ZU_2013_Endo_2.qxd 02.07.2013 12:12 Page 30

В.І. Боцюрко, д.м.н., професор, **І.Г. Бабенко**, к.м.н., кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету

Діабетичний гастропарез

Застосування нових технологій і методів дослідження на молекулярному і генетичному рівнях дозволяє краще зрозуміти тонкощі патогенетичних механізмів розвитку і прогресування хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД). Серед них діабетичній автономній (вегетативній) невропатії (ДАН) належить особливе місце. Її полісиндромність призводить до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів. Порушення виникають у всіх органах і системах, що змушує хворих на ЦД звертатися до лікарів різних спеціальностей – терапевтів, неврологів, кардіологів, гастроентерологів та ін.

В.І. Боцюрко

У 30-75% пацієнтів із ЦД діагностують порушення функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Частоту ураження органів травлення у таких хворих можна обґрунтувати розвитком діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії.

Згідно з клінічною класифікацією ДАН (Балаболкін М.І., 2000) однією з її форм є гастроінтестинальна, проявами якої можуть бути смакова гіперсалівація, гіпо-/атонія шлунка (гастропарез), атонія стравоходу, гіпомоторика кишечнику, функціональний гіпоацидоз, рефлюкс-езофагіт, дисфагія, приєднання дисбактеріозу (діабетична ентеропатія), діарея, атонія жовчного міхура та дискінезія жовчних шляхів зі схильністю до холелітіазу, реактивним панкреатитом, абдомінальним больовим синдромом.

Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія – комплекс нейром'язових розладів ШКТ у хворих на ЦД, який виникає внаслідок порушення скорочувальної функції шлунка і моторно-евакуаторних властивостей кишечнику, проявами яких є шлунково-кишкові дизритмії, гастропарез, зниження рухової активності антрального відділу шлунка та його дилатація, антродуоденальна дискоординація, ентеропатія, що потенціюють розвиток дисфункції ШКТ і синдрому диспепсії.

Клінічні ознаки шлунково-кишкової форми ДАН:

– атонія (парез) шлунка;
– дискінезія стравоходу;
– атонія жовчного міхура;
– ентеропатія;
– діарея;
– аноректальна дисфункція;
– абдомінальний больовий синдром.

Патофізіологія уражень органів ШКТ у хворих на ЦД

Основним патогенетичним фактором розвитку ДАН є хронічна гіперглікемія на тлі абсолютної чи відносної інсулінової недостатності.

Розвиток діабетичної нейропатії – складний, багатофакторний процес, який включає метаболічний інсульт нервових волокон, нервово-судинну недостатність, аутоімунне ураження і дефіцит нейрогуморального фактора росту.

Найбільш частими проявами ДАН є сповільнення шлункової евакуації, зменшення постпрандіальної гастральної скоротливості і порушення проксимальної шлункової чутливості.

Патогенез рухових розладів органів системи травлення залишається недостатньо вивченим, однак є всі підстави вважати, що це багатофакторний процес, в основі якого лежать порушення як центрального, так і периферичного відділів вегетативної нервової системи. Виникають розлади модулюючого впливу останньої, як правило, за рахунок переваги гальмівної іннервації порівняно зі збуджувальною внаслідок порушення проведення нервових імпульсів на рівні нервових волокон і сплетінь. Крім того, спостерігається зменшення кількості і зниження якості клітин-пейсмейкерів, власних водіїв ритму, інтерстиціальних клітин Кахаля, які розташовані у стінці порожнистих органів ШКТ, що призводить до уповільнення і послаблення сили перистальтичних хвиль.

Іннервація органів системи травлення здійснюється через екстрамуральні нервові утворення: симпатична нервова система (медіатор норадреналін), парасимпатична нервова система (медіатор ацетилхолін). Головна їх функція полягає в регуляції і координації роботи травної системи. Інтрамуральні нервові утворення – підсерозне нервове сплетіння; підслизове нервове сплетіння; основна їх функція – передача нервового імпульсу всередині стінки органа від вищерозташованого відділу до нижчерозташованого і можливість автономного функціонування кишки.

Патогенетична модель розвитку діабетичних уражень ШКТ є багатостадійним процесом, який включає каскад механізмів:

• активація поліолового шляху обміну глюкози, зниження активності Na^+/K^+-АТФази;
• гексозаміновий шлях обміну глюкози;
• активація процесів глікозилювання;
• порушення ендокринної регуляції ШКТ.

