

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩЕГО НА ЭНДОКАННАБИНОИДНУЮ СИСТЕМУ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Проф. О. Я. БАБАК¹, канд. мед. наук К. А. ПРОСОЛЕНКО¹,
д-р мед. наук М. О. БАБАК², Е. Г. КУРИННАЯ², канд. мед. наук К. А. СЫТНИК²

¹ Харьковский национальный медицинский университет,

² ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

Определены эффективность и безопасность использования препарата «Диетресса» у пациентов с коморбидной гастроэнтерологической патологией (с высоким индексом массы тела или ожирением 1–2-й степени на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, неалкогольной жировой болезни печени). Отмечено, что препарат через эндоканнабиноидзависимые рецепторы СВ1 оказывает влияние на пищевое поведение пациентов, что способствует уменьшению их массы тела.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, лечение, «Диетресса».

В настоящее время проблема избыточного веса и ожирения приобрела характер «неинфекционной пандемии». В соответствии с данными эпидемиологических популяционных исследований в экономически развитых странах около половины населения имеют избыточный вес, в том числе у 20% определяется ожирение различной степени. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах. По статистике экспертов ВОЗ, к 2025 г. половина населения планеты будет иметь избыточный вес [1].

Основным фактором, приводящим к развитию ожирения, является нарушение энергетического баланса, т. е. несоответствие между энергетическими поступлениями в организм и их затратами. Наиболее часто болезнь возникает вследствие переизбытка энергии, но может развиваться и на фоне уменьшения расхода энергии [2]. Не вызывает сомнений роль наследственно-конституциональной предрасположенности, возрастных, половых, профессиональных факторов, характера пищевого поведения, дисфункций нервной и эндокринной систем [3].

Избыточное питание может носить характер не только абсолютного, но и относительного (непропорционального энергетическим затратам) переизбытка и рассматриваться как модифицируемый фактор риска ожирения. Известно, что достаточно одного «непокрытого» энергозатратами бутерброда с сыром и стакана молока в день, чтобы масса тела за 10 лет увеличилась на 10 кг [2].

Имеет значение алиментарный дисбаланс с увеличением в рационе квот животных жиров и рафинированных углеводов [3].

В последние годы стала активно изучаться гастроэнтерологическая патология на фоне ожирения. Например, ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) являются относительно новыми нозологическими формами

заболеваний: ожирение вошло в Международную классификацию болезней с 1947 г., а ГЭРБ — с 1999 г. [4]. В настоящее время распространенность данных нозологий в популяции велика.

Фундаментальные и прикладные исследования показали, что ожирение изменяет нормальное функционирование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, способствуя развитию ГЭРБ и, как вариант, осложненного течения заболевания — аденокарциномы пищевода. Метаанализ девяти эпидемиологических исследований, выполненных Н. Hamrel [5], подтвердил эти данные. В восьми из девяти исследований, включенных в метаанализ, выявлена прямая зависимость между выраженностью клинической симптоматики ГЭРБ и значением индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, в шести испытаниях зафиксирована достоверная связь между значением ИМТ и развитием эрозивного эзофагита. Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ИМТ 25–30 кг/м² и более соответственно в 1,52 и 2,78 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела.

Среди ведущих патогенетических факторов развития ГЭРБ выделяют метаболическую активность висцерального жира. Активация липолиза, выброс свободных жирных кислот негативно воздействуют на слизистую оболочку пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера, способствуя появлению клинических симптомов ГЭРБ.

К особенностям течения ГЭРБ у больных с ожирением относят преобладание в клинической картине диспепсических расстройств (отрыжка съеденной пищей или воздухом, горечь во рту, тошнота, срыгивание, периодическая икота), а также частое развитие внепищеводных проявлений (ночной кашель, осиплость голоса и др.). При ожирении особенно характерно отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими,

морфологическими изменениями в пищеводе и высокой частотой осложнений ГЭРБ. Самым грозным из них является аденокарцинома пищевода. У каждого третьего пациента с ожирением и ГЭРБ при гистологическом исследовании обнаруживается лейкоплакия пищевода или гиперкератоз слизистой [6, 7]. Без коррекции массы тела у таких лиц стойкая ремиссия ГЭРБ практически недостижима.

Ожирение, как правило, приводит к увеличению размеров печени, нарушению биохимических печеночных показателей, развитию стеатоза, стеатогепатита и цирроза. Увеличение частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на фоне ожирения позволило в качестве информативного метода диагностического скрининга использовать ИМТ [8].

