



І. Г. Палій, С. В. Заїка, О. С. Примак

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Кислотозалежні захворювання у хворих на метаболічний синдром: невирішені проблеми і сучасні можливості лікування

Наведено дані щодо поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та стравоходу Барретта при метаболічному синдромі. Розглянуто особливості клінічних виявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на метаболічний синдром. Висвітлено патогенетичні механізми формування патологічного гастроєзофагеального рефлюксу у пацієнтів з метаболічним синдромом, а також особливості механізмів метаболізму фармакологічних препаратів при метаболічному синдромі. Обґрунтовано призначення пантопразолу як кислотоблокувального препарату для лікування кислотозалежних захворювань у хворих на метаболічний синдром. Наведено клінічний випадок ефективності використання пантопразолу («Нольпаза») при лікуванні стравоходу Барретта у хворого на метаболічний синдром.

Ключові слова: метаболічний синдром, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стравохід Барретта, пантопразол.

У структурі гастроентерологічної патології особливе місце належить гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі (ГЕРХ), яка на сьогодні є безумовним лідером серед кислотозалежних захворювань. Значна поширеність ГЕРХ і збільшення кількості атипичних її виявів в останні десятиріччя привертають пильну увагу як науковців, так і лікарів-практиків. У різних країнах світу, незалежно від рівня розвитку економіки, спостерігається зростання захворюваності на ГЕРХ, що призводить до збільшення кількості звернень пацієнтів до медичних закладів. Так, у США на ГЕРХ страждають 20 млн осіб, у Європі — 50 млн [7].

Поширеність хвороби в Україні в різних регіонах становить від 40 до 60 %. 67 % пацієнтів відзначають основний симптом ГЕРХ — печію — в денний час, а 49 % — і вдень, і вночі. Понад 90 % хворих оцінюють ступінь вираження симптомів ГЕРХ як помірний і значний [1].

Значення захворювання зумовлено не лише його поширеністю, а й можливістю тяжкого, часто прогресуючого перебігу. За останніх 10 років

тяжкі рефлюкс-езофагіти почали виявляти у 2–3 рази частіше. У 10–20 % пацієнтів з рефлюкс-езофагітами розвивається стравохід Барретта, який є передраковим захворюванням. Поширеність стравоходу Барретта серед хворих на езофагіт становить 8–10 %. За наявності стравоходу Барретта ризик розвитку аденокарциноми значно підвищується: до 800 випадків на 100 тис. населення в рік [1].

Ще одну з найбільш пріоритетних і соціально значущих проблем медицини уособлює в наш час метаболічний синдром (МС) — стан, що привертає увагу широкого кола фахівців у всьому світі: ендокринологів, кардіологів, гастроентерологів, терапевтів і сімейних лікарів. Це зумовлено насамперед високою поширеністю цього синдрому, яка в деяких країнах, зокрема й Україні, набуває характеру епідемії, досягаючи 25–35 % і вище серед дорослого населення [10, 50].

Нині для діагностики МС використовують нові критерії, прийняті Міжнародною діабетичною асоціацією у квітні 2005 р. із доповненнями 2009 р. [14, 15]:

- абдомінальне ожиріння (окружність талії: чоловіки > 94 см, жінки > 80 см);

- тригліцериди $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ): чоловіки $< 1,0$ ммоль/л, жінки $< 1,2$ ммоль/л;
- артеріальний тиск (АТ) $> 130/85$ мм рт. ст.;
- глікемія $> 5,6$ ммоль/л або порушення толерантності до глюкози.

У літературі МС здебільшого обговорюється з позиції захворювань серцево-судинної системи. Стан органів травлення і їхня роль у розвитку МС недостатньо вивчені і практично не відомі клініцистам, тоді як ці органи безпосередньо задіяні в розвитку МС і нерідко є органами-мішенями [8, 9]. При цьому у хворих з МС зміни з боку органів травлення виявляють частіше, ніж в осіб без його виявів [6].

Надлишкова маса тіла й ожиріння як ознаки МС є факторами ризику розвитку ГЕРХ [5, 11, 12]. Особливостями ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням у межах МС є атиповий перебіг з переважанням диспепсичних розладів (відрижка їжею чи повітрям, гіркота у роті, нудота, періодична гикавка та відсутність печії), а також наявність позастравохідних виявів (нічний кашель, осиплість голосу, бронхіальна астма). Характерними є відсутність паралелізму між клінічними, ендоскопічними, морфологічними змінами й висока частота ускладнень ГЕРХ, таких як стравохід Барретта. Без корекції маси тіла неможливо досягти стійкої ремісії захворювання, традиційна стандартна терапія ГЕРХ (інгібітори протонної помпи — ІПП, антациди) часто виявляється недостатньо ефективною [3].

Існує кілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок між формуванням ГЕРХ і наявністю у пацієнта ожиріння. Підвищення внутрішньочеревного тиску, спровоковане вісцеральним ожирінням, призводить до підвищення інтрагастрального тиску, що й зумовлює розвиток патологічного кислого рефлюксу [22, 41].

На тлі ожиріння порушується функція нижнього стравохідного сфінктера й ослаблюються зовнішні ніжки діафрагми, що може спричинити формування хіатальної грижі [41].

На відміну від хворих на ГЕРХ з нормальними показниками індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів, які страждали одночасно на ГЕРХ і ожиріння, спостерігався слабкий стравохідний кліренс [44].

Одним із провідних патогенетичних механізмів формування ГЕРХ у хворих з ожирінням є транзиторна релаксація нижнього стравохідного сфінктера. Основою її формування вважають розтягнення шлунка, яке супроводжується інтенсивною стимуляцією механорецепторів його проксимального відділу [32, 42].