Ключовим ферментом поліолового шляху обміну глюкози є альдозоредуктаза, яка за звичайних умов слугує для знешкодження токсичних альдегідів з утворенням алкоголю. У разі фізіологічної концентрації глюкози всередині клітини її обмін відбувається без участі альдозоредуктази. Унаслідок підвищення рівня глюкози всередині клітини у процесі окислювальної реакції за участі альдозоредуктази вона перетворюється на сорбітол, а під дією сорбітолдегідрогенази утворюється фруктоза. Під час зазначених реакцій використовують велику кількість НАДФ·Н сполук, які необхідні для відновлення глутатіону – універсального внутрішньоклітинного антиоксиданту. Дефіцит останнього призводить до суттєвого пригнічення системи антиоксидантного захисту, а отже, збільшення імовірності пошкодження клітини внаслідок активації оксидантного стресу.

На тлі підвищення рівня глюкози всередині клітини, яка повністю не метаболізується гліколітичним шляхом, відбувається активація гексозамінового шляху обміну глюкози, яка через низку проміжних продуктів за участі ферменту глутамін-фруктозо-6 фосфат амінотрансферази перетворюється на N-ацетилглюкозамін. Приєднуючись до залишків серіну і треоніну, ця сполука здатна спричиняти різноманітні внутрішньоклітинні пошкодження, у тому числі на генетичному рівні. Як наслідок, зростає експресія трансформуючого фактора росту β_1, інгібітора активатора плазміногену-1 і фактора росту тромбоцитів, що призводить до посилення гемокоагуляції і розвитку судинної дисфункції.

Найбільш частим проявом діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії є уповільнення шлункової евакуації, зменшення постпрандіальної антральної скоротливості і порушення проксимальної шлункової чутливості. Проте є всі підстави вважати, що в основі цього процесу лежать розлади функцій центрального і периферичного відділів вегетативної нервової системи зі змінами гормонального статусу, які позначаються на функції органів ШКТ. Гуморальний вплив відбувається безпосередньо на м'язових волокнах та опосередковано через нервові елементи.

Дисфункція ШКТ у хворих на ЦД розвивається внаслідок порушення секреції і дії шлунково-кишкових гормонів, які перебувають під контролем вегетативної нервової системи. Зокрема, секреція панкреатичного поліпептиду регулюється парасимпатичною нервовою системою. Секреція цього білка знижується на тлі автономної нейропатії, фізичного навантаження, гіпоглікемії або після вживання їжі. Порушення секреції мотиліну потенціює розлади моторики ШКТ. Підвищення рівня гастрину у хворих на ЦД, імовірно, виникає внаслідок пригнічення гальмівного впливу з боку блукаючого нерва.

Основними стимуляторами моторики після вживання їжі є холецистокінін, гастрин та інсулін. Відомо, що інсулін чинить опосередкований вплив через центри блукаючого нерва. Гастрину властива вибіркова активація моторики дванадцятипалої кишки і верхніх відділів тонкого кишечнику, проте подібно до холецистокініну гастрин не викликає типових скорочень, які виникають після вживання їжі, а його рівень у процесі травлення нестабільний. Глюкагон забезпечує гальмівний вплив на моторну активність тонкого кишечнику. Грелін – гастроінтестинальний пептид, який стимулює продукцію гормона росту, а також відповідає за появу відчуття голоду і посилює перистальтику шлунка. Цей цитокін виробляється порожнім шлунком і тонким кишечником і надходить у кровоносне русло. Безпосередньо перед вживанням їжі рівень греліну у крові зростає, і розвивається відчуття голоду. Провідна роль належить глюкагоноподібному пептиду-1, який бере участь у процесах регуляції швидкості спорожнення шлунка, володіє центральними механізмами модуляції відчуття насичення і відновлення глюкозозалежної постпрандіальної глікемії.

Додатковим патогенетичним фактором порушення рухової функції верхніх відділів травного тракту можна вважати накопичення азотистих продуктів розщеплення білка, таких як сечовина і креатинін, що спостерігається на тлі нефропатії. Ці речовини у процесі виділення через слизову оболонку травного тракту подразнюють рецептори і рефлекторно стимулюють блювотний центр, викликаючи пілороспазм, нудоту і блювання. У разі больового синдрому в ділянці живота виникає необхідність диференціювати прояви кетоацидозу, які маскуються під запальні захворювання органів черевної порожнини (дивертикуліт, апендицит). Тривала гіперглікемія та гіпокаліємія можуть ускладнювати перебіг діабетичних уражень ШКТ.

