

Лекарственные взаимодействия

честь нельзя забыть —

Слово гастроэнтерологу

— Сергей Михайлович, на сегодняшний день рост распространенности сахарного диабета (СД) и ожирения в популяции уже приобрел характер неинфекционной эпидемии, и этот факт не может не вызывать обоснованной озабоченности ученых и клиницистов. Какое влияние оказывает эта эндокринная патология на течение заболеваний органов пищеварения, в частности кислотозависимых заболеваний (КЗЗ)?



— Действительно, как СД и ожирение, так и КЗЗ являются чрезвычайно распространенной патологией. Так, общая распространенность в популяции «классических» КЗЗ (пептическая язва, ГЭРБ, НПВП-гастропатия) в развитых

странах достигает 40-50%; только пептическая язва (ПЯ) встречается у 10-15% взрослого населения. Количество больных с СД в общей популяции в разных странах мира составляет 4-7%, а среди лиц старше 65 лет увеличивается до 10-15%. В Украине, по данным официальной статистики, зарегистрировано около 1 млн больных с ПЯ и более 1 млн с СД (из них около 800 тыс. — пациенты с СД 2 типа). При этом, как свидетельствуют данные эпидемиологических исследований, истинная распространенность этих заболеваний в популяции в 2-3 раза выше. Зачастую ПЯ протекает бессимптомно и больные не обращаются за медицинской помощью, дуоденальная язва склонна к самопроизвольному заживлению даже без лечения, поэтому на практике имеет место гиподиагностика этой патологии. Та же ситуация отмечается и в отношении СД.

Вопрос о сочетании ПЯ и СД недостаточно изучен до настоящего времени. В 50-70-х гг. прошлого столетия вообще считалось, что они являются едва ли не взаимоисключающими заболеваниями, поскольку после манифестации у больного с ПЯ СД клиническая симптоматика гастроэнтерологической патологии становилась более скудной, вплоть до полного исчезновения абдоминального болевого синдрома, что на самом деле согласно современным представлениям обусловлено формированием диабетической автономной нейропатии (ДАН) и как следствие — диабетической гастропатии. Сейчас под этим термином подразумевают комплекс нейромышечных расстройств в желудке у больных с СД, включающий нарушение его сократительной функции и проявляющийся электрической нестабильностью, для которой характерны желудочная дисритмия, гастропарез, снижение двигательной активности антрального отдела желудка и его дилатация, антродуоденальная дискоординация. Клинически диабетическая гастропатия проявляется преимущественно разнообразными диспептическими симптомами. Затем по мере внедрения в широкую клиническую практику методов эндоскопической диагностики стало ясно, что сочетание ПЯ и СД встречается у гораздо большего количества пациентов. В настоящее время прижизненная выявляемость сочетания ПЯ и СД возросла до 20%, однако, по данным секционных исследований, частота сочетанного течения этих заболеваний гораздо выше полученной на основании клинических наблюдений. Это говорит о том, что больные СД нуждаются

На страницах предыдущего тематического номера «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология» (№ 1, февраль 2010 г., стр. 30-31) нами была поднята проблема лекарственных взаимодействий, которые могут отмечаться у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы и другой сопутствующей патологией, в частности с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В редакцию уже поступили первые анкеты наших читателей, в которых в числе трех наиболее интересных тем они называют именно эту публикацию. Этот живой отклик врачей гастроэнтерологов является ярким свидетельством того, что тема клинически значимых лекарственных взаимодействий представляет большой практический интерес и становится как никогда актуальной в настоящее время, когда количество больных с сочетанной патологией, вынужденных одновременно принимать сразу несколько лекарственных препаратов, увеличивается с каждым годом. Сегодня в рубрике «Профессиональный диалог» будут рассмотрены практические аспекты ведения пациентов с заболеваниями органов пищеварения, у которых они сочетаются с эндокринной патологией. Для этого мы пригласили к разговору двух авторитетных экспертов в области гастроэнтерологии и эндокринологии: доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергея Михайловича Ткача и заведующего кафедрой диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

