



А.В. Жаркова

ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА ДИСЛІПІДЕМІЇ НА ФОНІ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

Медичний інститут Сумського державного університету

Ключові слова: *ціанокобаламін, гомоцистеїн, дисліпідемія, кислотозалежні захворювання, інгібітори протонної помпи.*

Наведено результати дослідження ефективності корекції гіпергомоцистеїнемії при включенні до стандартної схеми терапії дисліпопротеїнемії у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з кислотозалежними захворюваннями, на фоні регулярного прийому інгібіторів протонної помпи протягом тривалого терміну парентерального введення препарату вітаміну В12. Отримані дані підтвердили інформацію щодо плеїотропного впливу статинів на зниження плазмового рівня гомоцистеїну. Однак, як показали результати здійсненого дослідження, у хворих на кислотозалежні захворювання, які регулярно приймають інгібітори протонної помпи, стандартна терапія дисліпопротеїнемії не призводить до нормалізації показників ліпідного обміну та рівня гомоцистеїну. Водночас, включення до схеми лікування дисліпопротеїнемії хворих на кислотозалежні захворювання парентерального введення вітаміну В12 сприяє підвищенню ефективності корекції гіпергомоцистеїнемії та атерогенних типів дисліпопротеїнемії.

А.В. Жаркова

Пути коррекции гипергомоцистеинемии и дислипидемии на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы

Ключевые слова: *цианокобаламин, гомоцистеин, дислипидемия, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы.*

Приведены результаты исследования эффективности коррекции гипергомоцистеинемии при включении в стандартную схему терапии дислипидемии у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями на фоне регулярного приема ингибиторов протонной помпы на протяжении длительного периода парентерального введения препарата витамина В12. Полученные данные подтвердили информацию о плеiotропном влиянии статинов на снижение уровня гомоцистеина. Однако, как показали результаты исследования, у больных с кислотозависимыми заболеваниями, которые регулярно принимают ингибиторы протонной помпы, стандартная терапия дислипидемии не приводит к нормализации показателей липидного обмена и уровня гомоцистеина. В то же время, включение в схему лечения дислипидемии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями парентерального введения витамина В12 способствует повышению эффективности коррекции гипергомоцистеинемии и атерогенных типов дислипидемии.

A.V. Zharkova

The ways of correction of hyperhomocysteinemia and dyslipidemia against the background of prolonged use of proton pump inhibitors

Key words: *vitamin B12, homocysteine, dyslipidemia, acid peptic disease, proton pump inhibitors*

Present article is devoted to the study of the new approaches to correction of hyperhomocysteinemia and dyslipidemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. A positive influence of statins on cholesterol and homocysteine concentration is proved. At the same time the complex therapy that includes parenteral B12 supplementation leads to more effective correction of hyperhomocysteinemia and dyslipidemia in patients with comorbidity of ischemic heart disease and acid peptic disease with long-term use of proton pump inhibitors.

Протягом останнього десятиріччя дослідники активно вивчають результати дослідження зв'язку між тривалим прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП) для лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та зростанням серцево-судинного ризику [4,5,9,10]. Гіпохлоргідрія, зумовлена прийомом ІПП, може призвести до порушення процесу надходження в організм вітаміну В12, розвитку гіпоціанокобаламінемії і, як наслідок, підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ) [8,10].

Здійснено низку досліджень, мета яких полягала у вирішенні питання щодо можливостей зниження ступеня гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Результатами більшості з них підтверджено ефективність використання з цією метою вітаміну В12 [6,7,10]. Деякі автори наводять дані щодо плеїотропного впливу статинів на рівень ГЦ, а також на механізм його дії на ліпідний обмін [2,3].

Враховуючи основні патогенетичні механізми, висунуто

гіпотезу, що у хворих з проявами ГГЦ на фоні тривалого прийому ІПП корекція гіпоціанокобаламінемії як причини зростання рівня ГЦ сприятиме ефективнішій корекції ГГЦ та, відповідно, ефективнішому відновленню порушень ліпідного обміну. З метою перевірки цієї гіпотези вирішено провести дослідження впливу залучення до стандартної схеми гіполіпідемічної терапії пацієнтів з дисліпопротеїнеміями (ДЛП) на фоні тривалого прийому ІПП з приводу КЗЗ парентерального введення вітаміну В12.