Діабетичний гастропарез

Розвиток рухових порушень стравоходу зумовлений насамперед ДАН: зменшуються амплітуда і частота перистальтичних хвиль, зростає кількість асинхронних і неефективних хвиль, знижується тиск нижнього стравохідного сфінктера, а це є передумовою виникнення гастроезофагеального рефлюксу. Завдяки природним захисним механізмам бар'єрної функції нижнього сфінктера стравоходу і кліренсу стравоходу пошкодження слизової оболонки стравоходу, виражена печія у хворих при цьому не виникають. Прогресування гастроезофагеального рефлюксу призводить до порушення випорожнення (парезу) шлунка, що викликає застій і накопичення у ньому шлункового соку, їжі, дуоденального вмісту.

Гіперглікемія має виражений вплив на шлункову функцію і розвиток діабетичного гастропарезу (ДГ). Раніше цей синдром діагностували вкрай рідко, незважаючи на те що уповільнення шлункового транзиту спостерігається у 30-50% осіб, хворих на ЦД, адже не всі пацієнти мають серйозні симптоми, пов'язані з патологією верхніх відділів органів травлення. ДГ може істотно знижувати якість життя пацієнта внаслідок розвитку синдрому диспепсії.

Поняття «диспепсія» має дуже широке тлумачення, його прямий переклад – «порушене травлення». Експерти Міжнародної робочої групи з розробки діагностичних критеріїв гастроентерологічних захворювань вважають, що диспепсія – це симптомокомплекс, який включає диспептичні прояви, що можуть виникати під час вживання їжі або бути індукованими нею (постпрандіальні) у поєднанні з болем в епігастральній ділянці.

Основні симптоми диспепсії: відчуття розпирання після вживання їжі, швидка насичуваність, епігастральний біль чи печія, дискомфорт у шлунку, нудота, блювання, зниження маси тіла, уповільнене спорожнення шлунка. У хворих на ЦД спостерігається варіабельне всмоктування глюкози, що зумовлює труднощі контролю глікемії. Усе це може призвести до хронізації симптомів гастропарезу і значно погіршити глікемічний контроль. Наявність одного чи більше із зазначених симптомів у пацієнта дозволяє діагностувати диспепсію.

Діагностичний алгоритм діабетичного гастропарезу

Діагностика ДАН у осіб із ЦД, які страждають на розлади органів травлення, ґрунтується на даних анамнезу захворювання, тривалості ЦД і тяжкості його перебігу. Дані об'єктивного обстеження пацієнтів з підозрою на ДГ дуже обмежені. Вони можуть відображати лише зміни, характерні для хворих на ЦД (зниження тургору шкіри, трофічні порушення, синдром діабетичної стопи і т.д.), а також прояви автономної кардіопатії (тахікардія спокою, фіксований ригідний серцевий ритм, аритмії, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до фізичного навантаження, набряки). Тільки у разі розвитку тяжкого гастропарезу визначається «шум плескоту». Зіставлення даних об'єктивного обстеження з інформацією, отриманою під час опитування пацієнта, дозволяє виявити стани, які могли зумовити виникнення диспепсії, і перейти до наступного етапу діагностики – виконання лабораторних тестів. Результати розгорнутого загального аналізу крові можуть відображати патологічні зміни, характерні для інфекційного чинника чи ракового ураження. Тест на вагітність проводять у разі необхідності, крім того, з метою виключення гіпотиреозу вимірюють рівень тиреотропного гормона, за наявності болю у животі для встановлення діагнозу панкреатиту визначають рівень амілази та метаболічний профіль. Наступний етап обстеження полягає у виконанні ендоскопії або рентгенологічного обстеження верхніх відділів ШКТ для виключення механічної обструкції чи іншої патології, проведенні ультразвукового дослідження за наявності симптоматики з боку жовчних шляхів або вираженого болю в животі.

Захворювання стравоходу діагностують у пацієнтів із проявами ДАН за допомогою інструментальних методів обстеження:

ZU_2013_Endo_2.qxd 02.07.2013 12:12 Page 31

сцинтиграфії стравоходу, манометрії, імпедансного добового pH-моніторингу, рідше – рентгеноскопії з контрастуванням барієвою сумішшю. Для оцінки стану слизової оболонки показано проведення ендоскопії стравоходу.