Водночас існує припущення, що гормональні фактори адипоцитарного походження відіграють більш важливу роль у розвитку ГЕРХ, ніж механічні.

Оментальні або мезентеріальні адипоцити, які є основними компонентами вісцерального абдомінального жиру, ендокринологічно більш активні порівняно з підшкірним жиром. На тлі надмірної маси тіла відбуваються не лише морфологічні зміни адипоцитів, а й змінюється їх метаболічна активність [52]. Крім того, ожиріння пов'язане з інфільтрацією макрофагів в адипозну тканину і запаленням [53].

На сьогодні вважають доведеним, що адипоцити — це функціонально активні компоненти, які продукують біологічно активні фактори, що беруть участь у регуляції гомеостатичних процесів в організмі. До найбільш значущих факторів, які синтезуються в адипоцитах, належать: лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 і відповідні розчинні рецептори, ангіотензиноген, ангіотензин II, інгібітор активатора плазміногену-1, інсуліноподібний фактор росту-1, трансформівний фактор росту- β , а також такі регулятори метаболізму ліпопротеїнів, як ліпопротеїніліпаза, аполіпопротеїн Е, білок-переносник ефіру холестерину, синтаза окису азоту. Ці фактори мають багато ефектів, впливаючи на формування метаболічних розладів в організмі, і, крім того, можуть змінювати морфофункціональний стан печінки [35, 43, 45].

Лептин становить собою кислотний продукт гена Ob, який секритується адипоцитами та відіграє істотну роль у регулюванні апетиту й гомеостазу енергії. Припускають, що лептин, який міститься в рефлюктаті, бере участь у регенеративних процесах слизової оболонки кишечника й забезпечує стійкість слизової оболонки до таких пошкоджувальних чинників, як кислота, пепсин, жовчні кислоти. Тобто лептин відповідає за гомеостаз слизової оболонки стравоходу та патологічну проліферацію (аденокарцинома стравоходу) [33, 49]. Доведено, що концентрація лептину у хворих на ГЕРХ з ожирінням зростає в міру збільшення ступеня тяжкості ГЕРХ [13].

Проте в умовах порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, які є складовими МС, відбувається формування компенсаторної лептинорезистентності, що посилює метаболічні порушення [17]. Численні наукові дані підтверджують його участь у процесах ангиогенезу і фіброгенезу в печінці, крім того, лептин здатний посилювати запальну відповідь в ураженій тканині печінки [2].

У дослідженнях фізіологічної ролі адипонектину показано, що він має протизапальний і протекторний ефекти на ендотелій судин. Завдяки цим властивостям посилюється метаболічна та протизапальна дія, і є підстави вважати, що адипонектин відіграє протекторну роль у процесі запалення при ожирінні. Концентрація адипонектину у хворих на GERX з ожирінням знижується в міру збільшення ступеня тяжкості GERX, і з огляду на це можна говорити про його значення в розвитку запалення і зниженні протизапального ефекту [13].

Водночас встановлено зв'язок ожиріння не лише з GERX, а й зі стравоходом Барретта, а також з аденокарциномою стравоходу [26, 38]. Нещодавно проведені дослідження свідчать про те, що ризик стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу більшою мірою корелює з центральним ожирінням [24]. Це може частково пояснити більш високу частоту стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу у чоловіків, оскільки саме для них характерний абдомінальний тип ожиріння [24, 38]. Підвищення ризику появи стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу при центральному ожирінні не залежить від симптомів GERX. Тобто на тлі ожиріння може підвищуватися ризик унаслідок дії інших чинників, незалежних від GERX, таких як порушення метаболічної активності й запалення [24, 26].

Таким чином, MC слід розглядати як фактор ризику GERX і стравоходу Барретта. У зв'язку з цим лікування GERX має бути комплексним, спрямованим як на корекцію ожиріння, так і на лікування гастроезофагеального рефлюксу.

Є кілька невеликих, переважно неконтрольованих досліджень, результати яких свідчать про те, що дотримання дієти (поряд з фізичним навантаженням чи без нього), спрямованої на схуднення, супроводжується зменшенням симптоматики і покращенням клінічного перебігу GERX. Хворим на GERX з ожирінням доцільно призначати низькожирові дієти, оскільки жирна їжа спричиняє збільшення частоти постпрандіальних спонтанних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера й посилення рефлюксної симптоматики.

Як відомо, основною стратегією медикаментозного лікування GERX є застосування ІПП. Ця група препаратів найбільш ефективна для усунення й контролю симптомів GERX, а також для лікування ускладнень. Крім того, ІПП найбільш ефективно підтримують ендоскопічну ремісію [25].

Довготривала кислотознижувальна терапія ІПП у пацієнтів із GERX і стравоходом Барретта

на тлі ожиріння має свої особливості, пов'язані з можливими відмінностями у фармакокінетиці та ефективності різноманітних ІПП у таких хворих. Це може бути зумовлено наявністю у більшості пацієнтів з ожирінням неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

Згідно з результатами нещодавно проведених досліджень у хворих з НАЖХП змінена активність печінкової системи цитохрому P450, а саме підсімейства CYP3A, яке є медіатором метаболізму понад 50 % препаратів, що піддаються в печінці окисній біотрансформації. До цієї групи препаратів належать у тому числі й ІПП [23]. На основі кількох фармакокінетичних досліджень, у ході яких визначали активність ензиму CYP3A4 у пацієнтів з ожирінням, автори зробили такий висновок: незважаючи на деякі відмінності, активність CYP3A4 при ожирінні загалом знижується [34]. В одному з останніх досліджень виявлено, що стеатоз печінки пов'язаний з низькою активністю печінкового CYP3A і, крім того, існує взаємозв'язок між тяжкістю стеатозу і зниженням активності CYP3A [31].

