

## **ЛЕЧЕНИЕ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Журавлева Л.В., Лахно О.В., Цивенко О.И.

*Харьковский национальный медицинский университет*

### **РЕЗЮМЕ**

В настоящее время проблема коморбидного течения заболеваний остаётся важной как для науки, так и для практического здравоохранения. Сахарный диабет - общемировая проблема, занимающая ведущее место. Кислотозависимые заболевания, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, имеют широкую распространённость 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. В статье дана характеристика особенностей терапии ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне ожирения. Показано, что на ранних сроках терапии определенные преимущества в скорости наступления эффекта имеет пантопразол (Золопент). Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным при наличии у больного ГЭРБ с сопутствующей патологией и необходимости приема препаратов для ее лечения.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, пантопразол,

**Лікування кислотозалежних захворювань у пацієнтів з метаболічними порушеннями**

Журавльова Л.В., Лахно О.В., Цівенко О.І.

**РЕЗЮМЕ**

Кислотозалежні захворювання, в тому числі гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, мають широку розповсюдженість в популяції з тенденцією до зростання і займають лідируючі позиції серед захворювань шлунково-кишкового тракту. Поєднання цукрового діабету і кислотозалежних захворювань являє собою принципово новий стан регуляторних систем організму. В статті дана характеристика особливостей терапії ГЕРХ в сполученні з цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння. Показано, що на ранніх строках терапії застосування пантопразолу обумовлено швидкістю настання ефекту. Особливості метаболізму в системі цитохромів P450 забезпечують найменший профіль медикаментозних взаємодій пантопразолу, що робить його вибір найбільш безпечним та обґрунтованим при наявності у хворого ГЕРХ з супутніми метаболічними порушеннями.

**Ключові слова:** ГЕРХ, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, пантопразол

# **TREATMENT OF ACID-DEPENDENT DISEASES IN PATIENTS WITH METABOLIC DISTURBANCES**

Zhuravlyova L., Lahno O., Tsivenko O.

## **SUMMARY**

Acid-dependent diseases, including gastroesophageal reflux disease, are very widespread throughout the population, they tend to grow and take leading positions among gastrointestinal diseases. Combination of diabetes mellitus and acid-dependent diseases represents the very new condition of body's regulatory systems. The article gives the characteristic of features of GERD therapy in obese patients with diabetes mellitus type 2. It is shown that application of pantoprasol in the beginning of therapy is determined by the speed of its effect. The features of metabolism in cytochromes P450 system provide the smallest amount of drugs interactions of pantoprasol, thus the choice of it is the safest and reasonable in patient with GERD and associated metabolic disturbances.

**Key words:** GERD, diabetes mellitus type 2, obesity, pantoprazol

В настоящее время наиболее массовыми видами патологии стали атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет типа 2 (СД-2), 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 избылиия», «метаболический синдром» (МС), «синдром Х», «смертельный квартет», «синдром

инсулинорезистентности», «метаболический сосудистый синдром». Чаще других употребляются названия «МС» и «синдром инсулинорезистентности» [1, 3].

Одним из клинических признаков МС является абдоминально-висцеральное ожирение. Длительное время ожирение рассматривалось лишь как синдромальное состояние, характеризующееся чрезмерным накоплением триглицеридов в жировых депо. Распространенность ожирения настолько велика, что приобрела характер неинфекционной эпидемии. По сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в 2003 г., около 1,7 миллиардов человек на планете имеют избыточную массу тела, или ожирение [1, 2, 6]. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах мира. За последние 10 лет ожирение в мире возросло в среднем на 75%.

С распространением ожирения по планете множатся и усугубляются связанные с ним тяжелые соматические заболевания: СД-2, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, атеросклероз, онкологические заболевания и др. [1, 7]. Согласно данным литературы, клинические изменения со стороны органов пищеварения у больных с МС самые разнообразные, характеризуются наличием перекрестных синдромов, обусловленных полиорганной патологией. Наиболее часто встречающимися заболеваниями органов пищеварения у больных с МС были следующие: 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 представляют одну из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за помощью к

врачу. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения на данный момент составляет 50%. Недаром XXI век называют веком рефлюкс-эзофагита [5]. Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования, основанные на изучении частоты и интенсивности изжоги в той или иной популяции, 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, ее осложнений. Роль некоторых факторов риска ГЭРБ, в частности СД-2 и ожирения, оценивается неоднозначно. По данным одних авторов, симптомы ГЭРБ отмечаются независимо от величины индекса массы тела (ИМТ) больных, а по другим – симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ и абдоминальное ожирение является фактором риска развития эрозивного эзофагита [5, 10].