Длительное время считали, что НАЖБП протекает доброкачественно. Результаты последних исследований доказали, что у 27% пациентов в течение 9 лет развивается фиброз, у каждого пятого (19%) — цирроз печени [9]. Этот процесс протекает латентно, без клинических манифестаций. Популяционные исследования свидетельствуют, что около 80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАЖБП [10].

Как показывают результаты крупных многоцентровых исследований, многие жалобы пациентов и клинические симптомы заболеваний, сопутствующих ожирению, уменьшаются или устраняются при потере 5–10% исходного веса. Доказано, что при уменьшении массы тела на 10% общая смертность снижается на 20% [11].

Лечение избыточной массы тела или ожирения предусматривает два этапа — снижение массы тела (3–6 мес) и стабильное ее поддержание на достигнутом уровне (6–12 мес). Именно такая тактика ведения больных позволяет избежать «рикошетного» набора веса после ее снижения.

Для достижения запланированного результата необходимы коррекция стереотипа пищевого поведения, соблюдение гипокалорийной диеты, выполнение индивидуальной программы физических нагрузок с учетом физического состояния и сопутствующих заболеваний.

Наиболее сложным в снижении избыточной массы тела считается изменение пищевого поведения. Если в течение 2–3 мес у пациента не получены адекватные результаты, то ему необходимо медикаментозное лечение.

При ИМТ свыше 30 кг/м² либо при более низком его значении у пациентов с двумя и более дополнительными факторами риска лекарственные средства для снижения веса могут быть назначены с самого начала терапии.

В настоящее время для разработки эффективных лекарственных средств, направленных на коррекцию избыточной массы тела, интенсивно изучаются физиологические механизмы регулирования потребления пищи и массы тела. В ходе исследования была обнаружена новая молекулярная мишень —

система эндоканнабиноидов, которая играет важную роль в регуляции энергетического баланса путем влияния на центральные и периферические механизмы, связанные как с потреблением пищи, так и с контролем массы тела. Ключевое патогенетическое звено в формировании избыточной массы тела объясняют нарушением функционирования именно этой системы [12]. Среди новых препаратов, воздействующих на эндоканнабиноиды, «Диетресса» («Материя Медика Холдинг», РФ) — это афинноочищенные антитела к каннабиноидному рецептору I типа: смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С200 в количестве 6 мг. Прием препарата сопровождается уменьшением аппетита, быстрым насыщением и, как следствие, снижением объема потребляемой пищи, не вызывая при этом тормозящего и стимулирующего действия на центральную нервную систему, а также стресса для организма. На фоне приема препарата «Диетресса» не отмечены побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы при длительном применении.

В доклинических исследованиях была изучена способность препарата снижать прирост массы тела крыс, находящихся на высококалорийной диете [13]. В дальнейшем результаты проведенного в России многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования препарата «Диетресса» свидетельствуют об эффективности и безопасности применения препарата в лечении больных с избыточной массой тела или ожирением 1–2-й степени, отмечены положительные эффекты относительно липидного обмена [14, 15].

Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность приема препарата «Диетресса» у пациентов с коморбидной гастроэнтерологической патологией.

Обследовано 30 пациентов с избыточной массой тела или ожирением 1–2-й степени (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст которых 32,3±5,8 года. Первую группу составили 15 пациентов с ГЭРБ, вторую — 15 пациентов с НАЖБП.

Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека».

Для решения поставленных задач все пациенты были обследованы по единой схеме, включающей антропометрические измерения (вес (кг), ИМТ Кетле (кг/м²), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ); усредненная самооценка степени выраженности чувства голода по сравнению с исходными показателями по визуально аналоговой шкале (ВАШ); оценка пищевого поведения по данным суммарного балла доменов опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questions); опрос и осмотр больного с оценкой ведущих клинических синдромов (степень выраженности для каждого клинического признака оценивалась по следующей

шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — слабая степень выраженности; 2 — умеренная степень выраженности; 3 — значительная степень выраженности); клинико-лабораторные и инструментальные исследования (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин и его фракции, тимоловая проба; ультразвуковое исследование печени с показателями амплитудной гистографии).

Все пациенты с избыточной массой тела или ожирением 1–2-й степени в дополнение к базовой терапии гастроэнтерологической патологии получали препарат «Диетресса» — по 1 табл. 3 раза в сутки за 15 мин до еды. Длительность лечения — 90 дней.

За соблюдением гипокалорийной диеты и выполнением физических нагрузок контроль не осуществлялся. У пациентов исследуемые параметры оценивали в динамике. Безопасность применения препарата «Диетресса» определяли по количеству и тяжести нежелательных явлений на всем протяжении исследования.