Тактика лікування MC передбачає використання препаратів різних груп для усунення чи корекції можливих симптомів. Саме тому важливим питанням, яке потребує більш детального обговорення під час розгляду проблеми тривалої терапії ІПП у пацієнтів з MC, є ймовірність змін їх фармакологічних ефектів у разі поєднаного застосування з іншими лікарськими засобами.

Оскільки при MC ожиріння і НАЖХП чітко асоційовані з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, у таких випадках часто необхідним є використання препаратів, які також метаболізуються за допомогою CYP3A, таких як статини, антигіпертензивні засоби, цукрознижувальні препарати тощо [21]. Так, за даними низки дослідників, пацієнти з MC у середньому приймають від 3 до 8 препаратів, серед яких є як призначені лікарем, так і такі, що застосовуються без лікарських рекомендацій [29]. Усе це підвищує ймовірність виникнення небажаних лікарських взаємодій і недостатньої ефективності лікарських засобів.

Таким чином, оскільки у хворих на GERX із супутнім ожирінням і НАЖХП активність печінкового CYP3A знижена, кислотознижувальний ефект ІПП, які метаболізуються за участю системи цитохрому P450, може бути порушений [36, 51]. Тривалий прийом більшістю пацієнтів з приводу супутньої патології лікарських засобів, які метаболізуються цитохромною системою печінки, значно ускладнює проблему.

Саме тому до ІПП, що призначаються хворим на ГЕРХ з МС, висувається низка важливих вимог, а саме: їм має бути властива висока антисекреторна активність, добра переносимість, мінімальна кількість побічних ефектів і відсутність взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Усі сучасні ІПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) є замісними бензimidазолами, які відрізняються радикалами в піридиновому та бензimidазольному кільцях. Препарати ІПП захищені кислотостійкою оболонкою, вони всмоктуються в лужному середовищі тонкої кишки, з кровообігом проходять через печінку й вибірково накопичуються в зонах з низьким значенням рН — у секреторних каналцях парієтальних клітин. Тут молекула ІПП перетворюється в хімічно активну форму (сульфенамід), яка утворює ковалентний зв'язок з SH-групами цистеїнів H^+/K^+ -АТФази та незворотно блокує її роботу. Відновлення кислотопродукції відбувається після вбудовування в мембрану секреторних каналців нових, вільних від зв'язку з активним ІПП протонних pomp, тому тривалість антисекреторного ефекту визначається швидкістю відновлення протонних pomp. Таким чином, усі ІПП мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів. Проте кожен ІПП має особливості фармакокінетики, що визначають індивідуальні властивості препаратів цього класу. Слід зазначити, що показники фармакокінетики омепразолу та езомепразолу збільшуються протягом перших днів прийому препарату, згодом досягають плато. У лансопразолу, пантопразолу й рабепразолу ці показники є незмінними. Час початку і швидкість настання антисекреторного ефекту визначаються кількома факторами. Відомо, що не всі протонні помпи парієтальної клітини вбудовані в мембрану секреторних каналців навіть у момент стимуляції. ІПП вступає в ковалентний зв'язок та незворотно блокує лише активні помпи. Оскільки всі ІПП мають досить короткий період напіврозпаду, їх антисекреторний ефект розвивається порівняно повільно. У перший прийом ІПП інгібуються ті протонні помпи, які активні в цей момент, у подальшому — ті, які стали активними після прийому першої дози, і т. д. Цей процес циклічно повторюється до досягнення динамічної рівноваги, коли (в середньому на третю добу прийому ІПП) блокуються близько 70 % pomp [47].

Тривалість антисекреторного ефекту у всіх ІПП корелює не з концентрацією препарату в плазмі крові, а з площею під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC), яка відображає кіль-

кість препарату, що досягла протонної помпи [4]. Після першого прийому ІПП найбільший показник AUC зареєстровано в пантопразолу. Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» після першого прийому езомепразолу нижча, але вона наростає до сьомого прийому. Показник AUC омепразолу нижчий, ніж в інших ІПП.

Клінічне значення цього факту зводиться головним чином до кратності прийому препаратів. Саме тому омепразол варто призначати 2 рази на добу. Препарати з найбільшим показником AUC (пантопразол та езомепразол) більшості хворих достатньо приймати одноразово. Кратність прийому препарату у свою чергу пов'язана з проблемою прихильності пацієнта до лікування, адже більшості людей легше приймати препарат одноразово, аніж двічі на добу.

Наступний показник, який відрізняє ІПП, — їх рН-селективність. Вибіркове накопичення і швидка активація всіх ІПП відбуваються лише в кислому середовищі. Швидкість їх перетворення в активну речовину при підвищенні рН залежить від значення рКа для азоту у структурі піридину. Для пантопразолу рКа становить 3,0, для омепразолу, езомепразолу і лансопразолу — 4, для рабепразолу — 4,9. Це означає, що при рН 1,0–2,0 у просвіті секреторних каналців усі ІПП, що там накопичуються, швидко перетворюються в сульфенамід і діють однаково ефективно. При підвищенні рН трансформація ІПП сповільнюється: швидкість активації пантопразолу знижується у 2 рази при рН 3,0, омепразолу, езомепразолу і лансопразолу — при рН 4,0, рабепразолу — при рН 4,9. Пантопразол практично не перетворюється на активну форму при рН 4,0, омепразол, езомепразол і лансопразол — при рН 5,05, тоді як активація рабепразолу ще відбувається.

Таким чином, пантопразол є найбільш рН-селективним, а рабепразол — найменш рН-селективним ІПП [18, 39], чим і можна пояснити найкращу серед інших ІПП переносимість пантопразолу. На тлі його застосування лише в 1,1 % хворих фіксують незначні побічні ефекти [46, 48].

