 537 млн дорослих людей у всьому світі живуть із ЦД [3]. Окрім добре відомих ризиків мікро- і макросудинних ускладнень, ЦД також визнано фактором ризику ускладненого КЗЗ [4]. Вважається, що ушкодження ентеральної нервової системи внаслідок незворотної вегетативної нейропатії або окислювального стресу є причиною чи фактором, що сприяє шлунково-кишковій дисфункції у пацієнтів із ЦД [5]. Окрім того, в пацієнтів із ЦД часто спостерігається зниження шлункової секреції [6]. Майже 75% хворих із ЦД мають ту чи іншу форму шлунково-кишкової дисфункції через порушення моторики кишечнику [7]. Повідомляється, що поширеність порушення моторики стравоходу та симптомів ГЕРХ у пацієнтів із ЦД становить 63 та 41% відповідно [8, 9].

КЗЗ суттєво впливають на якість життя та продуктивність хворих [1]. Поширені скарги: кислий рефлюкс, регургітація, біль у грудях, кашель і дисфагія [10]. Інші часті симптоми: головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, закреп, нудота, блювання та метеоризм [11, 12].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) становлять основу терапії КЗЗ, оскільки вони є потужними інгібіторами секреції шлункової кислоти [1]. ІПП специфічно пригнічують Н+/К+-АТФ-азу, що спричиняє незворотне пригнічення секреції кислоти [13]. Омепразол є першим представником класу ІПП; його ефективність у лікуванні КЗЗ добре визнана [14]. Поєднання ІПП із прокінетичним агентом сприяє швидкому проходженню ліків до верхнього відділу кишечнику, запобігаючи в такий спосіб порушенню кислотної супресії через уникнення затримки ІПП у шлунку. Серед прокінетичних агентів домперидон має менше побічних ефектів, кращий профіль безпеки для серця [15] та суттєво покращує симптоми з боку шлунково-кишкового тракту [16]. Крім лікування шлункових ускладнень, пов'язаних із ЦД, ІПП також продемонстрували свою роль у покращенні контролю глікемії, ймовірно, шляхом підвищення концентрації гастрину в сироватці крові. Гастрин впливає на метаболізм глюкози через сприяння регенерації/поділу β-клітин і посилення секреції інсуліну [17, 18].

Дослідження PRIDE-2 було проведено для оцінки безпеки й ефективності комбінації омепразолу та домперидону в лікуванні КЗЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують фіксовану протидіабетичну терапію в умовах реальної практики.

Методи

Ретроспективне обсерваційне дослідження PRIDE-2 (PRoton-pump Inhibitors in patients with type 2 DiabEtes mellitus) проводилося за участю хворих, які відвідували амбулаторні заклади охорони здоров'я в 3 індійських штатах, у період із березня 2018 по квітень 2021 року. До випробування залучали дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу та нещодавно діагностованим КЗЗ, які отримували фіксовані пероральні гіпоглікемічні препарати (ПГП) протягом щонайменше 3 міс до візиту 1. Хворі, котрим призначали комбінацію омепразолу та домперидону для лікування КЗЗ протягом щонайменше 4 тиж, були залучені до дослідження PRIDE-2. Виключалися пацієнти із ЦД 1 типу чи гестаційним ЦД, хворі, які отримували інсулін або інші ін'єкційні препарати, а також особи із ЦД 2 типу, котрим для лікування КЗЗ призначалися антагоністи Н2-рецепторів чи інші ІПП.

Результати дослідження оцінювали під час візиту 0 (за 90 днів до візиту 1), візиту 1 (індексного візиту) та візитів 2, 3, 4 і 5 (через 30, 60, 90 і 120 днів після індексного візиту). Основний результат полягав в оцінці клінічного покращення, визначеного як полегшення симптомів або зникнення симптомів КЗЗ під час візиту 5 порівняно з візитом 1. Безпека оцінювалася шляхом визначення кількості побічних подій, про які повідомлялося протягом періоду дослідження. Вторинним результатом був вплив комбінації омепразолу та домперидону на контроль глікемії. Його визначали за середнім відсотком зниження глікемічних параметрів, включаючи глікований гемоглобін HbA_{1c}, рівень цукру в крові натще (FBS), рівень цукру в крові після прийому їжі (PPBS) і випадковий рівень цукру в крові, під час візиту 1 порівняно з візитом 0, а також під час візиту 5 порівняно з візитом 1.

