



УДК 616-08-039-039.73

DOI: 10.22141/2308-2097.3.61.2016.79161



ТКАЧ С.М.

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. В статье рассматривается проблема сочетанного течения кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта и сахарного диабета (СД). Акцентируется внимание на том, что в подавляющем большинстве случаев лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептических язв у больных сахарным диабетом следует проводить не в виде монотерапии ингибитором протонной помпы, а комплексно и дифференцированно, с учетом этиологических и патогенетических особенностей развития данной патологии. При выборе компонентов схемы тройной терапии или квадротерапии для эрадикации *H. pylori* у больных СД среди группы ингибиторов протонной помпы предпочтение желательнее отдавать пантопразолу (препарат Зованта). Пантопразол не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином — основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии. Антихеликобактерная терапия на основе пантопразола снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: пептическая язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрадикация *H. pylori*, сахарный диабет, пантопразол.

Кислотозависимые заболевания, такие как пептическая язвенная болезнь (ПЯБ) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), так же как и сахарный диабет (СД), относятся к наиболее распространенной патологии внутренних органов. Так, ПЯБ страдает около 10–15 %, а ГЭРБ — до 20–40 % всей взрослой популяции. Распространенность ГЭРБ во многом зависит от числа курящих и количества больных с избыточной массой тела, ожирением и СД, а распространенность ПЯБ напрямую зависит от уровня инфицированности населения того или иного региона *H. pylori* и числа лиц, регулярно принимающих аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВП). Количество больных СД в разных странах мира составляет 4–7 % общей популяции, однако с возрастом частота заболеваемости увеличивается и после 65 лет достигает 10–15 %. Распространенность СД во всем мире продолжает расти угрожающими темпами. Так, с 1980 по 2008 г. число людей с диагностированным

СД, 90 % которых больны СД 2-го типа, увеличилось со 153 до 347 миллионов [7]. В Украине зарегистрировано около 1 млн больных ПЯБ и более 1,2 млн больных СД (из них около 1 млн больных СД 2-го типа), что составляет около 4–5 % всего населения страны. При этом эпидемиологическими исследованиями показано, что истинная заболеваемость должна быть в 2–3 раза больше.

Большая социальная значимость кислотозависимой патологии и СД обусловлена как их высокой распространенностью, так и серьезными осложнениями, которые при отсутствии адекватного лечения могут

Адрес для переписки с автором:
Ткач Сергей Михайлович
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

© Ткач С.М., 2016
© «Гастроэнтерология», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

приводить к тяжелым последствиям. Если ПЯБ опасна своими острыми осложнениями (в первую очередь кровотечениями и перфорацией), то СД — своими хроническими осложнениями, такими как диабетическая ангиопатия, нейропатия, ретинопатия, нефропатия и др., резко увеличивающими риск ранней инвалидизации и смертности [7].

Нередко при СД встречаются и поражения желудочно-кишечного тракта, в частности кислотозависимая патология. Установлено, что СД 2-го типа и сопутствующее ему ожирение увеличивают риск развития ГЭРБ, в частности тяжелых рефлюкс-эзофагитов, не менее чем в 2 раза. Это связано как с нарушением функции нижнего пищеводного сфинктера, так и с диабетическим гастропарезом, развивающимся у большинства больных СД и являющимся проявлением диабетической автономной нейропатии [2, 3, 7].

Что касается пептических язв, то предполагается, что ПЯБ и СД напрямую этиологически и патогенетически друг с другом не связаны, а протекают сочетанно. Длительное время даже существовало мнение, что ПЯБ и СД являются взаимоисключающими заболеваниями. Так, на раннем этапе изучения этой проблемы сочетанное течение СД и ЯБ не превышало 0,7–2,1 %. Более того, частота дуоденальных язв при СД, по данным многих авторов, была значительно меньше, чем у лиц без СД. Высказывались даже предположения, что СД каким-то образом противодействует развитию ПЯБ, поскольку у большинства больных ПЯБ после появления признаков СД типичные язвенные жалобы исчезали. Вместе с тем ряд авторов указывали на более тяжелое течение пептических язв у больных СД и на затяжные сроки рубцевания язв с частыми осложнениями [2]. В 80–90-е годы XX столетия сочетание СД и ЯБ возросло до 12–17 %, причем язвы желудочной и дуоденальной локализации стали встречаться с одинаковой частотой у лиц, страдающих СД 1-го типа, а у больных СД 2-го типа преобладали язвы желудка. В последние годы при сравнении клинических и секционных данных был обнаружен абсолютный рост частоты сочетанного течения этих заболеваний. Особенно важно, что результаты секционных исследований сочетанного течения ЯБ и СД оказались в 6 раз выше полученных на основании клинических наблюдений. Последние работы по этому вопросу свидетельствуют о дальнейшем росте сочетанного течения ЯБ и СД (до 20 % и более) [2, 4, 7]. Многие авторы обращали внимание также на значительную частоту множественных изъязвлений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) (21 %) и локализацию язв одновременно в желудке и двенадцатиперстной кишке (16,2 %).

