



Е.Ю. Фролова-Романюк

Харківський національний медичний університет

Ефективність лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу

Ключові слова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2 типу, мосаприд, пантопразол, ребаміпід.

Актуальність проблеми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) полягає в її високій поширеності, наявності як типових симптомів, які значно погіршують якість життя хворих, так і нетипових клінічних виявів, які ускладнюють діагностику ГЕРХ, призводять до гіпердіагностики деяких захворювань (наприклад, ішемічної хвороби серця), а також погіршують їх перебіг. Так, при бронхіальній астмі [3] можуть виникнути тяжкі ускладнення (стриктури стравоходу, кровотеча з виразок стравоходу, стравохід Барретта, аденокарцинома) [5]. Відомо, що перебіг цукрового діабету (ЦД) ускладнюється розладами травної системи, насамперед патологічним гастроезофагеальним рефлюксом, порушенням евакуаторної функції шлунка (гастропарезом), які виникають при розвитку діабетичної нейропатії автономного генезу та належать до гастроентерологічної клінічної форми автономної діабетичної нейропатії.

Дослідження, проведені останніми роками, показали, що діабетична нейропатія як соматичного, так і автономного генезу виникає майже у 90–100 % хворих на ЦД, у більшості з них вона виявляється ще до встановлення діагнозу ЦД.

Лікування ГЕРХ має бути спрямоване на зменшення рефлюксу, зменшення негативних властивостей рефлюктату, поліпшення стравохідного кліренсу і захист слизової оболонки стравоходу [1, 3]. Передумовою успішного лікування є зміна стилю життя пацієнтів. Необхідно виключити куріння, оскільки воно знижує тонус нижнього стравохідного сфінктера, сповільнює стравохід-

ний кліренс і таким чином збільшує тривалість контакту слизової оболонки нижньої частини стравоходу з кислотою. За наявності ожиріння потрібно знизити масу тіла. Слід ретельно підібрати дієтичні рекомендації пацієнтам та повідомити їм, прийому яких препаратів слід уникати (пролонговані нітрати, антагоністи кальцію, теофілін, прогестерон, антидепресанти та ін.).

Згідно з Гштадськими рекомендаціями з лікування ГЕРХ (2008) метод лікування і його тривалість залежать від виявленої патології. У разі діагностування ГЕРХ пацієнтам рекомендують інгібітор протонної помпи (ІПП) у стандартній дозі разом або без ад'ювантної терапії. Тривалість терапії залежить від ступеня ушкодження слизової оболонки стравоходу. Так, у разі неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ) і ГЕРХ з езофагітом ступеня А, В тривалість медикаментозного лікування становить 4–8 тиж, у разі рефлюкс-езофагіту ступеня С, D — не менше ніж 8 тиж. У разі позитивної відповіді на терапію пацієнтам з НЕРХ/ГЕРХ з езофагітом ступеня А, В рекомендують терапію на вимогу або підтримувальну терапію з використанням ІПП у стандартній дозі протягом 3–6 міс, хворим з ГЕРХ та рефлюкс-езофагітом ступеня С, D — тривалу підтримувальну терапію із застосуванням ІПП у стандартній дозі разом або без ад'ювантної терапії (тривалість її не регламентовано) [7, 8].

Відомо 5 класів ІПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, ізомепразол. При лікуванні поєднаної патології перевагу слід надавати пантопразолу, тому що він порівняно з іншими

ІПП менше взаємодіє з іншими препаратами, метаболізується за участю СYP 2C19, СYP3A4 і володіє меншою афінністю до цих ферментів.

Важливе місце в лікуванні пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2 типу посідають прокінетики — препарати, які нормалізують моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відомо, що прокінетики підвищують тиск нижнього стравохідного сфінктера, поліпшують стравохідний кліренс і спорожнювання шлунка. З цієї групи препаратів найчастіше використовують домперидон у дозі 10 мг 4 рази на добу, який є периферичним блокатором допамінергічних рецепторів, позбавленим центральних побічних ефектів, мосаприд у дозі 5 мг тричі на добу, котрий стимулює звільнення ацетилхоліну в міжм'язових нейронних сплетеннях ШКТ за рахунок активації серотонінових 5-HT₄-рецепторів, ітоприду гідрохлориду у дозі 50 мг тричі на добу, який є антагоністом дофамінових рецепторів і блокатором ацетилхолінерастери.

