



Л. В. Журавлєва, О. В. Лахно, О. І. Цивенко

Харьковский национальный медицинский университет

Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями

Кислотозависимые заболевания, в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), имеют широкую распространенность в популяции с тенденцией к росту и занимают лидирующие позиции среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Сочетание сахарного диабета и кислотозависимых заболеваний представляет собой принципиально новое состояние регуляторных систем организма. Освещены особенности терапии ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения. Отмечен быстрый клинический эффект пантопразола («Золопент») при устранении клинических проявлений ГЭРБ. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обуславливают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным при наличии у больного ГЭРБ сопутствующей патологии, и необходимости приема препаратов для ее лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение, пантопризол.

В настоящее время к наиболее массовым видам патологии относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение. Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в литературе известен под названиями «метаболический трисиндром», «синдром избытка», «метаболический синдром» (МС), «синдром X», «смертельный квартет», «синдром инсулинорезистентности», «метаболический сосудистый синдром». Чаще других употребляют термины «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности» [1, 3].

Одним из клинических признаков МС является абдоминально-висцеральное ожирение. Длительное время ожирение рассматривали лишь как синдромальное состояние, характеризующееся чрезмерным накоплением триглицеридов в жировых депо. Распространенность ожирения настолько велика, что приобрела характер неин-

фекционной эпидемии. По данным ВОЗ, опубликованным в 2003 г., около 1,7 млрд человек имеют избыточную массу тела или ожирение [1, 2, 6]. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах мира. За последние 10 лет распространенность ожирения в мире увеличилась в среднем на 75 %.

С распространением ожирения увеличивается распространенность и тяжесть связанных с ним соматических заболеваний: СД 2 типа, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, атеросклероз, онкологические заболевания и др. [1, 7]. Согласно данным литературы, клинические изменения органов пищеварения у больных с МС разнообразные, характеризуются наличием перекрестных синдромов, обусловленных полиорганной патологией. Наиболее часто встречающимися заболеваниями органов пищеварения у больных с МС являются патологические изменения пищевода, заболевания печени и билиарного тракта, заболевания толстой кишки [2, 10, 11].

Из всего многообразия заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к наиболее распространенным. Симптомы ГЭРБ

являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 50 %. XXI в. называют веком рефлюкс-эзофагита [5]. Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования, основанные на изучении частоты и интенсивности изжоги, показали, что симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно 4–10 % населения, еженедельно — 20–30 %, ежемесячно — 50 %, а заболеваемость неуклонно возрастает [9].

В настоящее время недостаточно изучены факторы, способствующие развитию ГЭРБ и ее осложнений. Роль некоторых факторов риска ГЭРБ, в частности СД 2 типа и ожирения, оценивают неоднозначно. По данным одних авторов, симптомы ГЭРБ отмечаются независимо от величины индекса массы тела (ИМТ) больных, по данным другим, симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ, а абдоминальное ожирение является фактором риска развития эрозивного эзофагита [5, 10].

Принципы лечения ГЭРБ в рамках метаболического синдрома заключаются в назначении адекватных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП). Они превосходят блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, цитопротекторы и плацебо как по темпам заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите, так и по эффективности контроля симптомов заболевания [4, 5]. ИПП наиболее эффективно поддерживают эндоскопическую ремиссию ГЭРБ [6]. Даже длительная терапия ИПП в достаточной дозировке (40–80 мг/сут) без коррекции массы тела больного не приводит к стойкой ремиссии. Большинство исследований демонстрируют, что ИПП наиболее эффективны в лечении ГЭРБ с сопутствующей патологией, однако полученные данные противоречивы и недостаточно изучены.

Цель работы — изучить эффективность препарата пантопразола («Золонт», «Кусум Фарм», Украина) в лечении больных ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа на фоне ожирения.

Материалы и методы

В условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова проведено анкетирование 39 больных с СД 2 типа на фоне ожирения, у 30 из них выявлена ГЭРБ. Под наблюдением находились больные в возрасте от 46 до 69 лет, из них 13 мужчин и 17 женщин, с длительностью заболевания от 3 до 15 лет. ИМТ в среднем составлял

($25,7 \pm 4,0$) кг/м². Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

На первом этапе работы с пациентами проводили собеседование и подписание информированного согласия на участие в исследовании. Подготовительный период включал скрининг больных по критериям включения и исключения, определение исходного состояния, проведение биохимического и общеклинического исследований крови. За 72 ч до начала обследования больные не принимали ИПП и другие антисекреторные средства.

Верификацию диагнозов осуществляли согласно классификации МКБ-10, диагноз СД устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1999). Распределение больных по возрасту проводили согласно Международной классификации возрастных периодов.