Хотя данные, касающиеся клинического течения ПЯБ при СД, довольно противоречивы, большинство авторов обращают внимание на малосимптомность ее клинической картины при СД. При этом боли теряют четкую локализацию, характерную для ПЯБ, становятся более продолжительными, а сроки рубцевания язв увеличиваются более чем в два раза. У больных СД 2-го типа клиника и течение ПЯБ характеризуются теми же

особенностями, что и у лиц пожилого и старческого возраста: она протекает атипично, торпидно или скрыто, под маской хронического холецистита, панкреатита, плеврита, стенокардии и т.п. [2, 4].

По мнению большинства исследователей, скорость заживления рефлюкс-эзофагитов и рубцевания пептических язв, особенно локализующихся в желудке, у больных СД замедлена, а частота длительно нерубцующихся язв, возникновения рецидивов и осложнений выше. Считается, что это может быть связано с такими факторами, как характерный для больных СД общий и местный иммунодефицит, более низкая вероятность эрадикации инфекции *H. pylori*, наличие диабетической гастропатии и существенных метаболических изменений в слизистой гастродуоденальной зоны, включающих гипоксию, нарушение микроциркуляции в слизистой, воспаление и стойкую нейтрофильную инфильтрацию в периульцерозной зоне, активацию свободнорадикального окисления липидов и повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови и тканях [2, 3, 7].

Таким образом, с учетом высокой распространенности данной проблемы вопросы совершенствования диагностики и лечения кислотозависимой патологии у больных СД по-прежнему остаются предметом пристального внимания клиницистов.

Принципы диагностики кислотозависимой патологии у больных СД должны соответствовать современным рекомендациям: эндоскопическая верификация язвы или рефлюкс-эзофагита (с установлением степени его тяжести), морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (выявление атрофии, метаплазии или дисплазии, инфекции *H. pylori*), установление инфицированности *H. pylori* (по данным ¹³C-мочевинного дыхательного теста, наличия фекального антигена *H. pylori* или быстрого уреазного теста) [1, 8, 22]. Кроме того, обязательно должна учитываться компенсация СД в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по данным УЗИ и биохимических печеночных проб, возможная сопутствующая патология щитовидной железы (УЗИ, уровень тиреоидных гормонов), прием гастропротективных препаратов.

Лечение пептических язв и ГЭРБ у больных СД, по мнению большинства авторов, имеет свои особенности и должно согласовываться гастроэнтерологом и эндокринологом [7]. Стратегия лечения пептических язв и ГЭРБ у больных СД основывается как на устранении их ведущих этиологических факторов, так и на ликвидации симптомов заболевания и улучшении качества жизни этих пациентов. Это достигается посредством адекватного гликемического контроля, модификации образа жизни и питания, а также фармакологической коррекции (этиотропная и патогенетическая терапия).

У всех больных СД при наличии пептической язвы или рефлюкс-эзофагита должен быть достигнут контроль гликемии. При СД 1-го типа адекватная доза инсу-

лина должна быть такой, чтобы уровень глюкозы крови натощак находился в пределах 5,1–6,5 ммоль/л, а уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,1–7,5 %. При СД 2-го типа целевые значения гликемии натощак не должны превышать 6,0 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — < 7,5 ммоль/л, HbA_{1c} — < 6,5 %. Именно такая гликемия не создает предпосылок для развития нарушений функции желудка, в частности развития диабетического гастропареза [7].