У хворих при поєднанні ГЕРХ та ЦД 2 типу можна призначати препарати, які володіють цитопротекторною дією, а саме ребаміпід. Цей препарат підсилює цитопротекцію, впливаючи на всі групи компонентів, які забезпечують захист слизової оболонки стравоходу від агресивних властивостей шлункового вмісту: преепітеліальні (завдяки збільшенню вироблення слизу, бікарбонатів, поверхнево-активних фосфоліпідів), епітеліальні (завдяки підвищенню клітинної резистентності, регенерації тощо), субепітеліальні (завдяки поліпшенню кровообігу) [8]. Проте нині є лише поодинокі дані щодо лікування ГЕРХ у хворих у разі поєднання її з ЦД.

Мета дослідження — вивчити ефективність лікування ГЕРХ у разі поєднання із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Проведено анкетування 107 хворих на ГЕРХ, у 67 з них — у поєднанні з ЦД 2 типу. Серед пацієнтів переважали жінки (66). Середній вік хворих — $(57,4 \pm 7,6)$ року. У пацієнтів мали місце клінічні та/або ендоскопічні вияви ГЕРХ. Вивчено анамнестичні дані щодо тривалості, тяжкості перебігу діабету, ускладнення захворювання. Досліджено вміст глікозильованого гемоглобіну. Проведено добову рН-метрію за допомогою апарата «Гастроскан-24», ендоскопічне дослідження стравоходу і шлунка з біопсією. Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську класифікацію (1997). Виділяли ендоскопічно негативну ГЕРХ (ЕНГЕРХ) і езофагіту 4-го ступеня.

Основну групу склали хворі на ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2 типу, які були розподілені методом

випадкової вибірки на дві підгрупи, порівнянні за співвідношенням статей та середнім віком. Обидві підгрупи, окрім пероральної протидіабетичної терапії, приймали пантопразол у дозі 40 мг двічі на добу та мосаприд у дозі 5 мг тричі на добу протягом 4 тиж, друга підгрупа додатково приймала ребаміпід у дозі 100 мг тричі на добу також протягом 4 тиж. Контрольну групу склали хворі лише на ГЕРХ.

Усі пацієнти дали письмову згоду на проведення обстеження, чия структура відповідала стандартній.

Результати та обговорення

Аналіз даних анкет хворих виявив високу частоту саме позастрохідних виявів ГЕРХ при поєднанні її з ЦД 2 типу. Так, основні симптоми ГЕРХ спостерігали лише у третини хворих з поєднаною патологією. До лікування на печію — основний симптом ГЕРХ — скаржилися 29,75 % хворих основної групи проти 64,0 % у контрольній, на регургітацію — 9,6 та 30,0 % відповідно, на напади кардіалгії — 41,9 та 13,5 % ($p < 0,001$), на охриплість голосу — 18,75 та 3,4 % ($p < 0,001$).

Під час ендоскопічного дослідження виявлено гіперемію нижньої третини стравоходу у 22 % хворих основної групи, рефлюкс-езофагіт ступеня А — у 25,4 %, ступеня В — у 40,6 %, ступеня С — у 5,75 %, у решти хворих жодних змін стравоходу не спостерігали. У контрольній групі у 36,7 % хворих виявлено ендоскопічно негативну форму ГЕРХ ($p < 0,05$).

На тлі лікування комбінованою терапією, починаючи з 3–4-ї доби, у 51 (76 %) хворого основної та 33 (82 %) — контрольної групи відзначено суттєве зменшення або зникнення суб'єктивних ознак захворювання ($p < 0,01$). Протягом першої доби печія та відрижка кислим (типів вияви ГЕРХ) значно зменшилися або повністю припинилися у 24 % хворих контрольної та у 9 % — основної групи. Через 4 тиж лікування на типові вияви ГЕРХ скаржилися лише 4,4 % хворих основної та 5,0 % — контрольної групи ($p < 0,01$), на напади кардіалгій — 20,9 та 3,5 % відповідно ($p < 0,01$), на охриплість голосу — 8,7 та 1,4 % ($p < 0,05$).

