

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА
СОПУТСТВУЮЩИЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2

Шеховцова Ю.А., Журавлева Л.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме

В данной статье описана эффективность применения комбинации сахароснижающей, заместительной ферментной и метаболической терапии в комплексном лечении пациентов сахарным диабетом типа 2 в сочетании с хроническим панкреатитом. Доказано положительное влияние данной терапии на углеводный обмен, показатели функционального состояния поджелудочной железы и инсулинорезистентность, что приводит к коррекции метаболических нарушений в обследованной категории больных.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, метаболические нарушения, метформин, панкреатин, α -липоевая кислота.

Актуальность проблемы эффективности лечения пациентов с сочетанием сахарного диабета типа 2 (СД2) и хроническим панкреатитом (ХП) обусловлена высокими темпами их распространенности и развитием ранних осложнений. Наличие у пациента с СД2 ХП зачастую не диагностируется, а прогноз заболевания недооценивается [1].

Установлено, что пациенты с СД2 и ХП имеют более агрессивное течение заболеваний, с высоким риском развития тяжелых осложнений, вплоть до аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ) [1]. Своевременное выявление и контроль метаболических факторов риска остаются основными направлениями лечения СД2 и ХП [4, 5, 6].

Алгоритм лечения пациентов с ХП основывается на купировании болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [6, 8], уровня свободных жирных кислот, оксидативного и цитокинопосредованного стресса [7, 13, 14]. При развитии экзокринной недостаточности ПЖ у больных ХП назначение ферментных препаратов

является жизненно необходимым, в том числе и при СД2. Заместительная терапия панкреатическими ферментами улучшает всасывание жиров; способна нормализовать нутритивный статус, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи; способна предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D; улучшает качество жизни больных ХП.

Основными критериями эффективности лечения СД2 в настоящее время являются оценка не только гликемического контроля, но и негликемических эффектов лекарственных средств. На сегодняшний день имеется несколько классов препаратов с сопоставимым сахароснижающим действием, но с различными плеiotропными эффектами, фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, осложнениями лечения (гипогликемия и увеличение массы тела), риском развития сердечно - сосудистых заболеваний [16]. Препаратом первого ряда для лечения СД2 является метформин, однако он не является идеальным препаратом для лечения больных СД2, который может обеспечить качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, сохранения секреторной функции β -клеток, что и обуславливает необходимость строго персонифицированного подхода в лечении пациентов [15].

Учитывая то, что при СД2 в большинстве случаев встречается липидная инфильтрация целого ряда органов, в том числе и ПЖ, оптимальным есть назначение препаратов α -липоевой кислоты, которая представляет собой дитиоловое соединение природного происхождения, которое синтезируется из октаноевой кислоты ферментами в митохондриях и существуют в виде право- и левовращающих форм. Однако, только правовращающая изоформа является важным кофактором в биологических системах. Препараты α -липоевой кислоты оказывают антиоксидантное действие (является донором электронов для восстановления многих

антиоксидантов; повышает уровни глутатиона; эффективно нейтрализует патологические радикалы) [2, 9], липотропное действие (изменяет спектр липидов, мобилизует жир из жировых депо), иммуностропное действие (нормализует клеточный иммунитет и снижает уровни провоспалительных факторов) [3, 12], принимает участие в углеводном обмене (в аэробном метаболизме, обладает коферментной активностью, устраняет метаболический ацидоз, регулирует синтез глюкозы в печени, усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов [7, 9], тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза), обладает энергетическими свойствами (стимулирует захват и утилизацию глюкозы в мышечных тканях независимо от инсулина, корректирует нарушения метаболизма железа и меди) [2, 3, 7].

Лечебных рекомендаций по ведению пациентов с ХП на фоне СД2, основанных на крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в настоящее время не существует. Значение проблемы коморбидности СД2 и ХП обусловлено дополнительными трудностями при установке диагноза и проведении адекватной терапии, учитывая тесные этиопатогенетические звенья этих состояний, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению затрат на диагностику и лечение, увеличение частоты и длительности пребывания больных в стационаре.

Целью работы было изучение показателей функционального состояния ПЖ, углеводного и липидного обменов в динамике лечения согласно предложенной схеме у пациентов с сочетанным течением СД2 и ХП.

Материалы и методы. В условиях эндокринологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» обследовано 20 пациентов с СД2 и нормальной массой тела, у которых также отмечался ХП, однако стаж СД2 был выше, чем ХП. Средний возраст больных составил $55,25 \pm 1,34$ лет. Контрольную группу ($n=20$) составили 20 практически здоровых особ, максимально сопоставимых по возрасту и полу к обследуемым больным. Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор

анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Диагноз СД2 устанавливался согласно приказу МОЗ Украины №1118 от 21.12.2012 г. [11]. Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет (уровень HbA1c не более 8,5%).