Несколько сложнее обстоит дело с пероральными сахароснижающими препаратами. Многие из них, а именно производные сульфонилмочевины (глипизид, гликвидон, глибенкламид, глимепирид) и постпрандиальные регуляторы (натеглинид, метформин и другие бигуаниды), могут сами по себе вызывать или усиливать диспептические симптомы. Поэтому иногда целесообразно заменить препарат либо перейти на инсулинотерапию, пусть даже временно, до нормализации уровня глюкозы. После достижения целевого уровня глюкозы возможен обратный переход (под контролем гликемического профиля) на таблетированные препараты.

Неотъемлемым компонентом лечения является модификация образа жизни и питания, коррекция пищевого рациона (частое дробное питание небольшими порциями; исключение переизбытка, особенно в вечернее и ночное время; обязательное включение в пищевой рацион жидкой пищи; отказ от очень горячей или очень холодной пищи; исключение или существенное ограничение блюд, изготовленных с добавлением томатных паст, в том числе борща, пиццы, изделий из сдобного теста, риса, плова, сладких компотов и соков, шоколада и других сладостей, овощей и фруктов в сыром виде, грубой клетчатки, крепкого чая, кофе, особенно растворимого, газированных напитков).

При наличии ожирения или избыточной массы тела необходимо стремиться к ее снижению и нормализации. Больным с морбидным ожирением, страдающим ГЭРБ, рекомендуется проведение бариатрического хирургического вмешательства с одновременной фундопликацией, особенно если имеется сопутствующая диафрагмальная грыжа.

Краеугольным камнем лечения кислотозависимой патологии у больных СД является антисекреторная фармакотерапия, которая обязательно должна проводиться с учетом инфицированности *H. pylori*, приема потенциально ульцерогенных препаратов и наличия неалкогольной жировой болезни печени в виде простого жирового гепатоза или неалкогольного стеатогепатита. Если больной принимает аспирин или другие НПВП, они должны быть отменены.

При отсутствии инфекции *H. pylori* основу лечения составляет кислотоснижающая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), которая у больных СД имеет свои особенности, связанные с возможными различиями в фармакокинетике и эффективности различных ИПП у таких больных. Это может быть обусловлено тем, что у подавляющего большинства больных с СД 2-го типа (80–90 %) имеется избыточная масса тела

и НАЖБП, при которой меняется активность печеночной системы цитохрома P450, а именно подсемейства CYP3A, которое является медиатором метаболизма более чем 50 % препаратов, подвергающихся в печени окислительной биотрансформации, в том числе ИПП и некоторых пероральных сахароснижающих препаратов [9, 14, 17, 23].

Результаты проведенных фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения и СД активность энзима CYP3A4 снижается. В одном из последних исследований было обнаружено, что стеатоз печени независимо связан с низкой активностью печеночного CYP3A и, кроме того, существует взаимосвязь тяжести стеатоза и снижения активности CYP3A [17]. Эта взаимосвязь не зависит от пола, приема медикаментов, генотипа и экспрессии CYP3A4 и CYP3A5. Полученные данные являются сравнительно новыми и важными, так как ожирение печени имеется у подавляющего большинства больных СД 2-го типа, а печеночные изоферменты CYP3A — это ключевое подсемейство энзимов, метаболизирующих препараты, от активности которого зависит ответ на многие препараты и контроль за метаболизмом таких эндогенных гормонов, как тестостерон, эстроген, кортизол, альдостерон, а также витамина D.

Кроме того, очень важным вопросом, требующим более подробного обсуждения при рассмотрении применения ИПП у больных СД, является вероятность изменения их фармакологических эффектов при совместном применении с другими препаратами в условиях функционального дефицита CYP3A4. Поскольку СД, ожирение и НАЖБП четко ассоциированы с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией, при этих заболеваниях часто необходимо лечение с использованием препаратов, которые также метаболизируются при помощи цитохромных изоферментов подсемейств CYP3A и CYP2C19, таких как статины, антигипертензивные средства (бета-адреноблокаторы, нифедипин и др.), пероральные сахароснижающие препараты, антитромбоцитарные средства [9, 14, 23]. По данным некоторых исследователей, пациенты с СД в среднем принимают 3–8 прописываемых и непрописываемых препаратов [30]. Более 40 % пожилых пациентов с СД принимают по меньшей мере одно лекарство, о котором не сообщают своему лечащему врачу [7]. Все это повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий, осуществляющихся системой CYP P450. Так, если при совместном приеме 2 препаратов частота межлекарственных взаимодействий составляет 5 %, то при совместном приеме 5 препаратов они встречаются уже в каждом втором случае, а при совместном приеме 8 препаратов — наблюдаются всегда [19, 23]. К препаратам, часто применяющимся в клинике и метаболизирующимся цитохромной системой, относятся ИПП, диазепам, фенитоин, R-варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и многие другие [23].