МЕТА РОБОТИ

Визначення ефективності корекції ГГЦ при включенні до стандартної терапії ДЛП у хворих на ІХС, поєднану з КЗЗ, на фоні регулярного прийому ІПП протягом тривалого терміну парентерального введення препарату вітаміну В12.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для цього хворі на КЗЗ (з ізольованим перебігом та у



поєднанні з ІХС), які протягом тривалого терміну регулярно отримували ІПП (n=68) та мали прояви ДЛП, розподілені на дві групи: група А (група порівняння) та група В (основна група). Групу А склали 17 пацієнтів з коморбідним і 17 з ізольованим перебігом КЗЗ, групу В – 18 і 16 хворих відповідно.

Хворим групи А з метою корекції ліпідного складу крові та ГЦЦ призначали гіполіпідемічну терапію шляхом перорального прийому препарату групи інгібіторів ГОМК – аторвастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу.

Хворим групи В проводили комбіновану терапію з пероральним прийомом аторвастатину у дозі 10 мг 1 раз на день та внутрішньом'язовим введенням 1 мл 10% розчину ціанокобаламіну 1 раз на 2 дні (загалом 20 ін'єкцій).

Визначення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, ГЦ і ціанокобаламіну плазми крові виконано до та після закінчення курсу лікування вітаміном В12 (6 тижнів).

Під час формування складу досліджуваних груп враховано вікову, статеву структуру, тривалість перебігу КЗЗ з прийомом ІПП, а також вихідні дані середніх рівнів ГЦ, вітаміну В12 і показників ліпідного спектру крові. Структуру груп А та В в аспекті зазначених показників наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика структур групи А та групи В

Показник	Група А (n = 34)	Група В (n = 34)	P*
Середній вік, років	66,2±1,49	65,9±1,56	P > 0,05
Жінки, %	18 (52,9%)	19 (55,9%)	P > 0,05
Чоловіки, %	16 (47,1%)	15 (44,1%)	P > 0,05
Тривалість КЗЗ з періодичним прийомом ІПП, років	12,1±0,96	11,9±0,95	P > 0,05
Гомоцистеїн, мкмоль/л	18,9±2,03	18,9±1,81	P > 0,05
Ціанокобаламін, пг/мл	271,4±18,61	261,7±16,98	P > 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,9±0,16	6,0±0,12	P > 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,9±0,17	4,0±0,14	P > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,03	1,2±0,02	P > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,7±0,02	1,8±0,02	P > 0,05

Примітка: * P – імовірність розходжень між показниками груп А та В.

Наведені дані свідчать, що групи А та В репрезентативні за віком, статтю хворих, тривалістю анамнезу КЗЗ і вихідними рівнями ГЦ, вітаміну В12 і показників ліпідного спектра плазми крові (p>0,05).

Контрольну групу склали особи, у яких не зареєстровано ІХС і КЗЗ, репрезентативні за віком і статтю (n=20).

У досліджуваних хворих визначено рівні ціанокобаламіну та гомоцистеїну імуноферментним методом з використанням аналізаторів «IMMULITE ONE, DPA» (США) і наборів реактивів «IMMULITE 1000 vitamin B12» та «IMMULITE 1000 Homocysteine», згідно з інструкцією.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмних пакетів «StatSoft STATISTICA 10» та «Micro-

soft Office Excel 2007». Для розрахунку параметричних статистичних критеріїв визначали середню арифметичну варіаційного ряду (M) і середню похибку середньої арифметичної ($\pm m$). Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (рангову кореляцію Спірмена – r), кореляцію вважали статистично значущою при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження встановлено, що через 6 тижнів після початку лікування середні рівні ЗХС знизились у групі А – до 5,6±0,11 ммоль/л, у групі В – до 4,7±0,05 ммоль/л; знижені рівні ХС ЛПНЩ дорівнювали в групі А 3,6±0,11 ммоль/л, у групі В – 2,7±0,03 ммоль/л; середні рівні ЛПВЩ зросли в групі А до 1,3±0,02 ммоль/л, в групі В до 1,3±0,01 ммоль/л; рівні ТГ знизились у групі А до 1,7±0,02 ммоль/л, в групі В – 1,7±0,01 ммоль/л. Порівняння середніх рівнів показників ліпідного спектра крові до та після лікування наведено в таблиці 2.