Принципы лечения ГЭРБ в рамках метаболического синдрома не изменяются и заключаются в назначении адекватных доз ИПП. Они превосходят блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, прокинетика, 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]. Следует отметить, что 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 наиболее эффективны в лечении ГЭРБ с сопутствующей патологией ИПП, однако эти данные противоречивы и недостаточно изучены.

С учетом всего вышеизложенного целью настоящей работы изучить эффективность препарата пантопразол («Золопент» «Кусум Фарм») в лечении больных ГЭРБ в сочетании с СД-2 на фоне ожирения.

### **Материал и методы исследования**

В условиях эндокринологического и гастроэнтерологического отделения КУОЗ «ОКБ-ЦЭМД та МК» г. Харькова было проведено анкетирование 39 больных с СД-2 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, длительностью заболевания от 3 до 15 лет. ИМТ  $25,7 \pm 4,0$ . 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 соответствующим критериям включения и исключения, определение исходного состояния, проведение биохимического и общеклинического исследований крови. За 72 часа до начала обследования больные не принимали ИПП и другие антисекреторные средства.

Верификация диагнозов осуществлялась согласно классификации МКБ-10, диагноз СД устанавливали в соответствии с классификацией (ВОЗ, 1999). Распределение больных по полу и возрасту проводилось согласно Международной классификации возрастных периодов. Изучены анамнестические данные о продолжительности, тяжести течения диабета, осложнения заболевания. Ожирение подтверждалось повышением индекса массы тела. Ожирение I степени диагностировано у 12 (40%) пациентов, II степени — у 18 (60%) больного. У пациентов имели место клинические и / или эндоскопические проявления ГЭРБ. Проведено суточную рН - метрию с

помощью аппарата "Гастроскан-24", эндоскопическое исследование пищевода и желудка с биопсией. Для эндоскопической оценки степени поражения пищевода использовали Лос-Анджелесской классификации (1997).

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

У всех пациентов исходно, через 14 дней и через 3 месяца терапии определяли параметры углеводного обмена и проводили рН-метрию, эндоскопическое исследование пищевода и желудка. Эндоскопическая картина до лечения: отсутствие изменений — 8, катаральный рефлюкс-эзофагит — 11, эрозивный рефлюкс-эзофагит LA A — 4, LA B — 3, LA C — 4.

Все больные СД-2 получали традиционную терапию включающую диетотерапию, метформин в дозе 500мг 2 раза в сутки, запивая достаточным количеством воды, при необходимости дозу повышали до 1500-2000мг/сутки, в качестве антисекреторного препарата использовали пантопразол (Золопент) в дозе 40 мг/сутки утром натощак. Безусловно, ИПП обеспечивают выполнение правила Бэлла, согласно которому для заживления язв и эрозий при лечении ГЭРБ внутрипищеводное рН большую часть суток должно поддерживаться на уровне  $> 4$  [12]. Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ наиболее эффективны ингибиторы

протонной помпы (ИПП) [2; 3]. При назначении стандартной дозы ИПП больным, как с эрозивной, так и неэрозивной формой заболевания купировать симптомы удается в 80% случаев [4]. Пантопразол является наиболее рН-селективным ИПП. 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 ИПП благодаря особенностям метаболизма в системе цитохромов Р450, которые обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий [8], что делает его наиболее надежным при лечении ГЭРБ у больных с сопутствующей патологией, требующей недикаментозной коррекции [9]. Более 50 клинических исследований показали, что пантопразол не взаимодействует с антацидными препаратами, антипирином, кофеином, оральными контрацептивами, этанолом, глибенкламидом, левотироксином, метопрололом, пироксикамом, теофиллином, амоксициллином, кларитромицином, диклофенаком, напроксеном, диазепамом, карбамазепином, дигоксином, нифедепином, варфарином, циклоспорином, такролимусом и др., что позволяет использовать его в комплексном лечении сочетанной патологии.

## **Результаты и обсуждение**

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и безопасность пантопрозола (Золопента) в терапии ГЭРБ в сочетании с СД 2-го типа на фоне ожирения.