Таким образом, поскольку у больных СД 2-го типа, страдающих пептическими язвами или ГЭРБ, в результате сопутствующей НАЖБП активность печеночного *CYP3A* снижена, у них может наблюдаться не только изменение кислотоснижающего эффекта ИПП, но и возникновение нежелательных перекрестных побочных реакций на препараты, длительно принимающиеся по поводу сопутствующей патологии и также метаболизирующиеся изоферментами *CYP3A* [17, 21, 23]. Поэтому для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта и минимизации побочных явлений у таких больных желательнее использовать ИПП, имеющий более низкую аффинность к печеночной цитохром-Р450-ферментной системе, не влияющий на ее активность и не дающий клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами [12, 18, 22, 23]. Именно к таким препаратам относится пантопразол (Зованта), который считается также наилучшим ИПП по переносимости. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1 % больных. Известно, что даже легкая и средне-тяжелая дисфункция печени не влияет на фармакокинетику пантопразола, что обеспечивает стабильность его фармакологического эффекта, а его фармакокинетика существенно не отличается у молодых и пожилых людей [11, 15, 19]. В отличие от других ИПП, которые обратимо связывают в протонной помпе или цистеин-813, или цистеин-321, пантопразол (Зованта) связывается сразу с двумя цистеинами ПП — 813 и 822. Именно цистеин-822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибиции протонной помпы и кислотной продукции. Поэтому, если после прекращения приема других ИПП кислотность возвращается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае с пантопразолом — за счет синтеза новых протонных помп, на который необходимо время. Поэтому и время для восстановления ингибированной секретиции кислоты составляет для лансопразола около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, в то время как для пантопразола — примерно 46 часов. То есть пантопразол (Зованта) обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект и является одним из наиболее эффективных и безопасных ИПП [11, 12, 15, 18].

Как известно, риск развития ИБС и инсульта у больных СД в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, в связи с чем многие из них вынуждены длительно принимать аспирин и/или клопидогрель, которые способны индуцировать развитие НПВП-гастропатии и желудочных кровотечений. Поэтому в таких случаях пациенты с СД для снижения риска развития гастроинтестинальных осложнений вынуждены длительно принимать ИПП. Тем не менее в нескольких серьезных исследованиях сообщалось о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности среди пациентов, одновременно принимающих клопидогрель и ИПП. Как известно, клопидогрель назначается после острого инфаркта миокарда или постановки коронарного стента, при этом очень часто для профилак-

ки гастроинтестинального кровотечения назначаются и ИПП. Клопидогрель, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени с участием изофермента *CYP2C19* (*CYP3A4*) до своей активной формы [5, 6].

Антитромбоцитарный эффект клопидогреля различается у пациентов. Так, пациенты с медленным метаболизмом препарата не могут эффективно преобразовывать клопидогрель в его активную форму, что приводит к пониженному антитромбоцитарному эффекту. В связи с этим в последнее время в фокусе интереса кардиологов и гастроэнтерологов оказались появившиеся сведения о негативном влиянии ИПП на антитромбоцитарное действие клопидогреля. Этот феномен, по-видимому, возникает по причине конкуренции между ИПП и клопидогрелем за один и тот же фермент *CYP2C19*. Установлено, что ИПП могут конкурентно ингибировать *CYP2C19*-опосредованный метаболизм. В исследованиях *in vitro* наиболее мощными ингибиторами оказались лансопразол и омепразол, наименее — пантопразол и рабепразол. Константы ингибирования пантопразола и рабепразола выше достигаемых ими *in vivo* концентраций. Выявлено, что константы ингибирования всех ИПП для метаболизма *in vitro* *CYP3A4* превышают плазменные концентрации, достигаемые ими *in vivo*.