Діагностичні критерії ДГ встановлюють за допомогою електрогастрографії, сцинтиграфії шлунка, ультразвукового методу визначення періоду напіввиведення вмісту шлунка, антродуоденальної манометрії. Відомо, що у пацієнтів із ЦД під час проведення внутрішньостравохідної манометрії і сцинтиграфії спостерігається уповільнення стравохідного транзиту на 40-60%, що зумовлює зменшення амплітуди і частоти перистальтичних хвиль із зростанням частоти асинхронних і неефективних хвиль. За допомогою електрогастрографії можна виявити тахі- , бради- чи нормогастрію або поширення шлункових хвиль, а за наявності рецидивуючого блювання необхідно виключити механічну обструкцію. Якщо під час гастроскопії після 12-годинного голодування виявляють залишки неперетравленої їжі, це свідчить про сповільнення процесів спорожнення шлунка.

За допомогою сцинтиграфії можна підтвердити діагноз парезу шлунка. Пацієнт споживає яєчню, мічену технецієм, і кожні 15 хв протягом 4 год оцінюють спорожнення шлунка. Позитивним критерієм діагностики є затримка більше ніж 10% їжі через 4 год.

^{13}C-октаноєвий дихальний тест спрямований на дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка, а саме здатності шлунка евакуювати тверду їжу. Хворому вводять ^{13}C-октаноєву кислоту (з яєчнею), вона розщеплюється і метаболізується в печінці з утворенням $^{13}CO_2$, який визначають у видихуваному повітрі. Проводять математичну обробку результатів. Сумарна концентрація $^{13}CO_2$ корелює зі швидкістю евакуації з шлунка твердої їжі. У разі зменшення сумарної концентрації $^{13}CO_2$ роблять висновок про недостатню евакуаторну здатність шлунка.

Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка також діагностують за допомогою неінвазивних методів, серед яких золотим стандартом є сцинтиграфія з ^{99}Tc.

Магнітно-резонансна томографія дозволяє одночасно оцінювати спорожнення шлунка і його моторику.

Оптимальним методом вважають ультразвукову методику визначення періоду напіввиведення шлункового вмісту, наприклад із застосуванням 400 мл фізіологічного розчину при кімнатній температурі. Виявлення прискорення чи уповільнення евакуації вмісту шлунка за допомогою ультразвукового методу дозволяє діагностувати автономний ДГ.

У спеціальних дослідженнях із застосуванням антродуоденальної манометрії у хворих на ЦД було встановлено такі відхилення: послаблення моторики антрального відділу шлунка з уповільненням евакуації вмісту (гастропарез), порушення координації антральної і дуоденальної перистальтики (за типом функціонального стенозу пілоруса або дуоденогастрального рефлюксу), зміни параметрів шлункової перистальтики (тахі-, брадигастрія), недостатнє розслаблення проксимального відділу шлунка після вживання їжі (порушення шлункової акомодації). Проте ступінь порушень моторики не повною мірою відповідає вираженню суб'єктивних відчуттів пацієнтів.

Тяжкість парезу шлунка можна оцінити за допомогою класифікації, наведеної у таблиці 1.

Нині перераховані інструментальні методи використовують переважно в умовах спеціалізованих медичних стаціонарів та для наукових цілей, тоді як у клінічній практиці їх застосування дуже обмежене, за винятком ультрасонографії. Отже, слід зазначити, що під час формулювання діагнозу необхідно виконати низку обстежень і вміти інтерпретувати їх результати, якщо не самостійно, то консилярно з гастроентерологами і лікарями функціональної діагностики.

Таблиця 1. Класифікація парезу шлунка (за Abell T.L. et al., 2006)

I стадія: легкий перебіг
Симптоматика порівняно легко піддається контролю. Хворі можуть підтримувати масу тіла та адекватно харчуватися, перебуваючи на звичайній дієті або з незначними її модифікаціями. Для мінімізації негативного впливу гіперглікемії на функцію шлунка необхідно підтримувати оптимальний рівень глюкози у крові
II стадія: компенсований перебіг
Помірна симптоматика, яка частково піддається контролю за допомогою фармакологічних засобів (зазвичай комбінації протиблювотних і прокінетичних засобів, які хворі приймають регулярно через визначений інтервал часу). Пацієнти можуть адекватно харчуватися після корекції дієти та способу життя
III стадія: недостатність функції шлунка
Симптоматика не піддається медикаментозній корекції. Хворі не можуть адекватно орально харчуватися. Необхідне інтенсивне лікування, у тому числі госпіталізація для внутрішньовенної гідратації, введення інсуліну, протиблювотних і прокінетичних засобів. Тривале лікування може включати повне ентеральне або парентеральне харчування з ендоскопічними та/або хірургічними втручаннями