в прицельном выявлении у них возможного наличия язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Что же касается особенностей клинического течения ПЯ при СД, то еще в работах 70-80 гг. прошлого века было показано, что при наличии у больного СД темпы рубцевания язвы замедляются в среднем почти в 2 раза, особенно при локализации ее в желудке. Течение ПЯ на фоне СД характеризуется малосимптомностью или атипичностью клинической картины, потерей характерной локализации боли и увеличением ее продолжительности, множественностью эрозивно-язвенных поражений, повышением частоты их одновременной локализации и в желудке, и в ДПК (примерно в 15-16% случаев). Описаны три основных клинических варианта сочетанного течения ПЯ и СД. При развитии обоих заболеваний, возникающих в молодом возрасте (I вариант), симптоматика ПЯ в целом остается типичной, отличаясь лишь меньшей интенсивностью, большей продолжительностью рецидивов и увеличением сроков рубцевания почти в 2 раза при отсутствии этиотропного лечения (в частности, антихеликобактерной терапии), сроки рубцевания затягиваются почти в 2 раза. В этой ситуации сочетание ПЯ и СД приводит к формированию так называемого «синдрома взаимного отягощения», когда обострения ПЯ обуславливают декомпенсацию СД I типа, и некомпенсированный СД значительно замедляет заживление эрозивно-язвенных поражений. При II варианте в молодом возрасте первоначально возникает ПЯ и только с годами развивается СД 2 типа. У таких больных по мере развития диабетических микро- и макроангиопатий ПЯ в большинстве случаев начинает протекать более тяжело и атипично, затрудняя своевременную диагностику рецидивов и порой создавая ложное впечатление об улучшении течения болезни. Сроки рубцевания язвы у таких пациентов длительнее, а частота осложнений ПЯ — выше. В частности, язвенные кровотечения развиваются почти у 40% больных с сочетанием ПЯ и СД 2 типа, перфорации — у 6%. При III варианте сочетанного течения язвы впервые обнаруживают у больных на фоне уже имеющегося СД 2 типа, обычно в возрасте 40-50 лет. У пациентов с этим вариантом течения чаще встречается язва желудка (примерно в 32% случаев), ее симптоматика является скудной и атипичной (в 20% случаев — «немая» язва), отмечается повышенный риск язвенных кровотечений.

Отдельно стоит сказать о пандемии ожирения, которая отмечается сегодня во всех развитых странах мира. Количество лиц с избыточной массой тела и ожирением в популяции за последние 20 лет резко увеличилось, и Украина — не исключение. В настоящее время в развитых странах

до 30% больных страдают метаболическим синдромом, а количество лиц с ожирением тоже составляет 30-35%. Более того, резко возросла распространенность ожирения у детей — по некоторым оценкам, в развитых странах им страдает до 18% детей. Гастроэнтерологи не могут не учитывать это в своей работе, поскольку наличие ожирения не только модифицирует течение имеющейся патологии органов пищеварения, но и само по себе является независимым фактором риска развития многих гастроэнтерологических заболеваний. Так, ожирение является одним из основных факторов риска развития ГЭРБ и таких ее осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода (риск повышается почти в 2 раза!). Объяснить этот факт можно с точки зрения патогенеза ГЭРБ: при избыточной массе тела и ожирении повышается внутрибрюшное давление и увеличивается частота спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, что создает условия для возникновения патологического рефлюкса и манифестации его клинических проявлений. Кроме того, ожирение является мощным фактором риска развития гепатобилиарной патологии, в частности желчнокаменной болезни (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезни печени (ЖБП). Неалкогольная ЖБП имеется у 80% больных с ожирением и протекает либо в виде жировой инфильтрации печени (стеатоз), либо в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). При этом у каждого третьего больного с НАСГ отмечается прогрессирование этого заболевания с исходом в цирроз печени. Наличие у больного ожирения почти в 2 раза повышает риск развития рака поджелудочной железы, а также выступает провоцирующим фактором частых обострений хронического панкреатита.

— Каковы принципы диагностики КЗЗ и, в частности, ПЯ у пациентов с СД? Существуют ли какие-то особенности назначения им медикаментозной терапии?

— При обследовании пациентов с СД сохраняются все основные принципы диагностики ПЯ: в обязательном порядке должны проводиться эндоскопическая верификация язвы, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки, установление инфицированности *H. pylori* (Hр) с помощью ¹³C-мочевинного дыхательного теста или определения фекального антигена Hр. При ведении больного с СД и ПЯ обязательно следует учитывать показатели адекватности гликемического контроля (достижение целевых уровней гликемии натощак и HbA_{1c}), а также Hр-статус пациента и наличие у него неалкогольной ЖБП, поскольку это играет существенную роль в выборе тактики дальнейшей кислото-супрессивной терапии. Кроме того, поскольку некоторые сахароснижающие препараты (производные сульфонилмочевины,

метформин и др.) могут сами по себе вызывать или усиливать диспептические симптомы у пациентов с ПЯ, иногда при ее обострении бывает целесообразно заменить препарат или временно перейти на инсулинотерапию. После достижения целевого уровня гликемии можно вновь вернуться к пероральной сахароснижающей терапии.