Математическая обработка результатов проведена на IBM PCAT с использованием пакета прикладных программ для обработки медико-биологической информации Excel. Достоверность различий определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Степень выраженности чувства голода практически у всех пациентов начинала снижаться уже в продолжении первых четырех недель лечения. Следует отметить, что у пациентов с ожирением 1-й степени выраженность чувства голода в течение дня была существенно меньше, чем с ожирением 2-й степени. Снижение чувства голода сопровождалось значительным уменьшением количества и частоты обычно потребляемой пищи.

У 16,7% обследованных через 2–3 нед приема препарата «Диетресса» наблюдалось повышение аппетита. Однако начиная с 4-й нед аппетит не только снижался, но и чувство насыщения возникало уже при употреблении небольшой порции пищи.

По сумме баллов доменов опросника DEBQ, полученных относительно пищевого поведения

обследованных пациентов в динамике лечения, отмечались значимые сдвиги в сторону нормализации по рубрике экстерналичного пищевого поведения (РЭкПП). Регистрировалось снижение до $2,8 \pm 0,25$ балла на 12-й неделе наблюдения против $3,5 \pm 0,22$ балла до начала лечения. Полученные результаты свидетельствовали о существенном уменьшении желания принимать пищу. При этом не было выявлено заметной разницы показателей до и после проведенной терапии по рубрикам эмоционального (РЭмПП) и ограничительного пищевого поведения (РОПП) (рис. 1).

Что касается динамики антропометрических параметров у обследуемых на фоне лечения, то прием препарата «Диетресса» у 25 пациентов привел к значимому снижению массы тела, у трех вес снизился незначительно, а у двух — не изменился.

На фоне фармакотерапии у пациентов с избыточной массой тела или ожирением наблюдалось уменьшение окружности талии и бедер (рис. 2).

Была проведена оценка эффективности препарата «Диетресса» по доле пациентов со снижением массы тела на 5% и более. Установлено, что через 12 нед лечения таких пациентов было 23 из 30.

Учитывая наличие у обследуемых коморбидной гастроэнтерологической патологии — ГЭРБ или НАЖБП, мы устанавливали влияние снижения массы тела на их течение. Пятнадцати пациентам первой группы, которым минимум год назад был установлен диагноз ГЭРБ (11 — неэрозивная рефлюксная болезнь, 4 — с эзофагитом степени А) на фоне избыточной массы тела или ожирения 1–2-й степени, был назначен постоянный прием препарата «Диетресса» в течение 3 мес на фоне продолжения базовой терапии: ингибитора протонной помпы пантопразола — 40 мг и/или прокинетики итоприда — 50 мг в режиме «по требованию».

До и после 3 мес лечения оценивались динамика частоты изжоги, регургитации, наличие ночных кислотных прорывов (НКП) (рис. 3).

У пациентов с повышенной массой тела и ГЭРБ на «визите включения» среднemesячный

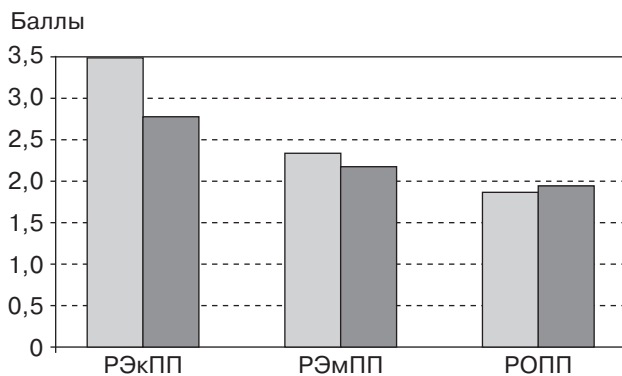


Рис. 1. Динамика показателей по рубрикам опросника DEBQ (n = 30): ■ — начало; ■ — через 12 нед

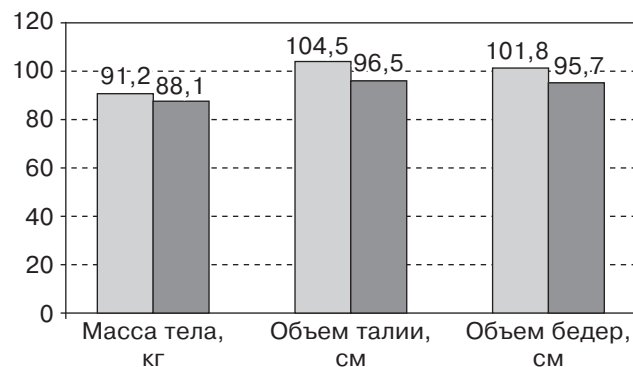


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей у пациентов, принимавших препарат «Диетресса» (n = 30): ■ — начало; ■ — через 12 нед