Генетические изменения в *CYP2C19* связаны с более чем 50% повышением риска серьезных клинических исходов, включая смерть в результате сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или инсульта, а также с трехкратным повышением риска тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель [19–21]. Было отмечено также, что только назначение пантопразола, который не ингибирует изофермент *CYP2C19*, не ассоциировалось с повторными инфарктами. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) недвусмысленно указывает, что «FDA напоминает общественности о своем постоянном предупреждении о невозможности совместного применения препарата Plavix® (клопидогрель) и омепразола, поскольку такой комбинированный прием может вызвать значительное снижение уровней активных метаболитов клопидогреля и его антитромбоцитарной активности» [10]. Говоря о препаратах из группы ИПП, необходимо учесть, что данная рекомендация касается только омепразола, а не всех ИПП. Не все ИПП обладают одинаковым ингибирующим эффектом на фермент *CYP2C19*, который играет решающую роль в преобразовании клопидогреля в его активную форму. В качестве альтернативного препарата из группы ИПП в данном случае можно рассматривать пантопразол (Зованта). Это слабый ингибитор фермента *CYP2C19*, он оказывает менее существенный, чем омепразол, эффект на фармакологическую активность клопидогреля [13, 16].

В случаях развития *H. pylori*-позитивных пептических язв лечение всегда должно начинаться с проведения целенаправленной антихеликобактерной терапии [1, 8]. Специальных работ, посвященных изучению эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* у боль-

ных СД немного, и их недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод о преимуществе той или иной схемы. Учитывая повсеместное увеличение кларитромицин- и метронидазол-резистентности и снижение эффективности традиционных схем эрадикации, в качестве первой линии лечения следует назначать либо стандартную 14-дневную тройную антихеликобактерную терапию (ИПП, преимущественно пантопразол (Зованта) 40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день), либо 10-дневную квадротерапию на основе препаратов висмута, либо последовательную терапию или параллельную квадротерапию (ИПП + кларитромицин + метронидазол + амоксициллин). После окончания терапии первой линии желательны продолжать монотерапию ИПП от 2 (при дуоденальных язвах) до 3–7 недель (при желудочных язвах). Еще раз подчеркнем, что ИПП выбора при проведении эрадикации *H.pylori* у больных СД следует считать пантопразол (Зованта), который не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином — основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, который также метаболизируется изоферментом *P450 CYP3A4*. Антихеликобактерная терапия на основе пантопразола снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения [18].

Учитывая имеющиеся объективные сложности в лечении пептических язв у больных СД, на наш взгляд, во всех случаях (не только при язвах желудка) следует эндоскопически контролировать их полное заживление (при дуоденальных язвах — через 3–4 недели, при язвах желудка — через 4 или 8 недель). В случаях *H.pylori*-позитивных язв через 4 недели после окончания антихеликобактерной и антисекреторной терапии также обязательно следует контролировать эффективность эрадикации (оптимальный метод — ¹³C-мочевинный дыхательный тест). В случаях неудачной эрадикации следует проводить повторные курсы антихеликобактерной терапии схемами резервной терапии.

Таким образом, на сегодняшний день общепризнанным должно стать понимание того, что в подавляющем большинстве случаев лечение ГЭРБ и пептических язв у больных СД следует проводить не в виде тривиальной монотерапии ИПП, а комплексно и дифференцированно, с учетом этиологических и патогенетических особенностей развития данной патологии. Проблема сочетанного течения кислото-зависимой патологии и СД по-прежнему остается актуальной для медицины, поскольку многие вопросы диагностики и лечения еще не решены и требуют проведения дальнейших исследований, как чисто клинических, так и с использованием методов доказательной медицины.

Список литературы

1. Алексеев С.А., Гордиенко С.А., Коротун В.М., Никонов Е.Л. Сравнительная эффективность различных схем антихеликобактерной терапии у больных сахарным диабетом

2-го типа // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 2 (Прил. 13). — С. 10-12.

2. Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. Сахарный диабет и язвенная болезнь // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 17-24.

