



С.М. Ткач

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением

Ключевые слова

Ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение.

Катастрофический рост распространенности ожирения в обществе свидетельствует о том, что с начала 1980-х оно начало приобретать характер глобальной эпидемии. По оценкам специалистов, в настоящее время во всем мире около 1,6 млрд жителей имеют избыточную массу тела — индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, а около 400 млн страдают ожирением — ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$. Количество детей с избыточной массой тела достигло 20 млн. В 2003—2004 гг. около 33 % взрослой популяции западных стран (20—74 года) уже имели ожирение, а у 17 % подростков (12—19 лет) была избыточная масса тела. Ожирение уже не является патологией, характерной только для высокоразвитых стран. Так, даже в Китае частота ожирения в урбанизированных областях среди дошкольного населения с 1989 по 1997 г. возросла с 1,5 до 12,6 %. Стоимость расходов на лечение ожирения и связанных с ним проблем очень велика. Так, только прямые расходы на лечение ожирения в США в 2002 году составили 92 млрд долларов [22].

Ожирение у миллионов людей повышает риск серьезных медицинских проблем, таких как сахарный диабет типа 2, метаболический синдром, кардиоваскулярные заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), мышечно-скелетные расстройства, расстройства сна (синдром апноэ во сне), некоторые формы рака. Ожирение четко ассоциируется с повышением риска общей смертности (вследствие всех причин) [5].

При изучении гастроэнтерологических аспектов ожирения, кроме НАЖБП, панкреатической патологии и колоректального рака, большой интерес исследователей в последние годы вызывает изучение роли избыточной массы тела и ожирения в возникновении и прогрессировании такой широко распространенной патологии, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Так же, как и ожирение, она характеризуется высокой распространенностью и четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира. Кроме того, ГЭРБ характеризуется трудностями диагностики, сложностью лечения, высоким уровнем рецидивирования, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов [3, 20].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ лидирует в странах с высокой распространенностью ожирения. Во многих эпидемиологических исследованиях показана коррелятивная связь между ожирением и ГЭРБ: высокий ИМТ ассоциируется с повышением риска ГЭРБ, причем эта корреляция носит дозозависимый характер [8, 13]. Причины повышенного риска развития ГЭРБ у больных с ожирением до конца не ясны. Предполагают, что у пациентов с ожирением повышена предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, что возникает на фоне повышенного интрагастрального давления и повышенного градиен-

та давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка [12]. Также хорошо известно, что одним из основных патогенетических моментов ГЭРБ является спонтанная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Согласно последним исследованиям, при ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита [28]. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска ГЭРБ.

Кроме этого, установлена связь ожирения не только с ГЭРБ, но и с пищеводом Барретта (ПБ), который является облигатным предраком пищевода, а также с самой аденокарциномой пищевода [9, 19]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что риск ПБ и аденокарциномы пищевода в большей степени коррелирует с центральным (абдоминальным) ожирением, чем с общей избыточной массой тела [7]. Висцеральный жир метаболически более активен, чем подкожный, и вырабатывает больше лептина и провоспалительных цитокинов, которые ассоциируются с усилением пролиферации и угнетением апоптоза метапластически и диспластически измененных клеток при ПБ и аденокарциноме пищевода [26]. Отношение окружность талии/окружность бедра сильнее коррелирует с риском ПБ, чем ИМТ. Это может частично объяснить более высокую частоту ПБ и аденокарциномы пищевода у мужчин, поскольку именно для них характерно преимущественно абдоминальное ожирение [7, 19]. Повышение риска ПБ и аденокарциномы пищевода при центральном ожирении не зависит от симптомов ГЭРБ. Это предполагает, что ожирение может повышать риск другими путями, независимыми от ГЭРБ, такими как нарушение метаболической активности и воспаление [7, 9].

Мы изучали взаимосвязь ГЭРБ и ожирения у пациентов, которых в течение 2008 г. консультировали по поводу ГЭРБ в клинике кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета. Для этого ретроспективно были проанализированы их амбулаторные карты и антропометрические данные с вычислением индекса массы тела, который ВОЗ рекомендует применять для классификации избыточной массы тела и различных степеней ожирения. Диагноз ГЭРБ в качестве основного был установлен у 712 больных, из них эрозивная форма (рефлюкс-эзофагиты) была у 330, неэрозивная (НЭРБ) — у 345 и пищевод Барретта — у 37. Исследования показали, что

избыточная масса тела и ожирение различной степени (ИМТ > 25,0 кг/м²) были зафиксированы у 498 (69,9 %) больных. Из них избыточная масса тела (ИМТ 25,0—29,9 кг/м²) наблюдалась у 342 (68,7 %) больных, ожирение I степени (ИМТ 30—34,9 кг/м²) — у 112 (22,5 %), II степени (ИМТ 35,0 — 39,9 кг/м²) — у 32 (6,4 %), III степени (ИМТ > 40 кг/м²) — у 12 (2,4 %). У больных с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще, чем у лиц с нормальной массой тела, выявляли эрозивную ГЭРБ (у 56,2 против 23,4 %) и сопутствующие диафрагмальные грыжи (52,2 против 27,2 %). Из 37 больных с ПБ избыточная масса тела и ожирение зафиксированы у 23 (62,2 %).