Принципи лікування діабетичного гастропарезу

Обираючи стратегію лікування діабетичного парезу шлунка, слід виключити іншу етіологію цієї патології, оцінити тяжкість захворювання, скоригувати можливий дефіцит харчування.

Необхідно уникати призначення лікарських засобів, які можуть погіршувати моторну функцію ШКТ. Вивільнення шлунка сповільнюють антациди, які містять гідроксид алюмінію, а також антихолінергічні препарати, β-адреноміметики, блокатори кальцієвих каналів, дифенгідрамін, антагоністи H_2-гістамінових рецепторів, α-інтерферон, леводопа, наркотичні анальгетики, інгібітори протонної помпи, сукральфат та трициклічні антидепресанти, а прискорюють – β-адреноблокатори та прокінетичні засоби.

Високий рівень глюкози у крові може порушувати ритм скорочень шлунка і сповільнювати його спорожнення, тому важливо якомога частіше контролювати динаміку цього показника.

Корекція глікемії: у хворих на ЦД 1 типу адекватною дозою інсуліну вважають таку, яка забезпечує рівень глюкози у крові натще в межах 5,1-6,5 ммоль/л, а рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) – 6,1-7,5%, тоді як у пацієнтів із ЦД 2 типу цільові значення глікемії натще не повинні перевищувати 6,0 ммоль/л, постпрандіальної глікемії – 7,5 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,5%. Саме такий глікемічний контроль не потенціює передумови для розвитку шлункової дизритмії та автономної дизрегуляції. Дещо складнішим є питання щодо застосування таблетованих цукрознижувальних препаратів. Відомо, що похідні сульфонілсечовини (гліпізид, гліквідон, глібенкламід, глімепірид) і постпрандіальні регулятори (бігуаніди – метформін) можуть викликати диспепсію. Іноді доцільно замінити препарат на лікарський засіб іншого класу чи перевести хворого на інсулінотерапію, нехай навіть тимчасово, до нормалізації рівня глюкози у крові. Після досягнення цільового рівня глюкози можливий зворотній перехід (під контролем глікемічного профілю) на таблетовані цукрознижувальні препарати.

Модифікація способу життя і харчування, корекція раціону є невід'ємною складовою лікування синдрому диспепсії у пацієнтів із ЦД.

Основні вимоги до раціону хворих із легким перебігом ДГ:

• Харчування має бути частим (кожні 4-5 год), але невеликими (дробними) порціями. Переїдання, особливо у вечірній і нічний час, як і тривале голодування, повністю виключаються.

• Прийом їжі має відбуватися у спокійних умовах, без сильних зовнішніх подразників.

• Якщо пацієнт поспішає, йому слід утриматися від їжі або ж вжити невелику кількість рідкої страви, яка містить незначну кількість жирів і білків.

• Швидкий прийом їжі, розмови під час їди, куріння, особливо натще, часто спричиняють скупчення газів у шлунку з появою здуття живота, відрижки повітрям, відчуття переповнення шлунка.

• Враховуючи, що рідка їжа легше надходить із шлунка до дванадцятипалої кишки, її обов'язково слід включати до харчового раціону. Небажано використовувати під час приготування перших та інших страв харчових концентратів і продуктів, які містять навіть дозволені стабілізатори та консерванти.

• Їжа не має бути дуже гарячою або дуже холодною.

• У період виникнення симптомів диспепсії з раціону виключаються чи істотно обмежуються страви, під час приготування яких додаються томатні пасти, у тому числі борщ, піца, вироби з тіста, рису, насамперед плов, солодкі компоти і соки, шоколад та інші солодощі, овочі та фрукти у сирому вигляді, міцний чай, кава, особливо розчинна, газовані напої.

• Якщо у харчовому раціоні були присутні м'ясні продукти, особливо жирні, пацієнту не слід у цей прийом їжі вживати молочні продукти, у першу чергу незбиране молоко.

• Необхідно обмежити вживання продуктів, які містять грубу клітковину.