Наступною важливою проблемою безпеки лікування є зміни ефектів лікарських засобів, які можуть виникати у разі одночасного прийому з ІПП. У процесі метаболізму ІПП відбувається зниження їх монооксидазної активності, яке лежить в основі лікарських взаємодій. Описано, що у процесі метаболізму омепразол і частково лансопразол сповільнюють метаболізм аспірину, карбамазепіну, циклоспорину, діазепаму, дигоксину, ніфедипіну, фенітоїну, теофіліну, R-варфарину [19]. Серед ІПП пантопразол має найнижчу

афінність до системи цитохрому P450, оскільки після ініціального метаболізму в цій системі подальша біотрансформація відбувається під впливом сульфотрансферази цитозолу. Цим пояснюється менший потенціал лікарських взаємодій пантопразолу порівняно з іншими ІПП [20].

Так, на підставі даних низки дослідників встановлено, що пантопразол, який застосовували навіть у великих дозах, не впливає на фармакодинамічні ефекти клопідогрелю та не вступає з ним у лікарські взаємодії [30, 37]. Тому для досягнення оптимального кислотознижувального ефекту у хворих на ГЕРХ з ожирінням бажано використовувати ІПП, який має більш низьку афінність до печінкової цитохромної системи, що не впливає на її активність і не викликає клінічно значущих перехресних реакцій з іншими препаратами.

Саме до таких препаратів належить пантопразол [46, 48]. Встановлено, що навіть легка і середньотяжка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу, що сприяє стабільності його фармакологічного ефекту, а його фармакокінетика істотно не відрізняється у молодих людей та осіб похилого віку [28]. Окрім того, оскільки пантопразол, на відміну від інших ІПП, зв'язується одразу з двома цистеїнами протонної помпи (813 і 822), він забезпечує більш тривалий кислотознижувальний ефект [40].

Пантопразол не вступає в конкурентні взаємовідносини з кларитроміцином — основним антибіотиком у складі антигелікобактерної терапії, який також метаболізується цитохромною системою P450. Тому у випадках, коли при стравоході Барретта планують тривалу неперервну терапію ІПП та рекомендують ерадикацію інфекції *H. pylori*, найкращим базисним препаратом також є пантопразол. Антигелікобактерна терапія на основі пантопразолу знижує ймовірність виникнення побічних ефектів і підвищує ефективність лікування [11].

Підсумовуючи викладене вище, варто ще раз наголосити на таких тезах.

- В останні десятиріччя ГЕРХ набула значної поширеності у всьому світі.
- Останнім часом збільшилася кількість атипичних її виявів.
- Ожиріння як один із виявів МС і ГЕРХ тісно взаємопов'язані, що дає змогу виділити його як фактор ризику розвитку захворювання.
- На відміну від механічних факторів ожиріння гормональні чинники відіграють істотну роль не лише у формуванні ГЕРХ, а й у розвитку тяжких її ускладнень — стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу.

- МС зумовлює виникнення НАЖХП, що впливає на метаболізм лікарських засобів.

- Лікування ГЕРХ у хворих з ожирінням має бути комплексним, спрямованим як на зниження кислотно-пептичного фактора, так і на корекцію надлишкової маси тіла. У такому випадку найкращим препаратом із групи ІПП є пантопразол, який на відміну від його попередників має кращий метаболічний і фармакокінетичний профіль, не впливає на активність системи цитохрому P450 і не викликає перехресних реакцій з іншими лікарськими засобами.

Щоб аргументувати переваги використання пантопразолу перед іншими ІПП у процесі лікування кислото залежних захворювань у пацієнтів з МС, наводимо клінічний випадок хворого З. С. В.

Клінічний випадок

Хворий З. С. В., 1983 р. н., звернувся на кафедру внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М. І. Пирогова зі скаргами на дискомфорт за грудниною, який посилювався через 15–30 хв після їди. Турбувала осиплість голосу вранці після сну. Пацієнт повідомив про посилення симптоматики після вживання жирної, смаженої їжі та газованих напоїв.

Анамнез хвороби: появу згаданих вище симптомів хворий відзначав у себе протягом року після фізичного навантаження, пов'язаного з переміщенням меблів. Часто лікувався з приводу фарингітів та осиплості голосу в отоларинголога без істотного покращення. За рекомендацією сімейного лікаря пройшов верхню ендоскопію. За 2 тижні до звернення пацієнт самостійно розпочав прийом омепразолу в дозі 0,02 г 2 рази на добу, однак відсутність ефекту від розпочатого лікування змусила його звернутися на кафедру.

Анамнез життя: в сім'ї подібні захворювання відсутні. Вважав себе практично здоровим до появи згаданих вище симптомів захворювання. Працює програмістом, веде малорухливий спосіб життя. Любить каву, солодощі, пізно вечеряє.

Об'єктивні дані дослідження: Зріст 165 см, маса тіла 84 кг, ІМТ — 30,85, окружність галії — 104 см. АТ 135/85 мм рт. ст. При пальпації живота спостерігалися незначна болючість і напруження м'язів живота під мечоподібним відростком.

Результати додаткових методів дослідження

Верхня ендоскопія. Висновок: стравохід Барретта, короткий сегмент. Гістологічний висновок: у фрагментах біоптату стравоходу виявлено ділянки кишкової метаплазії.

Титр антитіл G до *Helicobacter pylori* — 0,9 Од/мл (негативний).

Глюкоза крові — 5,8 ммоль/л.

Езофагогастродуоденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг

Дата: 11.01.2010 р.

Час: початок – 10:33

ПІБ: З. С. В.

N 001676

Дата народження: 26.08.1983 р.