Таким образом, у большинства больных с ГЭРБ и ПБ отмечались избыточная масса тела и различные степени ожирения. Это косвенно подтверждает взаимосвязь ГЭРБ и ожирения. Поэтому ожирение следует рассматривать как фактор риска ГЭРБ и пищевода Барретта, влияющий как на возникновение, так и течение этих заболеваний. В связи с этим лечение ГЭРБ и ПБ у больных с ожирением должно быть комплексным, направленным на коррекцию и ожирения, и гастроэзофагеального рефлюкса.

Имеется несколько небольших, большей частью неконтролируемых исследований, свидетельствующих о том, что диета (совместно с физическими упражнениями или без них), направленная на похудение, сопровождается уменьшением симптоматики и улучшением клинического течения ГЭРБ [12]. Как известно, при лечении ожирения рассматривают несколько диетических вариантов: очень низкокалорийная диета, диета с заменителями блюд, низкоуглеводная и низкожировая диета, диета с низким углеводным индексом и другие. С патофизиологической точки зрения, больным с сопутствующими ГЭРБ и ожирением целесообразно рекомендовать низкожировые диеты (с уменьшением количества жира до менее чем 25 % от дневного потребления калорий), поскольку жирная пища способствует увеличению частоты постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и усилению рефлюксной симптоматики.

Как известно, основной стратегией медикаментозного лечения ГЭРБ и ПБ является применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). В 25—50 % случаев ГЭРБ их применение по различным схемам требуется в течение всей жизни. При этом желательно использовать ИПП, которые, наряду с высокой антисекреторной активностью, хорошо переносятся, обладают минимальными побочными эффектами и не взаимодействуют с другими средствами [3, 20].

Длительная кислотоснижающая терапия ИПП у больных ГЭРБ и ПБ на фоне ожирения имеет свои особенности, связанные с возможными различиями в фармакокинетике и эффективности различных ИПП у таких больных. Это может быть обусловлено тем, что у большинства больных с ожирением имеется НАЖБП, которую рассматривают как наиболее частое поражение печени, и в развитых странах она встречается почти у каждого третьего взрослого человека [1, 2].

НАЖБП — спектр печеночных расстройств, включающих в себя простой стеатоз различной степени выраженности («жирная печень», жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени [5]. Распространенность НАЖБП оценивается в 20–30 % взрослой популяции в западных и в 15 % — в азиатских странах [1, 5]. НАЖБП и НАСГ строго ассоциируются со степенью ожирения [21]. Среди больных с повышенной массой тела распространенность НАЖБП составляет 76 %, а при выраженном ожирении и ИМТ — более 35 кг/м², распространенность НАЖБП и НАСГ — соответственно 91 и 37 %. По результатам патанатомических секций, НАСГ выявляют у 3 % умерших без ожирения, у 19 % пациентов с ожирением и 50 % пациентов с морбидным ожирением [5].

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП изменена активность цитохромной печеночной системы P450, а именно — подсемейства CYP3A, которое является медиатором метаболизма более чем 50 % препаратов, подвергающихся в печени окислительной биотрансформации, в том числе ИПП [4, 6, 10, 18]. Kotlyar и Carson [15] суммировали результаты нескольких фармакокинетических исследований, в ходе которых определяли активность энзима CYP3A4 у пациентов с ожирением. Авторы сделали выводы, что, несмотря на некоторые отличия, активность CYP3A4 при ожирении снижается. В одном из последних исследований [14] обнаружено, что стеатоз печени связан с низкой активностью печеночного CYP3A и, кроме того, существует взаимосвязь тяжести стеатоза и снижения активности CYP3A. Эта взаимосвязь не зависела от пола, приема медикаментов, генотипа и экспрессии CYP3A5. Полученные данные являются новыми и важными, так как ожирение печени — актуальная проблема на Западе, а печеночный CYP3A — ключевое подсемейство энзимов, метаболизирующих препараты, от активности которого зависят ответ на препарат и контроль за метаболизмом таких эндогенных гормонов, как тестостерон, эстроген, кортизол, альдостерон и витамин D.