Верификация диагноза ХП проводилась на основании стандартов обследования больных ХП согласно приказу МОЗ Украины №638 от 10.09.2014 р. [10], у всех больных подтверждался диагноз рецидивирующего ХП в стадии неполной ремиссии.

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулезного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Согласно протоколу лечения ХП проводились исследования функционального состояния ПЖ (уровень α -амилазы в сыворотке крови, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, фекальной панкреатической эластазы-1), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография органов брюшной полости, в том числе и ПЖ.

Оценка уровня инсулинорезистентности (ИР) проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин, мкЕД/мл} * \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5$. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, уровень инсулина крови — иммуноферментным методом. Для характеристики функционального состояния ПЖ определяли активность в сыворотке крови α -амилазы биохимическим методом и СРБ латексным методом, активность эластазы-1 в кале определяли иммуноферментным методом. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности

(ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) определяли биохимическим методом.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica - 6.0 с использованием основных описательных методов статистики, сравнение средних в группе до и после лечения проводилось с помощью критерия Вилкоксона.

Пациенты с СД2 и ХП получали терапию, согласно протоколу оказания медицинской помощи больным СД2: диетотерапия с расчетом физической активности, метформин 2 г /сутки. Согласно протоколу оказания медицинской помощи больным ХП в зависимости от тяжести синдрома мальабсорбции назначался панкреатин в виде минимикросфер по 25 - 40 тыс. ед. 3 раза в день во время еды на основные приемы пищи, по 10 - 20 тыс. ед. на промежуточные приемы пищи. В качестве дополнительной терапии назначался препарат α -липоевой кислоты по 600 мг 1 раз в сутки. Курс лечения составил 12 недель.

Результаты и обсуждение. В результате лечения у пациентов с СД2 и ХП отмечена положительная динамика клинических признаков ХП: снизилась интенсивность болевого синдрома и синдрома мальабсорбции.

При анализе функционального состояния ПЖ была установлена достоверная активность хронического воспаления ПЖ у пациентов до лечения (табл.1). Отмечалось достоверное повышение активности α -амилазы в 1,9 раз и СРБ в 4,1 раз ($p < 0,05$), а также снижение эластазы-1 в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. К 12 неделе лечения статистически достоверно уровень α -амилазы был ниже в 1,3 раза ($p < 0,001$), уровень СРБ был ниже в 2,2 раза ($p < 0,001$), наблюдалась тенденция к повышению активности эластазы-1.

Общей патогенетической основой ХП и СД2 является ИР, а дислипидемия - частым общим клинико-биохимическим проявлением [2]. У пациентов с СД2 и ХП до лечения индекс НОМА-ИР составил $5,10 \pm 0,36$, что в 6,2 раза превышало показатели пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

После окончания лечения показатель индекса НОМА-IR достоверно снизился и составил $3,10 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Установлено достоверное снижение уровня глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,001$). Прогрессирующая ИР и избыток свободных жирных кислот при ХП приводят к нарушению активности ферментов ПЖ, что усиливает синтез триглицеридов и ЛПОНП и вызывает развитие атерогенной дислипидемии.

При изучении содержания липидов в крови обследованных пациентов до лечения установлена атерогенная дислипидемия: повышение содержания ОХС, ТГ, уменьшение концентрации ХСЛПВП ($p < 0,05$). Анализ содержания липидов в крови у пациентов с СД2 в сочетании с ХП после лечения свидетельствовал о статистически достоверном снижении показателей ТГ, ОХС, ХСЛПВП и ХСЛПНП в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с хроническим панкреатитом в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	p
α -амилаза, Ед/л	$15,45 \pm 0,68$	$29,89 \pm 3,63$	$23,40 \pm 1,71$	$< 0,001$
СРБ, мг/л	$0,25 \pm 0,18$	$5,20 \pm 0,79$	$2,40 \pm 0,60$	$< 0,001$
Фекальная панкреатическая ластаза-1, мкг/г	$204,1 \pm 1$	$144,74 \pm 6,56$	$148,44 \pm 6,10$	$< 0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,98 \pm 0,06$	$9,00 \pm 0,23$	$7,09 \pm 0,21$	$< 0,001$
Инсулин, мкЕд/мл	$3,7 \pm 0,29$	$12,49 \pm 0,60$	$9,74 \pm 0,47$	$< 0,001$
НОМА-IR	$0,82 \pm 0,07$	$5,10 \pm 0,36$	$3,10 \pm 0,21$	$< 0,001$
ОХС, ммоль/л	$3,38 \pm 0,06$	$5,06 \pm 0,04$	$4,81 \pm 0,06$	$0,001$
ТГ, ммоль/л	$1,36 \pm 0,13$	$2,00 \pm 0,14$	$1,36 \pm 0,16$	$0,0057$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,26 \pm 0,18$	$2,99 \pm 0,11$	$2,68 \pm 0,09$	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,39 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,04$	$1,57 \pm 0,03$	$0,0015$