Безперервні змінні (наприклад, вік і тривалість) описувалися як середні та порівнювалися за допомогою t-критерію/U-критерію Манна – Уїтні. Категоріальні змінні (наприклад, стать, місто/штат) були представлені у відсотках/пропорціях і порівнювалися за допомогою тесту χ^2/точного критерію Фішера. Значення $p \leq 0{,}05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Вихідні характеристики

Загалом до випробування залучили 174 пацієнтів із ЦД 2 типу та КЗЗ. Середній вік становив 51,5±9,6 року, більшість популяції – чоловіки (59,8%). Значна частка хворих мала численні супутні захворювання; найчастіше – серцево-судинну патологію (53,3%). Серед супутніх лікарських засобів найчастіше використовували серцево-судинні (56,0%), ендокринні препарати (40,0%) і діуретики (4,0%). Крім того, пацієнти приймали фіксовані ПГП, включаючи комбінацію метформіну та глімепіриду (62,6%), метформіну і вілдагліптину/ситагліптину (23,6%), а також монотерапію метформіном (13,8%).

Під час візиту 1 пацієнти переважно скаржилися на печіння в епігастрії (84,5%) та біль у животі (75,3%). Деякі хворі також повідомляли про нудоту (60,3%), порушення випорожнення (43,1%), метеоризм (28,7%) та втрату апетиту (27,0%).

Симптоматичне полегшення

На рисунку представлено динаміку симптомів за візитами. Кількість пацієнтів, які відчували печіння в епігастрії, зменшилася зі 147 під час 1 візиту до 46 під час візиту 5, при цьому у 68,7% хворих спостерігалося полегшення симптому ($p<0{,}001$). Про біль у животі повідомив 131 пацієнт під час візиту 1, кількість поступово зменшилася до 11 під час візиту 5; отже, симптом зник у 91,6% хворих ($p<0{,}001$). Кількість пацієнтів, які повідомили про нудоту, зменшилася зі 105 під час 1 візиту до 11 під час візиту 5, а це свідчить про те, що 89,5% пацієнтів досягли полегшення ($p<0{,}001$). Кількість осіб, які скаржилися на порушення випорожнень, зменшилася із 75 до 4 під час візиту 5 порівняно з візитом 1; 94,7% досягли симптоматичного полегшення ($p<0{,}001$). Жоден із пацієнтів не скаржився на метеоризм під час візиту 5 ($p<0{,}001$). Покращення апетиту було зареєстровано в 93,6% пацієнтів, оскільки кількість хворих, які відчували втрату апетиту, зменшилася із 47 до 3 під час візиту 5 порівняно з візитом 1 ($p<0{,}001$).

Контроль глікемії

Процентне зниження середнього рівня HbA1c становило 9,47% від візитів 0 до 1 ($p<0{,}001$), тобто до початку прийому комбінації омепразолу та домперидону, коли пацієнти отримували лише ПГП. Подальше статистично значуще зниження на 6,8% (від візиту 1 до 5; $p<0{,}001$) спостерігалося, коли пацієнти приймали ПГП разом із комбінацією омепразолу та домперидону. Так само було встановлено, що процентне зниження середнього рівня FBS становило 16,8% від візитів 0 до 1 ($p<0{,}001$) із подальшим зниженням на 11,5% від візитів 1 до 5 ($p<0{,}001$). Помітне зниження на 22,4% середніх рівнів PPBS спостерігалося від візитів 0 до 1 ($p<0{,}001$), а потім відбулося подальше зниження на 11,5% від візитів 1 до 5 ($p<0{,}001$). Зниження випадкового рівня цукру в крові було зареєстровано на 17,8% від візитів 0 до 1 ($p<0{,}001$) із подальшим зниженням на 9,7% на візитах з 1 до 5 ($p<0{,}001$).

Переносимість

Комбінація омепразолу та домперидону добре переносилася пацієнтами із ЦД 2 типу та КЗЗ. Із загальної кількості (174 хворих) лише 2 (1,1%) повідомили про побічні ефекти, включаючи біль у м'язах і кістках.