Через 4 тиж лікування комбінованою терапією, яка включала пантопразол та мосаприд, виявлено такі зміни: езофагіти ступеня С, D не зафіксовано, так само, як і у групі хворих, які додатково отримували ребаміпід. Серед хворих основної групи, котрі отримували подвійну терапію, езофагіт ступеня В виявлено у 8 (25,6 %) пацієнтів, а серед хворих, які отримували потрійну терапію, — у 6 (18,3 %), езофагіт ступеня А — у 6 (18,2 %) і 3 (8,7 %) хворих відповідно ($p < 0,05$).

Не виявлено жодних ушкоджень слизової оболонки стравоходу у 9 (27,3 %) хворих першої підгрупи та у 18 (53,0) % хворих другої, у решти пацієнтів відзначено гіперемію нижньої третини стравоходу.

Висновки

У хворих на ГЕРХ при поєднанні її з ЦД 2 типу спостерігається висока частота позастравохідних виявів. Типові вияви ГЕРХ у хворих з поєднаною патологією зафіксовано лише у третині випадків. Майже у 90 % випадків поєднання ГЕРХ та ЦД виявлено ерозивні форми ГЕРХ.

На тлі лікування через 4 тиж печію та відрижку кислим виявлено лише у поодиноких випадках, напади кардіалгії спостерігали у майже 20 % хворих основної групи.

При призначенні потрійної терапії, яка включала пантопразол, мосаприд та ребаміпід, ендоскопічні зміни були кращими, ніж у підгрупі, де хворим призначали пантопразол та мосаприд. Езофагіти ступеня С, D не зареєстровано в обох підгрупах.

На тлі 4-тижневої терапії жодних ушкоджень слизової оболонки стравоходу не спостерігали у двічі більшої кількості хворих у підгрупі, яка отримувала потрійну терапію, порівняно з підгрупою, яка отримувала подвійну терапію.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці диференційованого підходу до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у разі її поєднання з цукровим діабетом 2 типу.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Здоров'я України.— 2008.— № 3.— С. 11—15.
2. Всемирный конгресс гастроэнтерологов (Монреаль, 10—14 сентября 2005 г.) // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 5.— С. 91—94.
3. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция // Клинический спектр гастроэнтерол., гепатол.— 2007.— № 1.— С. 18—23.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary (ESK Guidelines) // Eur. Heart J.— 2010.— Vol. 27.— P. 1341—1381.
5. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease // JAMA.— 2009.— Vol. 276.— P. 983—988.
6. Moayyidi P., Talley N. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Therapia.— 2007.— N 2.— С. 5—25.
7. Shimoyama T., Fukuda S., Liu Q., Sugawara K. Rebamipide // Nippon Rinsho.— 2011.— Vol. 60, suppl. 2.— P. 698—703.
8. Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J., Wienbeck M. Update on the pathophysiology and management of gastro-oesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2010.— N 8.— P. 603—611.

Э.Ю. Фролова-Романюк

Эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне сахарного диабета 2 типа

Представлены данные собственных исследований по изучению эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных при сочетании ее с сахарным диабетом 2 типа. Исследовали две схемы лечения: пантопразол + мосаприд + ребаміпід и пантопразол + мосаприд. Первый вариант оказался более эффективным. Так, на фоне 4-недельной терапии типичные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наблюдали лишь в единичных случаях, однако кардиалгии — у 20 % больных сочетанной патологией. При эндоскопии установлено, через 4 нед лечения повреждений пищевода не было у вдвое большего количества пациентов в группе больных, получавших тройную терапию по сравнению с пациентами, получавшими двойную терапию.

E.Yu. Frolova-Romaniuk

Efficiency of the treatment of gastroesophageal reflux disease and its combination with type 2 diabetes mellitus

The authors present data of their own research on the effectiveness of treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes. Two treatment schemes have been investigated: pantoprazole plus mosapride plus rebamipid and pantoprazole plus mosapride. The first variant appeared to be more effective. Thus, against the background of 4 weeks therapy, the typical GERD symptoms were observed only in few cases, however cardialgias have been marked in 20 % of patients with combined pathology. The endoscopic investigations, performed 4 weeks after the treatment, have established that the number of patients without esophageal lesions in the group of triple therapy was twofold greater than in the group treated with pantoprazole plus mosapride.

Контактна інформація

Фролова-Романюк Еліна Юріївна, наук. співр.
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-90-01

Стаття надійшла до редакції 12 грудня 2012 р.