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов представлены в табл. 1. В динамике терапии сахароснижающая терапия обеспечивала достоверное улучшение контроля гликемии: тощачовая и постпрандиальная глюкоза, гликозилированный гемоглобин эффективно снижались по сравнению с исходными величинами.

**Таблица 1.** Показатели углеводного обмена у обследованных больных исходно и после лечения ( $M \pm m$ ).

Показатель	До лечения	После лечения	p*
Гликемия тощачовая, ммоль/л	7,38 ± 0,18	6,12 ± 0,34	< 0,01
Г л и к е м и я постпрандиальная, ммоль/л	11,2 ± 0,39	7,7 ± 0,23	< 0,001
HbA1c,%	7,39 ± 0,08	6,7 ± 0,11	< 0,05

p\* - достоверность различий показателей после лечения по сравнению с исходными данными

На фоне приема препарата золопента 40 мг/сутки к 14-му дню лечения наблюдалось снижение проявлений синдрома желудочной диспепсии: купирование изжоги у 73,3%, регургитации у 16,6% больных, исходно испытывавших эти симптомы (табл. 2).

**Таблица 2.** Клинические проявления у обследованных больных на фоне лечения.

Симптомы	До лечения		После лечения	
	п	%	п	%
Изжога	26	86,6	4	13,3

Регургитация	8	26,6	3	10
Отрыжка воздухом	25	83,3	14	46,6
Дисфагия	3	10	1	3,3
Одинофагия	4	13,3	1	3,3

Выраженная эффективность лечения больных с ГЭРБ с использованием пантопразола объясняется выраженным подавлением желудочной секреции у пациентов с сочетанной патологией. При проведении суточного рН-мониторирования оказалось, что к концу первых суток терапии при применении пантопразола уровень рН > 4,0 в желудке пациентов удерживался  $764 \pm 53$  мин, причем среднее значение уровня рН в желудке больных к концу первых суток лечения составило  $4,10 \pm 0,41$ . Через 14 суток терапии рН > 4,0 в желудке больных удерживалась в течение  $1048 \pm 97$  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 100% пациентов с I и II степенью ГЭРБ отсутствовали эрозивные изменения слизистой дистального отдела пищевода и ее воспалительный отек. Только у 5% больных с III степенью ГЭРБ вместо сливных эрозий, занимавших всю поверхность слизистой дистального отдела пищевода, регистрировались единичные эрозии. Полное заживление эрозий происходило с 4 по 8 неделю лечения.

В контрольном биопсийном материале у 85% обследованных отмечалась нормализация, а у 15% значительное улучшение морфологических проявлений заболевания.

**Выводы.** На основании полученных результатов можно сделать вывод, что пантопрозол (Золопент) является высокоэффективным средством для лечения ГЭРБ в сочетании с СД-2 на фоне ожирения, ускоряет заживление дефектов слизистой пищевода, устраняя клинические проявления заболевания. Полученные результаты дают основание для широкого применения его в клинической практике семейного врача. Наибольшая рН-селективность и наименьший профиль лекарственных взаимодействий золопента обеспечивают его безопасность при длительном приеме, особенно при необходимости лечения сопутствующей патологии (полифармации).

#### Литература

1. Бурков С.Г. Эрозивный эзофагит: чем лечить? / С.Г. Бурков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. -2008.-№ 1.-С. 8-11.
2. Звенигородская Л.А. Клинико–морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением / Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. // Consilium medicum. 2010. - №8. - Т. 12. - С. 5–10.
3. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. // М: Анахарсис. - 2009. 184 с.
4. Маев И. В. Пантопрозол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний / Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. // РМЖ. - 2010. - т. 18. - № 28 (392). - С. 1749–1753.
5. Ткаченко Е.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е., Бакулин И.Г.,

Пахомова И.Г.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.  
- 2009. - № 2. - С. 104–114.

6. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Илларионова и др. Пантопразол в терапии кислотозависимых заболеваний // Фарматека. 2012, № 2, с. 45–50.
7. Bardou M. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance / Bardou M., Martin J. // Expert Opin Drug Metab Toxicol. - 2008. - 4. - 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. № 2. P. CD003245.
9. Heartburn across America: a Gallop Organization National Survey. Princeton, NJ: Gallop Organization, 1998. 1342 p.
10. Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor // Clin Drug Investig. 2009; 29. Suppl 2: 3–12.
11. Ward RM, Kearns GL, 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 Jun;51(6):876–87.