Фармакологічна корекція є основою медикаментозного лікування ДГ. Вона передбачає застосування прокінетиків (метоклопраміду, домперидону) – групи препаратів, які на різних рівнях і за допомогою різних механізмів змінюють пропульсивну активність ШКТ і прискорюють транзит харчового болюса по ньому. Вони відрізняються за механізмом дії, дозуванням, ефективністю і профілем безпеки. У таблиці 2 наведено лікарські засоби, які використовують у лікуванні ДГ.

Метоклопрамід має центральну протиблювотну дію, його застосовують для зменшення відчуття переповнення шлунка після вживання їжі та нудоти. Цей препарат також підвищує тиск у нижніх відділах стравохідного сфінктера та покращує антропілородуоденальну координацію. За результатами огляду чотирьох рандомізованих подвійних сліпих перехресних досліджень встановлено зменшення тяжкості парезу шлунка різного ступеня у хворих, які отримували метоклопрамід.

Якщо на тлі терапії прокінетиками у пацієнта зберігаються нудота і блювання, можна призначити антиміметичні засоби. З цією метою використовують центральні антагоністи дофамінових рецепторів – прометазин, прохлорперазин і піпольфен. Ці препарати можна призначати перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно: прометазин у дозі 12,5-50 мг кожні 6 год, а прохлорперазин – 5-10 мг кожні 6 год. Їх основними побічними ефектами є розвиток екстрапірамідної симптоматики (особливо у разі поєднаного застосування з метоклопрамідом). За неефективності цих засобів можна призначити селективні антагоністи 5-HT3 рецепторів серотоніну, такі як ондансетрон, гранісетрон.

Хворим із вираженими проявами диспепсії, резистентними до терапії прокінетиками, антиміметиками та електростимуляції шлунка, можна рекомендувати повне парентеральне харчування, накласти гастростому, єюностому чи виконати субтотальну резекцію шлунка за Roux, проте клінічні дослідження такого лікування не проводили у зв'язку з високим ступенем ризику післяопераційних ускладнень у цієї категорії пацієнтів.

З урахуванням основних патогенетичних механізмів, які беруть участь у розвитку хронічних ускладнень ЦД з боку ШКТ, зокрема ДГ, можна запропонувати декілька терапевтичних підходів до їх лікування і профілактики залежно від ступеня вираження клінічної картини.

Таблиця 2. Перелік медичних препаратів, які використовують для лікування ДГ

Препарати	Механізм дії	Побічні ефекти
Метоклопрамід 10 мг 4 рази на добу	**Антагоніст серотонінових (5-HT3) рецепторів, центральний антагоніст дофамінових (D2) рецепторів Нормалізує повільнохвильову аритмію скорочень шлунка, пригнічуючи релаксацію його гладкої мускулатури, зумовлену дофаміном**	**Дистонічні реакції, пізня дискінезія, екстрапірамідна симптоматика, гіперпролактинемія**
Домперидон 10-40 мг 4 рази на добу	**Периферичний антагоніст дофамінових (D2) рецепторів**	**Прояви гіперпролактинемії – гінекомастії та еректильної дисфункції у чоловіків; галактореї, аменореї у жінок**
Прометазин 12,5-50 мг кожні 6 год Прохлорперазин 5-10 мг кожні 6 год Піпольфен 12,5-25 мг кожні 4-6 год внутрішньом'язово	**Похідні фенотіазину, центральні антагоністи дофамінових рецепторів**	**Розвиток екстрапірамідної симптоматики**
Ондансетрон 8 мг кожні 4 год внутрішньовенно Гранісетрон 3-9 мг/добу внутрішньовенно	**Селективні антагоністи 5-HT3 рецепторів серотоніну, блокують виникнення блювотного рефлексу, виявляючи антагоністичну дію щодо рецепторів, локалізованих на нейронах периферичної нервової системи**	**Головний біль, закрепи, шкірний висип, приплив крові до обличчя**
Бетанехол по 25 мг 4 рази на добу	**Неспецифічний агоніст М-холінорецепторів**	**Слинотеча, порушення зору, спазми в животі та сечовому міхурі**
Оперативне лікування	**Декомпресія шлунка, парціальна гастректомія з гастроєюностомією за Roux**	**–**
Електростимуляція шлунка	**Електростимуляція високоенергетичними тривалими імпульсами**	**Можливий розвиток інфекції, ерозії шлунка**