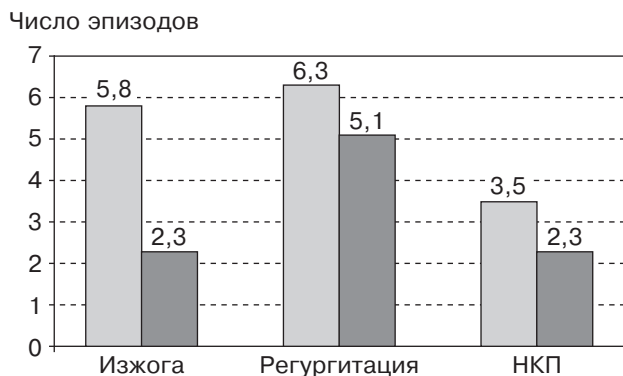


Рис. 3. Динамика среднемесячного показателя симптомов у пациентов с избыточной массой тела или ожирением 1–2-й степени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ($n = 15$): □ — начало; ■ — окончание

показатель изжоги составлял $5,8 \pm 0,3$ эпизода в мес, регургитации — $6,3 \pm 0,4$, НКП — $3,5 \pm 1,15$.

После проведения трехмесячного курса терапии препаратом «Диетресса» отмечалась положительная динамика основных симптомов ГЭРБ: частота изжоги и регургитации снизилась в 2,2 и 2,5 раза соответственно. Особое внимание обращает на себя снижение в 1,6 раза у этих пациентов НКП, что заметно улучшило качество их жизни.

Очевидно, основные эффекты в положительной динамике изучаемых симптомов у пациентов с ГЭРБ на фоне избыточной массы тела или ожирения 1–2-й степени можно связать с приемом препарата «Диетресса», который путем воздействия на эндоканнабиноидные рецепторы CB1 оказывает благоприятное влияние на пищевое поведение пациентов, и, как следствие, происходит снижение массы тела.

Пятнадцать пациентов второй группы с диагнозом НАЖБП на фоне избыточной массы тела или ожирения 1–2-й степени эпизодически принимали препараты различных групп — гепатопротекторы, желчегонные, спазмолитики, анальгетики; системное лечение не получали. Этим больным был рекомендован постоянный прием препарата «Диетресса» в течение 3 мес. В период наблюдения дополнительные лекарственные средства не назначались.

До и после 3 мес лечения у пациентов оценивались (в баллах) динамика частоты клинических проявлений, основные биохимические показатели крови и данные ультразвукового исследования печени.

Трехмесячная терапия препаратом «Диетресса» показала положительную динамику основных клинических проявлений. Изначально минимальные

или умеренные боли и/или дискомфорт в правом подреберье испытывали 12 из 15 пациентов, в конце курса лечения — лишь 4; диспепсические жалобы, особенно на вздутие живота, в начале исследования были у 8 пациентов, в конце — только у 2. То же отмечено в отношении проявлений астеновегетативного синдрома: если до начала лечения слабость регистрировалась у 10, а повышенная утомляемость — у 12 пациентов, то по окончании лечения у 4 и 5 соответственно. В целом к концу курса лечения у пациентов наблюдалось существенное сокращение частоты клинических симптомов.

Динамика биохимического спектра сыворотки крови на фоне уменьшения массы тела у больных НАЖБП свидетельствовала о снижении активности воспалительного процесса в печени, что проявлялось уменьшением плазматической концентрации фермента АлАТ (с $1,3 \pm 0,16$ до $0,59 \pm 0,24$ ммоль/л).

Показатели плазматической активности АсАТ, общего билирубина и его фракций, а также ЩФ сыворотки крови находились в пределах референтных значений и не претерпевали достоверных изменений в течение 12 нед терапии препаратом «Диетресса».

При ультразвукографическом исследовании печени был проанализирован показатель ультразвуковой амплитуды гистографии, который характеризует акустическую плотность ткани [16]. У пациентов с НАЖБП наблюдалось снижение показателей амплитуды гистографии, особенно у тех, у кого в большей степени уменьшилась масса тела. Такие результаты гистографии печени расценивались как уменьшение ее жировой инфильтрации на фоне снижения массы тела в результате терапии препаратом «Диетресса». В течение всего периода наблюдения пациентами отмечалась хорошая переносимость препарата, нежелательные явления, связанные с его приемом, отсутствовали.

Таким образом, результаты 12-недельного исследования приема препарата «Диетресса» у пациентов с коморбидной гастроэнтерологической патологией продемонстрировали его клиническую эффективность и безопасность.