Отже, рівні проатерогенних показників ліпідного обміну (ЗХС, ХСЛПНЩ) після лікування знизились як у групі А (p<0,05), так і в групі В (p<0,001). Слід зауважити, що середні концентрації ЗХС і ХС ЛПНЩ хворих групи В достовірно не відрізнялись від значень контрольної групи (p>0,05), тоді як аналогічні показники хворих групи А залишались достовірно (p<0,05) вищими порівняно з контрольною групою.

Рівень ХС ЛПВЩ в усіх групах достовірно (p< 0,01) підвищився, але розходжень між рівнем підвищення цього показника в порівнюваних групах не зареєстровано (p>0,05). Достовірних змін концентрації ТГ протягом лікування та розходжень між середніми його рівнями в порівнюваних групах не зареєстровано (p>0,05).

Наочно вплив комбінованої терапії з використанням вітаміну В12 на показники ліпідного обміну видно з аналізу динаміки отриманих результатів. Так, в групі В рівень ЗХС знизився на 21,7%, в групі А – на 6,8% (p<0,05), показник зниження ХС ЛПНЩ в групі В склав 32,4%, в групі А – 10,2% (p<0,01). Отже, серед хворих, яким проводили комбіновану терапію, зареєстровано достовірно вищий (p<0,05) ступінь зниження проатерогенних ліпопротеїдів – ЗХС та ХС ЛПНЩ, порівняно з хворими групи А.

З метою підтвердження гіпергомоцистеїнемічної гіпотези розвитку ДЛП у хворих КЗЗ на фоні тривалого прийому ІПП здійснено оцінку рівнів ГЦ у групах А та В до та після лікування.

Встановлено, що після проведеного лікування середні рівні ГЦ знизились у групі А до 14,8±1,26 мкмоль/л, у групі В – до 9,9±0,48 мкмоль/л (рис. 1).

Отже, рівень ГЦ після лікування знизився і в групі А (p<0,05), і в групі В (p<0,001). Водночас середня плазматична концентрація ГЦ у хворих групи А залишались достовірно (p<0,05) вищою порівняно з контрольною групою, середній рівень ГЦ хворих групи В наблизився до показника контрольної групи (p>0,05). У групі В рівень ГЦ знизився в середньому на 47,6%, в групі А – на 21,7% (p<0,05),



Середні показники ліпідного обміну до та після лікування

Показник	Контрольна група (n = 20)	Група А (n = 34)		Група В (n = 34)		Р
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ЗХС, ммоль/л	4,7±0,12	5,9±0,16	5,5±0,11	6,0±0,12	4,7±0,05	P1 < 0,001 P2 < 0,001 P3 > 0,05 P4 < 0,001 P5 < 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,5±0,13	3,9±0,17	3,5±0,11	4,0±0,14	2,7±0,05	P3 > 0,05 P4 < 0,001 P3 > 0,05 P4 < 0,001 P5 < 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4±0,02	1,2±0,03	1,3±0,02	1,2±0,02	1,3±0,01	P1 > 0,05 P2 > 0,05 P3 > 0,05 P4 > 0,05 P5 > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,8±0,05	1,7±0,02	1,7±0,02	1,8±0,02	1,7±0,01	P1 > 0,05 P2 > 0,05 P3 > 0,05 P2 > 0,05 P3 > 0,05

Примітки: * P1 – імовірність розходжень між показниками групи В до та після лікування, P2 – між показниками групи А до та після лікування, P3 – імовірність розходжень між показниками групи В після лікування та контрольної групи, P4 – між показниками групи А після лікування та контрольної групи, P5 – між показниками груп А та В.