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения метформина, препаратов α -липоевой кислоты и заместительной ферментной терапии за счет положительного влияния на углеводный обмен и показатели функционального состояния ПЖ. Такая комбинация воздействует на основные патогенетические звенья ХП и СД2 и способствует коррекции глюкометаболических нарушений. Хорошая переносимость α -липоевой кислоты и ее панкреопротективный эффект обосновывают целесообразность назначения α -липоевой кислоты в комплексной терапии пациентов с СД2 и ХП.

Перспективы дальнейших исследований в расширении понимания изменений в ПЖ на фоне СД2 и разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения СД2 и ХП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин // Донецк: Лебедь, 2011.-464 с.
2. Карлович Т.И. Альфа-липоевая кислота в гепатологии /Т.И. Карлович, Л.Ю. Ильченко // Здоров`я України.-2009.-№21/1.- С.28-29.
3. Козачок Н.Н. Применение липоевой кислоты (берлитиона) в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Мистецтво лікування.- 2003.- № 5.- С. 75-77.
4. Кучерявый Ю.А. Трофологическая недостаточность у больных хроническим панкреатитом: результаты кросс-секционного многоцентрового исследования / Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, А.Н. Казюлин и соавт.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 5, прил. 30. — С. 67.
5. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53-56.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология. — 2011. — 770 с.

7. Романцова Т.Н. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (БЕРЛИТИОН®300) в лечении метаболического синдрома / Т.Н. Романцова, И.С. Кузнецов // Ожирение и метаболизм.- 2009.- Выпуск № 3.- С. 10-14.
8. Самсонов А.А. Современная фармакотерапия хронического панкреатита / А.А. Самсонов // Российские аптеки. — 2007. — № 3. — С. 30-32.
9. Терапия альфа-липоевой кислотой. Тиогамма: научный обзор.-М. : Медпрактика, 2000.- 20 с.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 10.09.2014 року № 638.- 34 с.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».- Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.-56 с.
12. Філіппов Ю.О, Скирда І.Ю. Гастроентерологія: Міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2008. — Вип. 40. — 97 с.
13. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr.- Bremen: UNI-MED.-2010.- 91 p.
14. Pershadsingh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. Expert Opin. Investig. Drugs -2007, 16 (3), 291-302.
15. Sinha A. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes/ A. Sinha, M. Rajan, T. Hoerger, L. Pogach // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — P. 695-700.
16. Vigersky R.A. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus/ R.A. Vigersky // J. Diabetes Sci. Technol. — 2011. — Vol. 5. — P. 245-250.

Вплив фармакотерапії хронічного панкреатиту на супутній цукровий
діабет типу 2

Шеховцова Ю.О., Журавльова Л.В.

Резюме

У даній статті показана ефективність застосування комбінації цукрознижуючої, замісної ферментної та метаболічної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів на цукровий діабет типу 2 у поєднанні з хронічним панкреатитом. Доведено позитивний вплив даної терапії на вуглеводний обмін, показники функціонального стану підшлункової залози та інсулінорезистентність, що призводить до корекції метаболічних порушень у обстеженої категорії хворих.

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет типу 2, метаболічні порушення, метформін, панкреатин, α -ліпоєва кислота.

The influence of pharmacotherapy of chronic pancreatitis on associated with type 2
diabetes mellitus

Shekhovtsova Yu.O., Zhuravlyova L.V.

Summary

This article shows the effectiveness of a combination of hypoglycemic, pancreatic enzyme replacement and metabolic therapy in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic pancreatitis. The positive impact of the therapy on carbohydrate metabolism, the functional state of the pancreas and insulin resistance, leading to correction of metabolic disorders in the studied patients.

Keywords: chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, metabolic disorders, metformin, pancreatin, α -lipoic acid.

This article describes the efficiency of the combination of metformin and saxagliptin in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic steatohepatitis. The positive impact of this therapy on carbohydrate metabolism, parameters of the functional state of the liver and insulin resistance is determined, which contributes to the correction of metabolic disorders in the examined patients.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, hormonal-metabolic disorders, metformin, saxagliptin.