Стать: ч

Зріст: 165 см

Маса тіла: 84 кг

Локус: oesophagus

Реєстрація – глибина: 34 см

період: 8 с

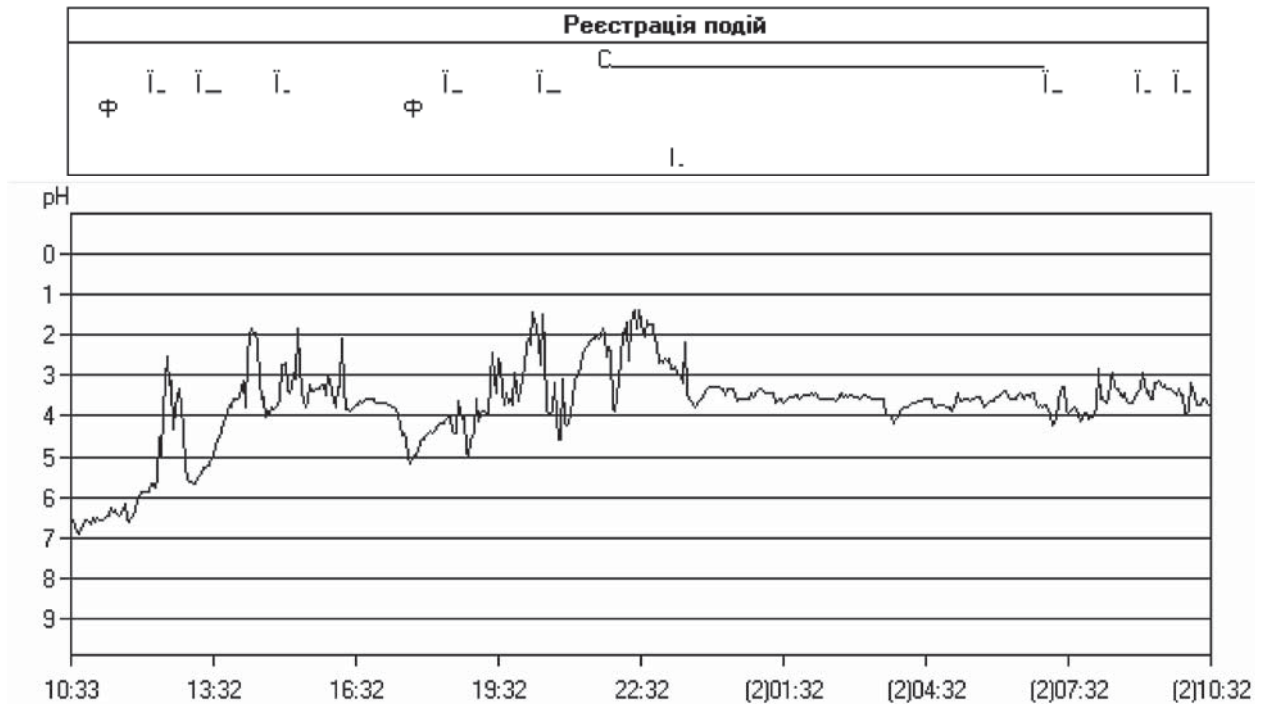
кількість: 10865

тривалість: 24 год 08 хв 40 с

Вихідні дані та події: д-з: стравохід Барретта, Н. рулогі- (ФГДС 28.12.2010 р.).

Омепразол 0,02 г 2 рази на добу – 7-ма доба лікування.

рН-ГРАМА
Інтервал 10:33 – (2)10:32, кількість реєстрацій 10784



Аналіз рН-грами (W рН – 4,00)

рН	min	max	Δ	V _t	nW↑	n1W↑	X	σ	m _x	Me	Mo
	1,00	7,08	6,08	0,002	101	19	3,74	1,12	0,01	3,60	3,56

I рН	n	%
8 (0,86–0,99)	0	0,00
7 (1,00–1,99)	423	3,92
6 (2,00–2,99)	1202	11,15
5 (3,00–3,99)	6643	61,60
4 (4,00–4,99)	1330	12,33
3 (5,00–5,99)	530	4,91
2 (6,00–6,99)	648	6,01
1 (7,00–7,99)	8	0,07
0 (8,00–8,50)	0	0,00

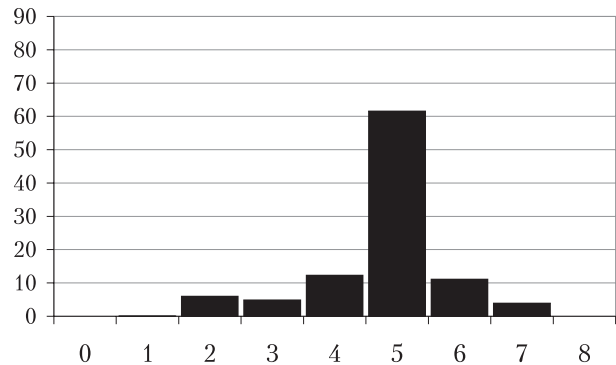


Рис. 1. Добовий езофаго-рН-моніторинг на сьому добу прийому омепразолу. Недостатня антирефлюксна дія омепразолу в дозі 0,02 г 2 рази на добу

Езофагогастроуденальний внутрішньопорожнинний рН-моніторинг

Дата: 21.01.2011 р.

Час: початок — 09:30

ПІБ: З. С. В.

N 001676

Дата народження: 26.08.1983 р.