Кроме того, очень важным вопросом, требующим более подробного обсуждения при рассмотрении проблемы длительного лечения ИПП, является вероятность изменения их фармакологических эффектов при совместном применении с другими препаратами. Поскольку ожирение и НАЖБП четко ассоциированы с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и дислипидемией, при этих заболеваниях часто необходимо лечение с использованием препаратов, которые также метаболизируются при помощи цитохрома P450 CYP3A, таких как статины, антигипертензивные средства, сахароснижающие препараты [5]. По данным некоторых исследователей, пациенты с метаболическим синдромом в среднем принимают 3–8 прописываемых и непрописываемых препаратов [5, 21]. Все это повышает вероятность возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий.

Таким образом, поскольку у больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением и НАЖБП активность печеночного CYP3A снижена, кислотоснижающий эффект ИПП, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450, может быть нарушен [17, 27]. Проблема усугубляется тем, что многие больные по поводу сопутствующей патологии вынуждены длительно принимать препараты, также метаболизирующиеся цитохромной системой печени.

Поэтому для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у больных ГЭРБ с ожирением желателно использовать ИПП, имеющий более низкую афинность к печеночной цитохром P450-ферментной системе, не влияющий на ее активность и не дающий клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами. Именно к таким препаратам относится пантопразол («Контролок»), который считается также наилучшим ИПП по переносимости [24, 25]. При его приеме незначительные побочные эффекты фиксируются только у 1,1 % больных. Известно, что даже легкая и среднетяжелая 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]. Кроме того, поскольку пантопразол, в отличие от других ИПП, связывается сразу с двумя цистеинами протонной помпы (813 и 822), он обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [23]. Пантопразол не вступает в конкурентные взаимоотношения с кларитромицином — основным антибиотиком в составе антихеликобактерной терапии, также метаболизирующимся цитохром-

ной системою P450 CYP3A. Поєтому в тих случаях, когда при ПБ планируют длительную непрерывную терапию ИПП и рекомендуют эрадикацию инфекции *H. pylori*, наилучшим базисным препаратом также является пантопразол. Антихеликобактерная терапия на основе пантопразола снижает вероятность возникновения побочных эффектов и повышает эффективность лечения.

Учитывая приведенные выше данные, нами проведено ретроспективное изучение сравнительной эффективности лечения пациентов с ГЭРБ и сопутствующим ожирением различными ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол). Для этого проанализированы амбулаторные карты и истории болезни 85 пациентов (52 мужчины, 33 женщины, средний возраст 45 лет \pm 6,8 года) с ожирением (ИМТ $>$ 30 кг/м²), которых обследовали и лечили по поводу разных форм ГЭРБ (55 больных с неэрозивной ГЭРБ; 30 с рефлюкс-эзофагитами). Они также постоянно принимали более одного препарата по поводу сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, остеоартроза). В зависимости от применяемого ИПП всех больных распределили на 3 группы. В первой группе (26 больных) проводили начальное лечение генерическим омепразолом (по 20 мг/сут), во второй (25 больных) — генерическим лансопразолом (по 30 мг/сут), в третьей (34 больных) — пантопразолом («Контролок»). Эффективность лечения оценивали клинически (в зависимости от частоты, скорости и полноты купирования изжоги) и эндоскопически (заживление эрозий через 4 нед).

Исследование показало, что назначение «Контролока» в дозе 40 мг/сут в течение месяца больным с ГЭРБ и ожирением оказалось достоверно более эффективным и безопасным, чем лечение

другими изучаемыми ИПП. Клиническая ремиссия в течение месяца достигнута в первой группе у 20 (76,9 %) больных, во второй — у 21 (84 %), в третьей — у 31 (91,2 %). Следует отметить, что в первой и второй группах ввиду слабой эффективности инициальной терапии первоначальную стандартную дозу ИПП через 1 нед пришлось удвоить соответственно у 23,1 и 16 % больных, во время как в третьей группе все больные закончили лечение на стандартной дозе пантопразола. Эндоскопическое заживление эзофагита через месяц было подтверждено у 7 из 9 больных (77,7 %) первой группы, у 8 из 10 (80 %) второй и у 10 из 11 (90,9 %) больных третьей группы.