— Как сочетание у пациента СД, ожирения и неалкогольной ЖБП влияет на активность ферментов цитохрома P450?

— При неалкогольной ЖБП, которая имеется у большинства больных с СД и ожирением, снижается активность системы цитохрома P450, а именно ферментов подсемейства CYP3A (энзим CYP3A4), с помощью которых осуществляется метаболизм ряда эндогенных гормонов и более чем 50% лекарственных средств, принимаемых перорально и подвергающихся окислительной биотрансформации в печени. СД, ожирение и неалкогольная ЖБП четко ассоциированы с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией, и при этих заболеваниях часто необходима комбинированная терапия именно теми препаратами, которые метаболизируются при помощи указанных изоферментов: статинами, гипотензивными препаратами, пероральными сахароснижающими средствами и др. Очевидно, что необходимость в одновременном назначении пациенту с сочетанием данной эндокринной патологии и КЗЗ сразу нескольких лекарственных средств, имеющих один и тот же путь печеночного метаболизма, существенно повышает вероятность развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Показано, что существует взаимосвязь между тяжестью стеатоза печени и степенью снижения активности ферментов CYP3A; при этом данная взаимосвязь не зависит от пола, приема медикаментов, генотипа и экспрессии CYP3A4. Поэтому если, например, пациент с ПЯ, СД и неалкогольной ЖБП получает сахароснижающие препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП), у него в условиях снижения активности CYP3A может изменяться скорость их биотрансформации и, соответственно, могут извращаться их фармакологические эффекты.

— В связи с этим какими должны быть подходы к выбору ИПП для пациентов с КЗЗ и сопутствующим СД и ЖБП?

— Для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта при лечении КЗЗ у таких больных желательно использовать ИПП, имеющие более низкую аффинность к ферментам цитохрома P450, не влияющие на ее активность и не дающие клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами. Именно таким препаратом является пантопразол (Контролок).

В реальной клинической практике:

где же поставить запятую?

Контролок столь же эффективен по антисекреторному действию, как и другие ИПП (при применении в сопоставимых дозах препараты этого класса оказывают практически равноценный кислотоснижающий эффект), но при наличии у больного серьезной сочетанной патологии, требующей комплексной фармакотерапии, именно он может рассматриваться в качестве наиболее безопасного препарата выбора. На базе нашей клиники Контролок применяется уже более 16 лет, терапию этим препаратом в общей сложности получили уже несколько тысяч больных, и какие-либо существенные побочные эффекты при его применении за все это время отмечены не были. Наше «первое знакомство» с препаратом Контролок состоялось в 1994 г. — именно тогда на базе нашей кафедры проводилось первое в Украине многоцентровое двойное контролируемое клиническое исследование, в ходе которого пантопразол сравнивали с ранитидином. Сегодня Контролок — наиболее изученный и безопасный с точки зрения лекарственных взаимодействий и оптимальный по переносимости ИПП. При его применении не отмечается перекрестных взаимодействий с антацидами, карбамазепином, пероральными контрацептивами, диазепамом, диклофенаком, дигоксином, этанолом, глибенкламидом, метопрололом, нифедипином, фенитоином, пироксикамом, теофиллином, варфарином и др. Очень важно, что Контролок не вступает в реакции лекарственного взаимодействия с кларитромицином, который в настоящее время остается базисным антибиотиком в классической тройной схеме антихеликобактерной терапии первой линии, поскольку он также метаболизируется цитохромной системой P450 CYP3A. Таким образом, все пациенты, у которых любое КЗЗ сочетается с СД, ожирением или метаболическим синдромом и которые принимают несколько лекарственных препаратов одновременно, должны получать наиболее безопасный с точки зрения риска лекарственных взаимодействий ИПП — пантопразол (Контролок).

Слово эндокринологу

— Борис Никитич, какая патология органов пищеварения наиболее часто встречается у пациентов с СД? Существует ли какая-либо общность этиопатогенетических механизмов формирования данных заболеваний?

— Сахарный диабет — это заболевание, которое приводит к поражению практически всех органов и систем человеческого организма. Врачам хорошо известно, что при СД очень часто поражается орган зрения, сосуды почек и нижних конечностей, отмечается существенное повышение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности в целом. Не являются исключением и органы пищеварительной системы, патологические изменения которых выявляют у значительного числа больных СД.