Учитывая, что избыточная масса тела и ожирение оказывают существенное влияние на патогенез гастроэнтерологических заболеваний, в том числе ГЭРБ и НАЖБП, на наш взгляд, для таких больных может быть полезным препарат «Диетресса», который через эндоканнабиноидзависимые рецепторы CB1 воздействует на пищевое поведение пациентов, что способствует уменьшению их массы тела.

Список литературы

1. Звенигородская Л. А. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением / Л. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, С. Г. Хомерики // Consilium medicum.— 2010.— Т. 12, № 8.— С. 5–8.
2. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы

- пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская.— М.: Анахарсис, 2009.— 184 с.
3. *Bessesen D. G.* Избыточный вес и ожирение: профилактика, диагностика и лечение / Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер.— М.: БИНОМ, 2004.— С. 240–241.
 4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клиника, диагностика, лечение: метод. рек. / Л. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, А. А. Чурикова, Т. В. Мищенко.— М., 2011.— 14 с.
 5. *Hampel H.* Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications / H. Hampel, N. S. Abraham, H. B. El-Serag // *Ann. Intern. Med.*— 2005.— Vol. 143.— P. 199–211.
 6. *Ткач С. М.* Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / С. М. Ткач // *Сучасна гастроентерол.*— 2009.— № 1 (45).— С. 46–50.
 7. *Wu J.* Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation / J. Wu, I. Mui, C. Cheung // *Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 132.— P. 883–889.
 8. *Комшилова К. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, С. А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм.*— 2011.— № 3.— С. 3–11.
 9. *Reynaert H.* The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones / H. Reynaert, A. Geerts, J. Henrion // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 22, № 10.— P. 897–905.
 10. *Хазанов А. И.* Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени / А. И. Хазанов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2005.— Т. 15, № 2.— С. 26–32.
 11. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease / C. J. Lavie, R. V. Milani, S. M. Artham [et al.] // *Am. J. Med.*— 2009.— Vol. 12.— P. 1106–1114.
 12. Cannabinoid receptor stimulation is anti-inflammatory and improves memory in old rats / Y. Marchalant, F. Cerbai, H. Brothers, G. Wenk // *Neurobiology of Aging.*— 2008.— Vol. 29.— P. 1894–1901.
 13. Экспериментальное исследование эффектов «Диетресса» — нового препарата для лечения ожирения / И. А. Хейфец, Л. И. Бугаева, Т. М. Воробьева [и др.] // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.*— 2011.— № 9.— С. 290–293.
 14. *Мкртумян А. М.* Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень диетресса — нового препарата для лечения ожирения / А. М. Мкртумян // *Эндокринология.*— 2011.— № 5.— С. 3–10.
 15. *Решетова Т. В. Жигалова Т. Н.* Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение [Электронный ресурс] / Т. В. Решетова, Т. Н. Жигалова // *Лечащий врач.*— 2013.— № 3.— Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/03/15435666/>
 16. *Останко В. Л.* Состояние желчевыводящей системы при хроническом вирусном гепатите С: клинико-биохимические и морфофункциональные аспекты: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук; спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / В. Л. Останко.— Томск, 2010.— 17 с.

ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ПРЕПАРАТУ, ЩО ВПЛИВАЄ НА ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ СИСТЕМУ, ПРИ ЛІКУВАННІ КОМОРБІДНОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

О. Я. БАБАК, К. О. ПРОСОЛЕНКО, М. О. БАБАК, О. Г. КУРІННА, К. О. СИТНИК

Визначено ефективність і безпеку застосування препарату «Дітреса» у пацієнтів із коморбідною гастроентерологічною патологією (з високим індексом маси тіла або ожирінням 1–2-го ступеня на тлі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби, неалкогольної жирової хвороби печінки). Зазначено, що препарат через ендоканнабіноїдзалежні рецептори СВ1 впливає на харчову поведінку пацієнтів, що сприяє зменшенню їхньої маси тіла.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, лікування, «Дітреса».

APPLICATION OF A NEW DRUG INFLUENCING ENDOCANNABINOID SYSTEM IN TREATMENT OF COMORBID GASTROENTEROLOGICAL PATHOLOGY

O. Ya. BABAK, K. A. PROSOLENKO, M. O. BABAK, E. G. KURINNAYA, K. A. SYTNIK

The efficacy and safety of Dietressa application in patients with comorbid gastroenterological diseases (high body mass index or grade 1–2 obesity against a background of gastroesophageal reflux disease, nonalcoholic fatty liver disease) were determined. It was noted that the drug affects the eating behavior of the patients via endocannabinoid-dependent CB1 receptors contributing to reduction of their body weight.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, obesity, treatment, Dietressa.

Поступила 19.03.2014