3. Колесникова Е.В. Диабетическая гастропатия: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение // Здоровье Украины. — 2007. — № 7/1. — С. 62-63.

4. Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. Особенности течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом // Врач. — 2001. — № 7. — С. 28-30.

5. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — 56 (24). — 2051-2066.

6. Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. — 2011. — 107. — 871-878.

7. American Diabetic Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2009. — 32 (Suppl.). — S62-267.

8. Anastasios R., Goritsas C, Paramihail C. et al. Helicobacter pylori infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings // Eur. J. Int. Med. — 2002. — V. 13 (6). — P. 376-379.

9. Emery M.G., Fisher J.M., Chien J.Y. et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2003. — 38. — 428-435.

10. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm

11. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. — 1996. — 51, 3. — 460-482.

12. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // Pharmacogenomics. — 2011. — 12 (6). — 873-888.

13. Johnson D.A. Concomitant use of PPIs and antiplatelet therapy // Gastroenterol., Hepatol. — 2011. — 7. — 7-10.

14. Kotlyar M., Carson S.W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1999. — 37. — 8-19.

15. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // Pharmacology. — 1999. — 59. — 57-77.

16. Kwok C.S., Loke Y.K. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review // Drug Saf. — 2012. — 35. — 127-139.

17. Leclercq I., Horsmans Y., Desager J.P. et al. Reduction in hepatic cytochrome P-450 is correlated to the degree of liver fat content in animal models of steatosis in the absence of inflammation // J. Hepatol. — 1998. — 28. — 410-416.

18. Li X.-Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole,

esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // *Drug Metab. Dis.* — 2004. — 32 (8). — 821-827.

19. Ogawa R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Clin. Pharmacokinet.* — 2010. — 49 (8). — 509-533.

20. Steinijans V., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1996. — 34 (1 Suppl.). — S31-S50.

21. Trifiro G., Corrao S., Alacqua M. et al. Interaction risk with proton pump inhibitors in general practice: significant disagreement

between different drug-related information sources // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — 62 (5). — 582-590.

22. Xia H.H.-X., Talley N.J. et al. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — V. 96 (4). — P. 1039-1046.

23. Wrighton S.A., Thummel K. CYP3A // Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., eds. *Metabolic drug interactions, chapter 10.* — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Получено 15.06.16 ■

Ткач С.М.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Резюме. У статті розглядається проблема поєданого перебігу кислото залежної патології шлунково-кишкового тракту та цукрового діабету (ЦД). Акцентовано увагу на тому, що в переважній більшості випадків лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і пептичних виразок у хворих на цукровий діабет слід проводити не у вигляді монотерапії інгібітором протонної помпи, а комплексно і диференційовано, з урахуванням етіологічних і патогенетичних особливостей розвитку даної патології. При виборі компонентів схеми потрійної терапії або квадротерапії для ерадикації *H. pylori* у хво-

рих на ЦД серед групи інгібіторів протонної помпи перевагу бажано віддавати пантопрозолу (препарат Зованта). Пантопрозол не вступає у конкурентні взаємини з кларитроміцином — основним антибіотиком у складі антихелікобактерної терапії. Антихелікобактерна терапія на основі пантопрозолу знижує ймовірність виникнення побічних ефектів і підвищує ефективність лікування.

Ключові слова: пептична виразкова хвороба, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ерадикація *H. pylori*, цукровий діабет, пантопрозол.

Tkach S.M.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACID-RELATED DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary. The article considers the problem of the combined course of acid-related disorder of the gastrointestinal tract and diabetes mellitus (DM). The attention is paid to the fact that in most cases the treatment of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcers in patients with diabetes mellitus should be carried out not as a proton pump inhibitor monotherapy, but as a comprehensive and differentiated treatment, taking into account etiological and pathogenetic features of the disease. When choosing the components of

triple or quadruple therapy for the eradication of *H. pylori* in patients with DM among the group of proton pump inhibitors, it is desirable to give preference to pantoprazole (Zovanta). Pantoprazole does not interact with clarithromycin — basic antibiotic of *H. pylori* therapy. *H. pylori* therapy based on pantoprazole reduces the likelihood of side effects and increases the effectiveness of treatment.

Key words: peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease, eradication of *H. pylori*, diabetes mellitus, pantoprazole.