Поскольку СД 2 типа тесно взаимосвязан с такими состояниями, как ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия, у многих больных с СД 2 типа (от 35% до 100% по данным разных авторов) отмечается неалкогольная ЖБП. Инсулинорезистентность, являющаяся ключевым звеном патогенеза метаболического синдрома и СД 2 типа, приводит к усилению липолиза в адипоцитах, повышению уровня циркулирующих свободных жирных кислот в крови и накоплению их в клетках печени с последующим развитием ЖБП. Следует отметить, что патологические

изменения в печени могут быть не только следствием СД 2 типа, но и одним из механизмов его развития. Так, инсулинорезистентность гепатоцитов, которая наблюдается при ЖБП, способствует развитию гипергликемии в утренние часы за счет повышенного глюконеогенеза. В норме при увеличении концентрации глюкозы в крови происходит усиление секреции инсулина, который наряду с другими эффектами подавляет глюконеогенез в печени. При снижении чувствительности гепатоцитов к инсулину глюконеогенез не ингибируется и в кровь поступает избыточное количество глюкозы.



Достаточно распространенным осложнением СД со стороны желудочно-кишечного тракта является диабетический гастропарез. В основе развития этого патологического состояния лежит диабетическая автономная нейропатия, при которой поражаются нервы, иннервирующие желудок. При диабетическом гастропарезе нарушается процесс эвакуации пищи из желудка, что приводит к возникновению таких симптомов, как чувство переполнения желудка, вздутие живота в области эпигастрия, отрыжка, тошнота, рвота, а со временем и снижение массы тела. Кроме этого, при наличии диабетического гастропареза очень сложно подобрать адекватные дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов, поскольку не известно, когда и в каком количестве усвоится пациентом пища. Напомню, что дозу инсулина рассчитывают исходя из количества съеденной пищи, однако если она вовремя не поступила в нижележащие отделы желудочно-кишечного тракта, у пациента возникает гипогликемия. В другом случае пища может поступить в кишечник значительно раньше предполагаемого времени ее эвакуации из желудка, что приведет к развитию гипергликемии. Таким образом, диабетический гастропарез не только нарушает самочувствие и качество жизни пациента, но и сопряжен со значительными трудностями в подборе эффективных и в то же время безопасных с точки зрения риска развития гипогликемических состояний доз сахароснижающих препаратов.

В ряде исследований было отмечено, что у больных СД несколько чаще развиваются и тяжелее протекают КЗЗ. Предполагается, что это может быть связано с негативным влиянием гипергликемии (глюкозотоксичностью) на эпителий слизистых оболочек, а также развитием диабетической микроангиопатии сосудов желудочно-кишечного тракта и нейропатии. Последняя может быть причиной безболезненного течения КЗЗ у больных СД, что затрудняет их своевременную диагностику и способствует более частому развитию осложнений (перфорация и пенетрация язвы, желудочно-кишечное кровотечение, малигнизация и др.).

Еще одним нередким осложнением СД со стороны желудочно-кишечного тракта является диарея (диабетическая энтеропатия). В ее основе также лежит диабетическая вегетативная нейропатия. Помимо этого, причиной диареи у больных СД могут быть синдром избыточного бактериального роста и недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, которые патогенетически связаны с диабетом. Диарея значительно снижает

качество жизни пациентов, приводит к мальабсорбции и так же, как диабетический гастропарез, затрудняет подбор эффективных доз сахароснижающих препаратов, поскольку в таких ситуациях сложно прогнозировать, когда и в каком количестве усвоится пища.

Диабетическая автономная нейропатия может проявляться и в виде нарушений моторики пищевода — дисфагии и гастроэзофагеального рефлюкса. Особенно часто они отмечаются у больных СД с ожирением.

Известно, что при СД поражается не только эндокринная (островки Лангерганса), но и экзокринная часть поджелудочной железы. В литературе имеются данные о том, что приблизительно у половины больных СД нарушена выработка ферментов поджелудочной железы. Возможно, в основе данного нарушения лежит длительная гипергликемия, повреждающая ткани поджелудочной железы, однако более тонкие механизмы этого влияния еще недостаточно изучены.

Необходимо напомнить, что у больных СД вследствие нарушения обмена желчных кислот достаточно часто отмечается и желчнокаменная болезнь, которая в свою очередь может приводить к развитию такого серьезного осложнения, как билиарный панкреатит. Согласно современным рекомендациям при наличии камней в желчном пузыре у пациентов с СД необходимо проводить холецистэктомию, не дожидаясь приступов желчной колики.

Таким образом, сегодня нам известно о том, что патология органов пищеварения у больных СД встречается чаще, чем в общей популяции. Это говорит о том, что пищеварительная система является еще одной важной мишенью при СД, на предупреждение повреждения которой должны быть также направлены наши усилия.

— Какое значение придается проблеме полипрагмазии при ведении пациентов с СД?