Изучали анамнестические данные о продолжительности, тяжести течения диабета, осложнения заболевания. Ожирение I степени диагностировано у 12 (40 %) пациентов, II степени — у 18 (60 %). У пациентов имели место клинические и/или эндоскопические проявления ГЭРБ.

Проводили суточную рН-метрию с помощью аппарата «Гастроскан-24», эндоскопическое исследование пищевода и желудка с биопсией. Для эндоскопической оценки степени поражения пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1997).

Критериями включения пациентов были: наличие клинических симптомов обострения ГЭРБ (изжога, боли в эпигастрии и/или за грудиной, отрыжка воздухом и/или кислым содержанием), а также симптомов нарушения моторики верхних отделов ЖКТ (чувство тяжести и распирания в эпигастральной области после еды, тошнота, рвота, срыгивание), выявление при ЭГДС изменений слизистой оболочки пищевода. Критерии исключения: органические или функциональные заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, аллергические реакции на ИПП в анамнезе.

У всех пациентов до лечения, через 14 дней и 3 мес терапии определяли параметры углеводного обмена и проводили рН-метрию, эндоскопическое исследование пищевода и желудка.

Эндоскопическая картина до лечения: отсутствие изменений — 8 случаев, катаральный рефлюкс-эзофагит — 11, эрозивный рефлюкс-эзофагит степени А — 4, В — 3, степени С — 4.

Все больные СД 2 типа получали традиционную терапию, включающую диетотерапию, метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, запитый до-

статочним количеством воды, при необходимости дозу повышали до 1500—2000 мг/сут, в качестве антисекреторного препарата использовали пантопразол («Золопент») в дозе 40 мг/сут утром натощак.

ИППП соответствуют правилу Бэлла, согласно которому для заживления язв и эрозий при лечении ГЭРБ внутрипищеводное рН большую часть суток должно поддерживаться на уровне более 4 [12]. Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ наиболее эффективны ИППП [2, 3]. При назначении стандартной дозы ИППП больным как с эрозивной, так и с неэрозивной формой заболевания купировать симптомы удастся в 80 % случаев [4]. Пантопразол является наиболее рН-селективным ИППП. Он быстро активируется при низких значениях рН и практически прекращает превращение в активное вещество при рН = 5, что ограничивает возможное нежелательное влияние на SH-группы тканей, не имеющих отношения к секреции соляной кислоты [11]. Эта особенность фармакокинетики делает пантопразол наиболее безопасным при длительной терапии. Пантопразол выделяется в ряду ИППП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов P450, которые обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий [8], что делает его наиболее надежным при лечении ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией, требующей медикаментозной коррекции [9]. В более чем 50 клинических исследований показано, что пантопразол не взаимодействует с антацидными препаратами, антипиринном, кофеином, оральными контрацептивами, этанолом, глибенкламидом, левотириксином, метопрололом, пироксикамом, теofilлином, амоксициллином, кларитромицином, диклофенаком, напроксеном, диазепамом, карбамазепином, дигоксином, нифедипином, варфарином, циклоспорином, такролимусом и др., что позволяет использовать его в комплексном лечении сочетанной патологии.

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и безопасность пантопразола («Золопент») в терапии ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа на фоне ожирения.

Данные о состоянии углеводного обмена у обследованных пациентов представлены в табл. 1. Сахароснижающая терапия обеспечивала достоверное улучшение контроля гликемии: тощаковая и постпрандиальная глюкоза, гликозилированный гемоглобин снижались по сравнению с исходными величинами.

На фоне приема «Золопента» в дозе 40 мг/сут к 14-му дню лечения наблюдали снижение проявлений синдрома желудочной диспепсии: купирование изжоги у 73,3 %, регургитации — у 16,6 % больных, исходно испытывавших эти симптомы (табл. 2).

Эффективность лечения больных с ГЭРБ с использованием пантопразола объясняется существенным подавлением желудочной секреции у пациентов с сочетанной патологией. Согласно данным суточного рН-мониторирования, к концу первых суток терапии уровень рН > 4,0 в желудке пациентов удерживался в среднем (764 ± 53) мин, причем среднее значение уровня рН в желудке больных к концу первых суток лечения составило $4,10 \pm 0,41$. Через 14 сут терапии рН > 4,0 в желудке больных удерживалась в течение (1048 ± 97) мин, а среднее значение уровня рН в желудке пациентов к концу лечения составило $4,92 \pm 1,15$ ($p > 0,05$).