Стать: ч

Зріст: 165 см

Маса тіла: 84 кг

Локус: oesophagus

Реєстрація — глибина: 34 см

період: 8 с

кількість: 10819

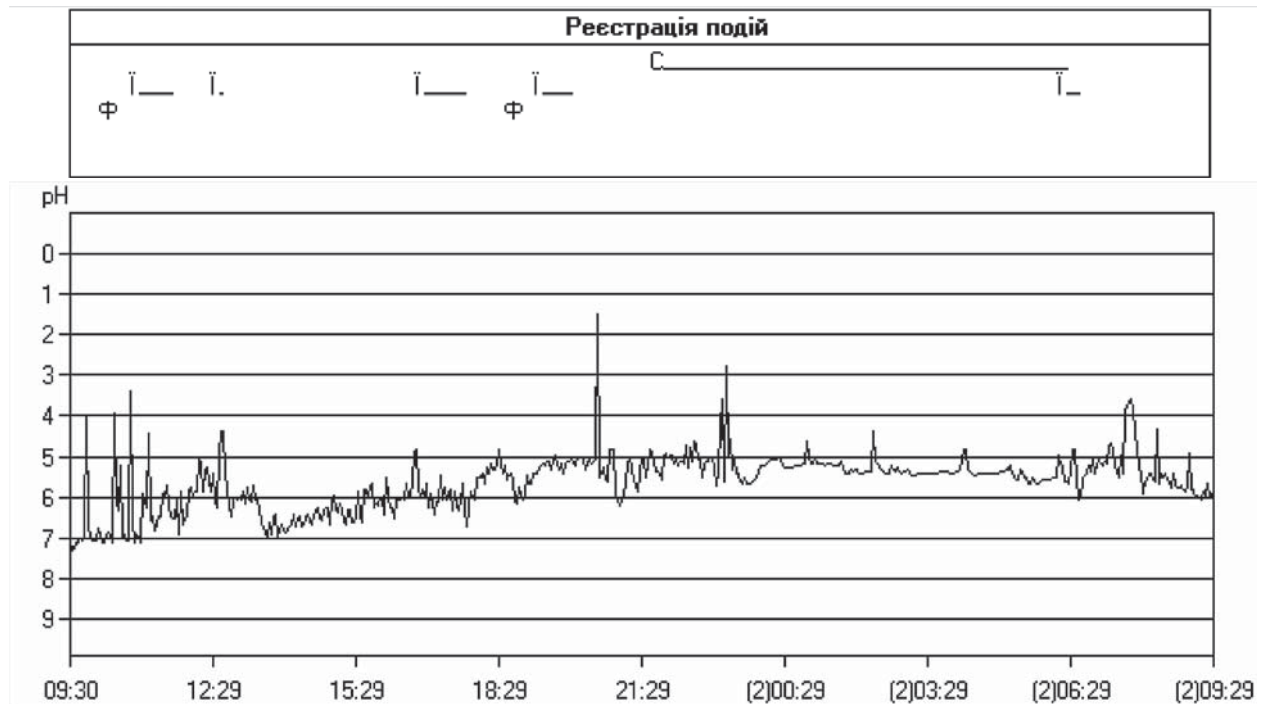
тривалість: 24 год 02 хв 32 с

Вихідні дані та події: д-з: стравохід Барретта, Н. рупогі- (ФГДС 28.12.2010 р.).

«Нольпаза» 0,04 г 2 рази на добу — 7-ма доба лікування.

рН-ГРАМА

Інтервал 09:30 — (2)09:29, кількість реєстрацій 10800



Аналіз рН-грами (W рН — 4,00)

рН	min	max	Δ	V_t	nW \uparrow	n1W \uparrow	X	σ	m_x	Me	Mo
	1,48	8,20	6,72	0,001	17	0	5,90	1,77	0,02	5,68	5,40

I рН	n	%
8 (0,86—0,99)	0	0,00
7 (1,00—1,99)	1	0,01
6 (2,00—2,99)	1	0,01
5 (3,00—3,99)	42	0,39
4 (4,00—4,99)	224	2,07
3 (5,00—5,99)	6381	59,08
2 (6,00—6,99)	3096	28,67
1 (7,00—7,99)	1054	9,76
0 (8,00—8,50)	1	0,01

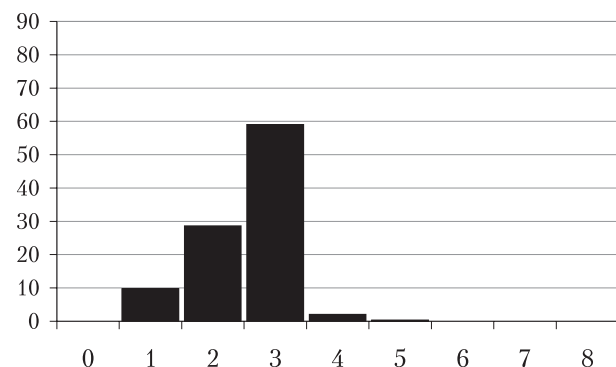


Рис. 2. Добовий езофаго-рН-моніторинг на сьому добу прийому пантопразолу («Нольпаза»). Достатня антирефлюксна дія «Нольпази» в дозі 0,04 г 2 рази на добу

Ліпідограма. Загальний холестерин — 6,2 ммоль/л, тригліцериди — 2,2 ммоль/л; ЛПВЩ — 1,45 ммоль/л; ЛПНЩ — 4,47 ммоль/л.

Діагноз: стравохід Барретта, короткий сегмент. МС.

Лікування: урахувавши той факт, що хворий приймав упродовж 2 тижнів омепразол у дозі 0,02 г 2 рази на добу і при цьому була відсутня позитивна динаміка симптоматики, нами прийнято рішення здійснити оцінку ефективності кислотоблокувальної дії омепразолу на сьому добу лікування. Хворому виконано експрес-гастро-рН-моніторинг і добовий езофаго-рН-моніторинг.