— Установлено, что к моменту манифестации СД 2 типа приблизительно у половины больных выявляют артериальную гипертензию и дислипидемию, у трети — ишемическую болезнь сердца и поражение сосудов нижних конечностей, у 15% — ретинопатию и нейропатию, у 5% — нефропатию. Поэтому в большинстве случаев СД 2 типа необходимо применение не только инсулина или пероральных сахароснижающих средств, но и препаратов других групп для достижения компенсации диабета, уменьшения выраженности симптомов заболевания, профилактики и лечения осложнений. Так как пациенты с СД 2 типа относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, с целью первичной или вторичной профилактики (при наличии кардиоваскулярной патологии) им назначают один или несколько антигипертензивных препаратов, липидоснижающие средства (статины или фибраты), ацетилсалициловую кислоту или другие препараты, влияющие на свертываемость и реологические свойства крови, и др. Как уже было отмечено, при СД выше частота заболеваний пищеварительной системы, схемы лечения которых также не ограничиваются одним препаратом. Кроме этого, могут отмечаться любые другие сопутствующие заболевания, что не редкость у пожилых пациентов, составляющих большую часть больных СД 2 типа.

С учетом этого пациентам с СД следует назначать только препараты с доказанной эффективностью, которые не усугубляют имеющиеся при диабете метаболические расстройства и характеризуются минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий.

— А насколько актуален вопрос лекарственных взаимодействий у пациентов с СД?

— У больных СД проблема межлекарственных взаимодействий является чрезвычайно актуальной, поскольку, как уже отмечалось выше, при этом заболевании

достаточно часто необходимо длительное применение 4-5 и более препаратов. В то же время известно, что одновременный прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов. Применение 5 лекарственных средств увеличивает их частоту до 50%. При приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. И если один из применяемых препаратов будет ухудшать или изменять действие другого лекарственного средства, мы не сможем достичь желаемого эффекта, а в ряде случаев столкнемся с серьезными нежелательными реакциями.

Поэтому при необходимости назначения двух и более препаратов мы обязательно должны учитывать особенности их метаболизма и возможные межлекарственные взаимодействия. Многие препараты, применяемые сегодня в клинической практике, метаболизируются в печени при участии системы цитохрома P450. Не являются исключением и сахароснижающие средства, большая часть которых метаболизируется именно этим путем (производные сульфонилмочевины, тиазолидинионы, глиниды).

Еще одним важным аспектом, который обязательно следует учитывать при ведении пациентов с СД 2 типа, является нарушение функции печени вследствие ее жировой инфильтрации (ЖБП), в том числе снижение активности системы цитохрома P450. В связи с этим выбор лекарственных средств для лечения какого-либо заболевания у больных СД 2 типа должен быть максимально взвешенным.

— Какие рекомендации можно дать врачам в отношении учета потенциальных лекарственных взаимодействий в рутинной клинической практике при ведении пациентов с СД и сопутствующей гастроэнтерологической патологией?

— Прежде всего, хочу обратить внимание читателей на то, что в ведении пациентов с СД и без сопутствующих заболеваний первоочередной задачей является достижение компенсации диабета. Следует стремиться к достижению целевого уровня гликозилированного гемоглобина (менее 7,0%) у всех пациентов с СД. Еще более жесткие целевые значения ($\leq 6,5\%$) рекомендуют молодым лицам с впервые выявленным диабетом, большой ожидаемой продолжительностью жизни и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. На компенсацию диабета должны обращать внимание и гастроэнтерологи, в практике которых немало больных СД, так как хроническая гипергликемия, наблюдающаяся при декомпенсированном диабете, может способствовать не только развитию, но и прогрессированию заболеваний пищеварительной системы, повышать риск развития обострений и снижать эффективность терапии.

Что касается выбора конкретных препаратов для лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе у больных СД, то это, безусловно, прерогатива гастроэнтерологов. Единственное, на что хотелось бы рассчитывать нам, эндокринологам, это то, что коллеги-гастроэнтерологи будут делать выбор в пользу препаратов с минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий и иными путями метаболизма, чем у гипогликемических средств, большая часть которых метаболизируется в печени изоферментами системы цитохрома P450. Только в таком случае можно быть уверенными в адекватном и прогнозируемом действии назначаемых препаратов для лечения как СД, так и заболеваний пищеварительной системы. Уверен, что гастроэнтерологи хорошо знают, какие препараты в их арсенале характеризуются минимальной аффинностью к ферментам системы цитохрома P450 и обладают наименьшим потенциалом лекарственного взаимодействия.

Подготовили Елена Барсукова и Наталья Мищенко