Обговорення

Результати дослідження PRIDE-2 продемонстрували, що комбінація омепразолу та домперидону забезпечує значне полегшення симптомів КЗЗ, як-от печіння в епігастрії, біль у животі, нудота, порушення випорожнень, метеоризм і втрата апетиту, в пацієнтів із ЦД 2 типу. Ці висновки узгоджуються з наявними в літературі доказами, які показали, що комбінація омепразолу та домперидону добре переноситься і є ефективною в разі захворювань, пов'язаних із кислотністю. В рандомізованому контрольованому дослідженні лікування комбінацією омепразолу та домперидону протягом 8 тиж забезпечувало значне зменшення тяжкості печії серед пацієнтів із ГЕРХ (n=60): спостерігалося статистично значуще зниження оцінки за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) із 77,9±11,7 до 1,7±3,30. Крім того, після лікування у 83,3% пацієнтів було виявлено повне усунення симптомів рефлюксу, а в 92% випадків – загоєння езофагіту [19]. Інше дослідження продемонструвало ефективність комбінації омепразолу та домперидону за показниками ВАШ щодо таких клінічних симптомів, як набряк, біль, відчуття печіння та кисла регургітація в пацієнтів із хронічним гастритом (n=48) після лікування тривалістю 3 тиж [20]. За результатами метааналізу 16 досліджень, який включав 1446 пацієнтів, повідомлено, що застосування комбінації ІПП і прокінетиків зумовило помітне зменшення глобальних симптомів ГЕРХ незалежно від того, який прокінетик призначали [21].

Протягом проведення дослідження PRIDE-2 серйозних побічних ефектів не спостерігалося; отже, комбінацію омепразолу та домперидону було визначено як відносно безпечну при призначенні одночасно із ПГП. Ці висновки узгоджуються зі спостереженнями в дослідженні IV фази, згідно з якими комбінація омепразолу та домперидону добре переносилася, оскільки пацієнти з ГЕРХ повідомляли лише про незначні побічні ефекти, як-от набряк грудних залоз і головний біль [19]. Крім того, різні випробування продемонстрували сприятливий профіль безпеки обох препаратів окремо [22, 23]. В аналізі зведених даних опублікованих випробувань, що включали 2812 хворих, було зазначено, що омепразол спричиняє лише незначні побічні ефекти, як-от головний біль, діарея, нудота, висипи [22]. Ретроспективний огляд майже 100 пацієнтів, які страждали на гастропарез і отримували домперидон, дозволив дійти висновку, що препарат добре переноситься [23]. Крім того, повідомляється, що домперидон має кращий профіль безпеки для серця порівняно з іншими прокінетиками [15].

У дослідженні PRIDE-2 спостерігалося значне покращення глікемічних показників від візиту 0 до візиту 1, що можна пояснити дією ПГП. Однак причиною подальшого поліпшення параметрів глікемії від візитів 1 до 5 може бути додавання омепразолу до існуючої схеми лікування КЗЗ. Спостерігалося виразне покращення глікемічних параметрів, як-от HbA_{1c}, FBS і PPBS у пацієнтів із ЦД 2 типу після прийому ІПП протягом 24 тиж. Попереднє ретроспективне дослідження також продемонструвало значно нижчі показники середнього HbA_{1c} (7,0%) серед хворих, котрі одночасно приймали ІПП, порівняно з пацієнтами, які їх не приймали (7,6%) [25]. Ці результати свідчать про потенційну роль ІПП у покращенні глікемічного контролю, однак для підтвердження цього клінічного ефекту необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження з більшою кількістю пацієнтів.