Під час аналізу даних експрес-гастро-рН-моніторингу нами встановлено нормаацидність мінімальну з min pH 1,84, що свідчило про недостатній кислотоблокувальний ефект омепразолу.

У процесі аналізу добового езофаго-рН-моніторингу (рис. 1) також виявлено відсутність антирефлюксної дії омепразолу. Так, загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів ($nW\uparrow$) за добу становила 101 епізод, а кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюксів тривалістю понад 5 хв ($n1W\uparrow$) — 19 епізодів. Сумарний відсоток часу із внутрішньоштових рН < 4 Од. становив 76,67%. Іншими словами, кислотний рефлюктат перебував у стравоході протягом 18,4 год за добу.

Крім того, слід зазначити, що у хворого впродовж нічного часу у стравоході постійно перебував патологічний кислотний рефлюктат, який і зумовлював скарги на осиплість голосу після сну та необхідність частого лікування фарингіту.

Коментарі: з огляду на особливості метаболізму фармакологічних препаратів у хворих на МС пацієнту З. С. В. призначено пантопризол («Нольпаза», КРКА) у дозі 0,04 г 2 рази на добу за 30 хв до їди. Хворому запропоновано модифікувати дієту і спосіб життя з урахуванням особливостей його патології.

Через 7 днів від початку прийому «Нольпази» пацієнт з'явився на повторний огляд. За цей період у нього зникли скарги, пов'язані з патологічним кислотним гастроєзофагеальним рефлюксом. Було виконано визначення кислотоблокувальної та антирефлюксної дії «Нольпази» за допомогою експрес-гастро-рН-моніторингу та добового езофаго-рН-моніторингу.

Під час аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу нами встановлено гіпоацидність виражену селективну з min pH 6,64, що свідчило про достатній кислотоблокувальний ефект препарату.

Крім того, у процесі аналізу добового езофаго-рН-моніторингу (рис. 2) виявлено достатню антирефлюксну дію «Нольпази». Загальна кількість кислотних гастроєзофагеальних рефлюк-

сів ($nW\uparrow$) за добу становила 17 епізодів, а кислотні гастроєзофагеальні рефлюкси тривалістю більше 5 хв ($n1W\uparrow$) узагалі були відсутні. Сумарний відсоток часу із внутрішньоштових рН < 4 Од. становив 0,41%.

Таким чином, кислотний рефлюктат перебував у стравоході всього 0,098 год за добу.

Коментарі: отримані дані відповідали критеріям ефективного лікування стравоходу Барретта. Пацієнту було запропоновано продовжити прийом «Нольпази» в дозі 0,04 г 2 рази на добу протягом 12 тижнів.

Через 3 міс від початку лікування «Нольпазою» було здійснено черговий огляд хворого на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Скарги відсутні, побічних явищ на тлі прийому препарату не зареєстровано. Пацієнту запропоновано зменшити добову дозу «Нольпази» і перейти на прийом 0,04 г 1 раз на добу за 30 хв до сніданку.

Коментарі: з огляду на погану чутливість хворого до омепразолу нами було прийнято рішення про перевірку достатності кислотопрігнічувального ефекту «Нольпази» в дозі 0,04 г/добу. Урахувавши необхідність продовження тривалого лікування пацієнту запропоновано провести контрольний гастро-рН-моніторинг на дев'яту добу прийому «Нольпази» в дозі 0,04 г.

Хворому виконано добовий гастро-рН-моніторинг. Встановлено, що внутрішньоштовковий рН > 4 становив 83,5% часу доби. Іншими словами, протягом 20 год внутрішньоштовковий рН перевищував 4, що відповідає критеріям ефективного лікування стравоходу Барретта.

Коментарі: доза «Нольпази» 0,04 г 1 раз на добу виявилася достатньою для продовження фармакотерапії у нашого пацієнта. Хворому рекомендовано продовжити прийом «Нольпази» і через півроку провести контрольну верхню ендоскопію.

Через 6 міс пацієнту З. С. В. виконано верхню ендоскопію. Висновок: відсутні ендоскопічні ознаки стравоходу Барретта. Гістологічний висновок: у фрагментах біоптату стравоходу не виявлено ділянок кишкової метаплазії.

Хворому було рекомендовано перейти на прийом «Нольпази» в дозі 0,02 г/добу протягом 3 днів на тиждень з контрольною верхньою ендоскопією 1 раз на рік.

Висновок

Підбір ІПП з урахуванням особливостей метаболізму лікарських засобів при МС виявився ефективним у лікуванні стравоходу Барретта.