При эндоскопическом исследовании у всех пациентов с I и II степенью ГЭРБ отсутствовали эрозивные изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода и ее воспалительный отек. Только у 5 % больных с III степенью ГЭРБ вместо сливных эрозий, занимавших всю поверхность слизистой оболочки дистального отдела пищевода, зарегистрировали единичные

Таблица 1. Показатели углеводного обмена (M ± m)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Гликемия тощаковая, ммоль/л	$7,38 \pm 0,18$	$6,12 \pm 0,34$	<0,01
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	$11,2 \pm 0,39$	$7,7 \pm 0,23$	<0,001
HbA _{1c} %	$7,39 \pm 0,08$	$6,7 \pm 0,11$	<0,05

Таблица 2. Клинические проявления ГЭРБ на фоне лечения

Симптомы	До лечения	После лечения
Изжога	26 (86,6 %)	4 (13,3 %)
Регургитация	8 (26,6 %)	3 (10,0 %)
Отрыжка воздухом	25 (83,3 %)	14 (46,6 %)
Дисфагия	3 (10,0 %)	1 (3,3 %)
Одинофагия	4 (13,3 %)	1 (3,3 %)

эрозии. Полное заживление эрозий происходило в сроки с 4-й по 8-ю неделю лечения.

Результаты исследования контрольного биопсийного материала у 85 % обследованных свидетельствовали о нормализации, а у остальных — о значительном улучшении морфологических проявлений заболевания.

Выводы

Согласно полученным результатам пантопразол («Золонт») является высокоэффективным

средством для лечения ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа на фоне ожирения, ускоряет заживление дефектов слизистой оболочки пищевода, устраняя клинические проявления заболевания, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике семейного врача. Наибольшая рН-селективность и наименьший профиль лекарственных взаимодействий препарата обеспечивают его безопасность при длительном приеме, особенно при необходимости лечения сопутствующей патологии (полифармация).

Список литературы

1. Бурков С.Г. Эрозивный эзофагит: чем лечить? // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд.* — 2008. — № 1. — С. 8—11.
2. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // *Consilium medicum.* — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 5—10.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения.* — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // *РМЖ.* — 2010. — Т. 18, № 28 (392). — С. 1749—1753.
5. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 2. — С. 104—114.
6. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Илларионова О.Л. и др. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний // *Фарматека.* — 2012. — № 2. — С. 45—50.
7. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2008. — N 4. — P. 471—483.
8. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — N 2. — CD003245.
9. Heartburn across America: a Gallop Organization National Survey. — Princeton, NJ: Gallop Organization, 1998. — 1342 p.
10. Moreia Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor // *Clin. Drug Investig.* — 2009. — Vol. 29, suppl. 2. — P. 3—12.
11. Ward R. M., Kearns G. L., Tammara B. et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 51 (6). — P. 876—887.

Л. В. Журавльова, О. В. Лахно, О. І. Цівенко
Харківський національний медичний університет

Лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів з метаболічними порушеннями

Кислотозалежні захворювання, зокрема гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), мають широку розповсюдженість у популяції з тенденцією до зростання і посідають провідні позиції серед захворювань шлунково-кишкового тракту. Поєднання цукрового діабету і кислотозалежних захворювань є принципово новим станом регуляторних систем організму. Висвітлено особливості терапії ГЕРХ у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. Відзначено швидкий клінічний ефект пантопразолу («Золонт») у разі усунення клінічних виявів ГЕРХ. Особливості метаболізму в системі цитохромів P450 зумовлюють найменший профіль медикаментозних взаємодій пантопразолу, що робить його найбезпечнішим за наявності у хворого на ГЕРХ супутньої патології та необхідності прийому препаратів для її лікування.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, пантопразол.

L. V. Zhuravlyova, O. V. Lahno, O. I. Tsivenko
Kharkiv National Medical University

Treatment of acid-dependent diseases in patients with metabolic disturbances

Acid-dependent diseases, including gastroesophageal reflux disease (GERD), have a wide prevalence in the population with a tendency to grow and occupy a leading position among the diseases of the gastrointestinal tract. Combination of diabetes mellitus (DM) and acid-dependent diseases represents principally new condition of body's regulatory systems. The article highlights the specific peculiarities of GERD therapy in case of its combination with type 2 DM against the background of obesity. Rapid clinical effects of pantoprazole («Zolopent») have been shown for the removal of clinical GERD manifestations. Peculiarities of metabolism in the system of P450 cytochromes stipulate the minimal profile of medicamental pantoprazole interactions, that makes it the most safe for the GERD patients with concomitant pathology and necessity of the intake of medicinal agents for its treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, pantoprazole. □

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2014 р.