Таким образом, данные литературы и результаты наших наблюдений свидетельствуют о том, что ГЭРБ и ожирение тесно взаимосвязаны, поэтому избыточную массу тела и ожирение следует рассматривать как фактор риска ГЭРБ. Лечение ГЭРБ у больных с ожирением должно быть комплексным, направленным как на эффективное снижение кислотно-пептического фактора, так и на коррекцию избыточной массы тела. Кроме того, учитывая частое наличие у больных ожирением НАЖБП, для которой характерно снижение активности печеночной системы цитохрома P450, а также частую необходимость в длительном приеме дополнительных препаратов по поводу сопутствующих ожирению заболеваний и состояний (гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др.), кислотоснижающими препаратами выбора у таких больных должны являться ИПП с улучшенным метаболическим и фармакокинетическим профилем, не влияющие на активность системы цитохрома P450 и не дающие клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами. К таким относится пантопразол («Контролок»).

Список литературы

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— 346.— P. 1221—1231.
- Dancygier H. (eds.). Steatohepatitis (NASH and ASH).— Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001.— P. 34—39.
- Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — Genval Workshop Report, 1999.— 44, suppl. 2.— P. 1—16.
- Chalasanani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.*— 2003.— 37.— P. 544—550.
- De Alwis W., Day C. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears // *J. Hepatol.*— 2008.— 48.— P. 104—112.
- Donato M.T., Jimenez N., Serralta A. et al. Effects of steatosis on drug-metabolizing capability of primary human hepatocytes // *Toxicol In Vitro.*— 2006.— Jul. 28.— [Epub ahead of print].
- Edelstein Z., Farrow D., Bronner M. et al. Central Adiposity and Risk of Barrett's Esophagus // *Gastroenterology.*— 2007.— 133.— P. 403—411.
- El-Serag H., Graham D., Satia J. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100.— P. 1243—1250.
- El-Serag H., Kvapil V., Hacken-Bitar J. Abdominal obesity and the risk of acid reflux in Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100.— P. 2151—2156.
- 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.— P. 428—435.
- Fisher B., Pennathur A., Mutnick J. Obesity correlates with gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.*— 1999.— 44.— P. 2290—2294.
- Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // *Drugs.*— 1996.— Mar.— 51, 3.— P. 460—448.
- Hampel H., Abracham N., El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications // *Ann. Int. Med.*— 2005.— 143.— P. 199—211.
- Jacobson B., Somers S., Fuchs C. Body-mass index and symptoms of GERD in women // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— 354.— P. 2340—2348.

15. Kolwankar N., Vuppalanchi R., Ethell B. et al. Nonalcoholic hepatic steatosis and hepatic CYP3A activity // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— 3.— P. 393–399.
16. Kotlyar M., Carson S.W. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1999.— 37.— P. 8–19.
17. Kromer W., Horbach S., Luhmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis // *Pharmacology.*— 1999.— 59.— P. 57–77.
18. Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E. Genetic contribution to variable human CYP3A — mediated metabolism // *Adv. Drug. Deliv. Rev.*— 2002.— Vol. 54, N 10.— P. 1271–1294.
19. 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.— P. 410–416.
20. MacInnes R., English D., Hopper J. et al. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma // *Int. J. Cancer.*— 2006.— 118.— P. 2628–2631.
21. Mahmood Z., McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe, UEGE, 2004.— P. 31–36.
22. McCullough A.J. Update on nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2002.— 34.— P. 255–262.
23. Ogden C., Yanovski S., Carroll M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology.*— 2007.— 132.— P. 2087–2102.
24. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H/K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001, 96.— P. S71. Abstr. 223.
25. 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.).— P. S31–S50.
26. Tucker G. The interaction of proton pump inhibitors with the cytochromes P450 // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1994.— 8.— P. 33–38.
27. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to metabolic syndrome // *Endocr. Rev.*— 2000.— 21.— P. 697–738.
28. Wrighton S.A., Thummel K. CYP3A. Metabolic drug interactions, chapter 10. Ed. by Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
29. Wu J., Mui L., Cheung C. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // *Gastroenterology.*— 2007.— 132.— P. 883–889.

С.М. Ткач

Сучасні підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням

За даними проведеного дослідження у більшості пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) відмічені надлишкова вага тіла і різні ступені ожиріння. Основою стратегії в лікуванні ГЕРХ є застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП), зокрема тих, що мають мінімум побічних впливів, не взаємодіють з іншими лікарськими засобами. До таких препаратів з поліпшеним метаболічним і фармакологічним профілем належить пантопразол («Контролок»).

S.M. Tkach

Modern approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with obesity

According to the results of the research we conducted, most of the patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) are characterized by overweight and different stages of obesity.

The main strategy of GERD treatment is the use of proton pump inhibitors (PPI), especially those which have minimal side effects and do not interact with other medications. One of such preparations with improved metabolic and pharmacological profile is pantoprazole (*Controlok*).

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 16 січня 2009 р.