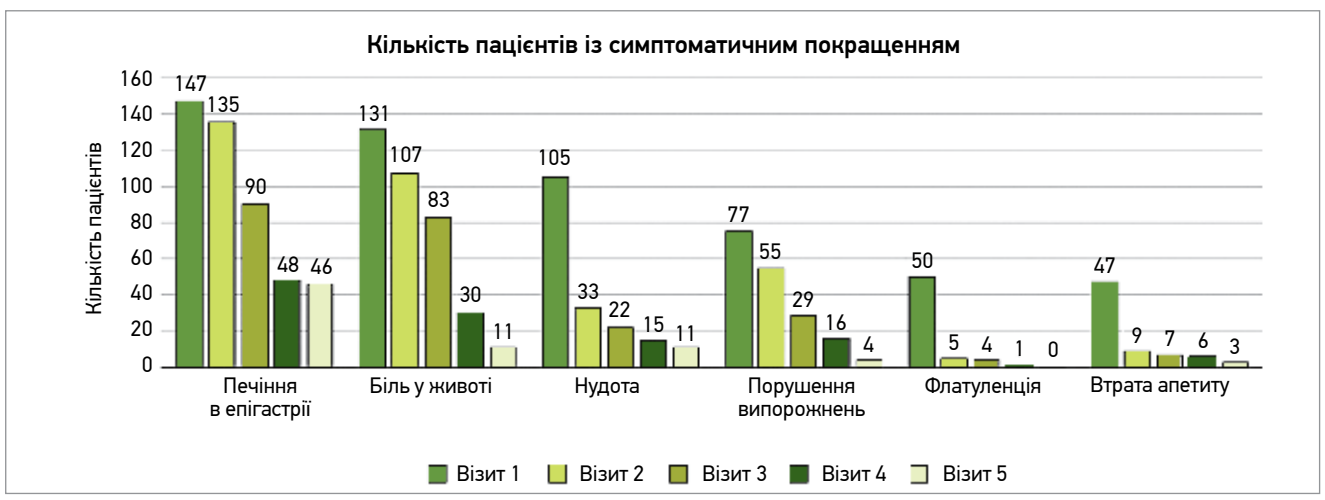

Рис. Ефективність комбінації омепразол-домперидон щодо полегшення симптомів

ВИСНОВКИ

Комбінація омепразолу та домперидону продемонструвала значну ефективність у полегшенні симптомів, пов'язаних із КЗЗ, у пацієнтів із ЦД 2 типу. Було виявлено, що комбінація добре переноситься і може безпечно застосовуватися хворими із ЦД 2 типу та КЗЗ, які одночасно приймають ПГП. Окрім того, в цих пацієнтів також спостерігалося покращення параметрів глікемії, що має бути підтверджено подальшими рандомізованими контрольованими дослідженнями.

За матеріалами: Saboo B., Mulwani N., Petare A.U. et al. A real-world retrospective study of omeprazole-domperidone combination in managing acid peptic disease with PRoton-pump Inhibitors in patients with type 2 DiabEtes mellitus (PRIDE-2). Drugs Context. 2023; 12: 2022-10-3. https://doi.org/10.7573/dic.2022-10-3.

Список літератури доступний за посиланням: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36816461/.

Адаптований переклад з англ. ***Ігоря Петренка***

ОМЕЗ® 20

омепразол 20 мг

Серед брендованих омепразолів **№1** у світі[1] (у періоді 12 міс. до березня 2022 включно)[1]

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ [2] для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Показання

Діти віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг:

лікування рефлюкс-езофагіту;
симптоматичне лікування печії та кислотної регургітації при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі.

Діти віком від 4 років:

- у комбінації з антибіотиками лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої H. pylori.

1. За даними IQVIA, MIDAS Database, за 12-місячний період, по березень 2022 року включно; (MAT Mar 2022). Серед брендованих омепразолів на світовому ринку, в упаковках. Лист підтвердження IQVIA від 02.03.2022, на основі екстраполяції даних бази MIDAS компанії IQVIA, отриманих для виборки з 76 країн та територій світу. Розрахунки можуть містити статистичну похибку.

2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ®

Витяг з інструкції з медичного застосування лікарського засобу ОМЕЗ® 20. **Склад:** діюча речовина: omeprazole; **Лікарська форма:** Капсули. 1 капсула містить омепразолу 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС A02BC01. **Показання.** *Дорослі:* - для лікування та профілактики рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); - для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів категорії ризику; - для ерадикації Helicobacter pylori (H. pylori) при пептичній виразці – у комбінації з відповідними антибіотиками; - для лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, у т. ч. рефлюкс-езофагіту; - для довготривалого лікування пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою; - для лікування синдрому Золлінгера – Еллісона. *Діти:* діти віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг: - для лікування рефлюкс-езофагіту; - для симптоматичного лікування печії та кислотної регургітації при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі; діти віком від 4 років: - для лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої H. pylori – у комбінації з антибіотиками. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензимідазолів або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: часто – діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко – сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія. Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України від 30.05.2019 р. № 1212.

Dr.Reddy's

OM-09-03-2023-Rx1-7.1