«Нольпазу» можна рекомендувати як препарат вибору для оптимізації лікування кислото-залежних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов заболелвания к уменьшению клинических симптомов // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 3. — С. 32—33.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль адипокинов в развитии фиброза печени при неалкогольной жировой болезни // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 5 (49). — С. 5—11.
3. Звягинцева Т.Д., Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Метаболический синдром и органы пищеварения // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 38—39.
4. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М.: ИКЦ Академкнига, 2001. — 304 с.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
6. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Русск. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1706—1720.
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюкционной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4—12.
8. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2005. — № 6. — С. 41—45.
9. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // Кардиол. — 2001. — № 3. — С. 4—9.
10. Соколова Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // Новости медицины и фармации (практикующему эндокринологу). — 2010. — № 1 (25). — С. 28—32.
11. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюкционной болезни у больных с ожирением // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 1 (45). — С. 46—50.
12. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С. 92—96.
13. Фадесенко Г.Д., Соломенцева Т.А., Кушнир И.Э., Чернова В.М. Активность адипокинов и воспалення в развитии эзофагита у больных гастроэзофагеальной рефлюкционной болезнью с избыточной массой тела // Гастроэнтерология. — 2013. — № 1 (47). — С. 43—47.
14. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb: (IDF Press Release, Berlin, 14 April 2005) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.pitt.edu/~super1/Metabolic/IDF0.pdf>.
15. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — N 120 (16). — P. 1640—1645.
16. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539—553.
17. Anubhuti Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update // Diabetes Obes. Metab. — 2008. — N 10 (11). — P. 973—993.
18. Bardou M., Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008. — Vol. 4. — P. 471—483.
19. Blume H., Donath F., Warmke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Safety. — 2006. — Vol. 29. — P. 769—784.
20. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // Drugs. — 2003. — Vol. 63 (1). — P. 101—133.
21. De Alwis W., Day C. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 48. — P. 104—112.
22. De Vries D.R., van Herwaarden M.A., Smout A.J. et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 1349—1354.
23. Donato M.T., Jimenez N., Serralta A. et al. Effects of steatosis on drug-metabolizing capability of primary human hepatocytes // Toxicol. in vitro. — 2007. — Vol. 21. — P. 271—276.
24. Edelstein Z., Farrow D., Bronner M. et al. Central Adiposity and risk of Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 403—411.
25. El-Serag H. The association between obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53 (9). — P. 2307—2312.
26. El-Serag H., Kvapil V., Hacken-Bitar J. Abdominal obesity and the risk of acid reflux in Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 2151—2156.
27. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486—2497.
28. Fisher B., Pennathur A., Mutnick J. Obesity correlates with gastroesophageal reflux // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 2290—2294.
29. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. — 1996. — Vol. 51. — P. 460—482.
30. Fontes-Carvalho R., Albuquerque F. Clopidogrel-proton pump inhibitors drug interaction: implications to clinical practice // Rev. Port. Cardiol. — 2010. — Vol. 29 (10). — P. 1555—1567.
31. Jacobson B., Somers S., Fuchs C. Body-mass index and symptoms of GERD in women // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2340—2348.
32. Kahrilas P.J., Shi G., Manka M. et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 688—695.
33. Kendall B.J., Macdonald G.A., Hayward N.K. et al. Study of digestive health. Leotin and the of Barrett's oesophagus // Gut. — 2008. — Vol. 57, N 4. — P. 448—454.
34. Kolwankar N., Vuppalanchi R., Ethell B. et al. Nonalcoholic hepatic steatosis and hepatic CYP3A activity // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — N 3. — P. 393—399.
35. Konturek P.C., Burnat G., Rau T. et al. Effect of adiponectin and ghrelin on apoptosis of Barrett adenocarcinoma cell line // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53. — P. 597—605.
36. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // Pharmacology. — 1999. — Vol. 59. — P. 57—77.
37. Lai B., Cervelli M.J. Effect of gastric acid suppression with pantoprazole on the efficacy of sevelamer hydrochloride as a phosphate binder in haemodialysis patients: a pilot study // Nephrology (Carlton). — 2012. — Vol. 17 (4). — P. 402—406.
38. 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. — Vol. 28. — P. 410—416.
39. Moldin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. — Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998. — P. 126—145.
40. Ogden C., Yanovski S., Carrol M. The epidemiology of obesity // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 2087—2102.
41. Pandolfino J.E., El-Segar H.B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 639—649.
42. Penagini R., Carmagnola S., Cantu P. et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 49—56.

43. Polyzos S.A., Koutouras J., Zavoc C. et al. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin // *Med. Hypotheses*. — 2010. — N 74 (6). — P. 1089–1090.
44. Quiroga E., Cuenca-Abente F., Flum D. et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance // *Surg. Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 739–743.
45. Rubenstein J.H., Dahlkemper A., Kao J.Y. et al. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — N 6. — P. 1358–1364.
46. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H/K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 71.
47. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H/K-ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 226–242.
48. Steinijans V., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 34 (suppl. 1). — P. 243–262.
49. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A. et al. Adiponectin induces TNF- α and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 335. — P. 1254–1263.
50. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2005. — N 42. — P. 473–480.
51. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 697–738.
52. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D., da Silva M.E., Santos R.F. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // *Horm. Metab. Res.* — 2002. — Vol. 34. — P. 616–621.
53. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.

И. Г. Палий, С. Г. Заика, О. С. Примак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Кислотозависимые заболевания у больных с метаболическим синдромом: нерешенные проблемы и современные возможности лечения

Приведены данные о распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта при метаболическом синдроме. Рассмотрены особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с метаболическим синдромом. Освещены патогенетические механизмы формирования патологического гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с метаболическим синдромом, а также особенности механизмов метаболизма лекарств при метаболическом синдроме. Обосновано назначение пантопразола в качестве кислотоблокирующего препарата для лечения кислотозависимых заболеваний у больных с метаболическим синдромом. Приведен клинический случай эффективного использования пантопразола («Нольпаза») в лечении пищевода Барретта у больного с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, пантопризол.

I. G. Paliy, S. V. Zaika, O. S. Prymak

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Acid-dependent disease in patients with metabolic syndrome: unresolved problems and current treatment options

The article presents the data on prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and Barrett's esophagus in patients with metabolic syndrome. The peculiarities of GERD clinical manifestations in patients with metabolic syndrome have been examined. The pathogenetic mechanisms of formation of the pathological GERD in patients with metabolic syndrome have been elucidated, and the peculiarities of the drug metabolism at metabolic syndrome have been discussed. The administration of pantoprazole has been substantiated as the main acid-blocking agent for the treatment of acid-dependent disorders in patients with metabolic syndrome. A clinical case have been presented demonstrating the effective use of pantoprazole (*Nolpaza*) in the treatment of Barrett's esophagus in patient with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, pantoprazole.

Контактна інформація

Палий Грина Гордіївна, д. мед. н., проф.

21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел. (432) 67-16-53. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 13 січня 2014 р.