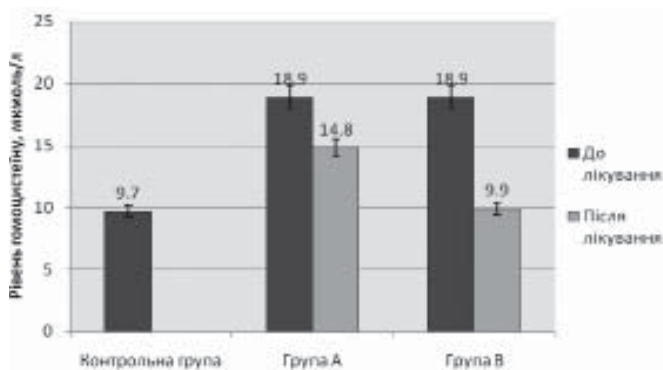


Рис. 1. Середні рівні гомоцистеїну до та після лікування.

отже, у результаті лікування серед хворих, яким проводили комбіновану терапію, зареєстровано достовірно вищий рівень зниження рівня ГЦ.

Отримані дані підтвердили результати попередніх досліджень [2,3] щодо плейотропного впливу статинів на зниження плазмового рівня ГЦ. Однак, як показали результати здійсненого дослідження, у хворих на КЗЗ, які регулярно приймають ІПП протягом тривалого терміну, стандартна терапія ДЛП не призводить до нормалізації рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ та ГЦ. Включення вітаміну В12 до схеми лікування ДЛП хворих на КЗЗ сприяє підвищенню ефективності корекції ГЦ та атерогенних типів ДЛП.

Як підтвердження раніше висунутої гіпотези щодо провідної ролі гіпоціанкобаламіємії у розвитку ГЦ у хворих на КЗЗ з регулярним прийомом ІПП проведено визначення рівнів вітаміну В12 плазми крові. Встановлено, що після проведеної комбінованої терапії середній рівень вітаміну В12 у групі В становив 425,2±34,52 пг/мл, середня концентрація вітаміну В12 у групі А, пацієнтам якої терапію

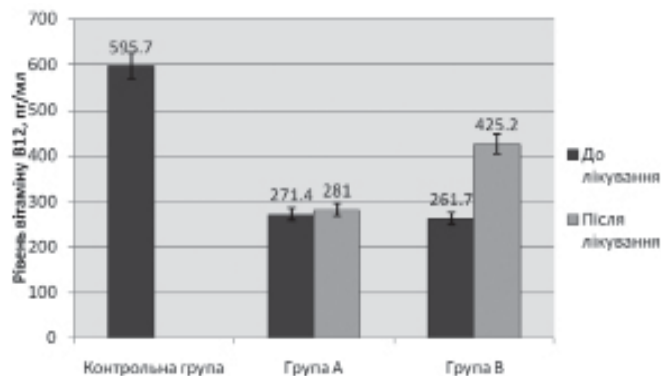


Рис. 2. Середні рівні вітаміну В12 до та після лікування.

ціанкобаламіном не проводили, залишалась низькою – 281,0±20,93 пг/мл (рис. 2).

Отже, комбінована терапія сприяла достовірному ($p < 0,01$) зростанню середнього рівня ціанкобаламіну в групі В – на 163,5 пг/мл, що становить 38,5%. Рівень ціанкобаламіну в групі А не змінився ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз дозволив виявити достатньо сильний зворотній зв'язок між динамікою зростання рівня вітаміну В12 і зниження плазмової концентрації ГЦ ($r = -0,61$, $p < 0,05$).

Результати дослідження свідчать, що обрана схема комбінованої терапії ДЛП – залучення до стандартної терапії пацієнтів, які регулярно приймають ІПП з приводу КЗЗ, у яких були зареєстровані порушення ліпідного обміну, парентерального введення вітаміну В12 – ефективна та достатньо безпечна.

Результатами дослідження підтверджено плейотропний вплив статинів на зниження рівня ГЦ. Доведено також, що включення до загальноприйнятої схеми корекції



ДЛП у хворих з КЗЗ і тривалим регулярним прийомом ППП парентерального введення вітаміну В12 сприяло достовірному ($p < 0,01$) зростанню ефективності лікування щодо зниження ГГЦ та рівня проатерогенних ліпопротеїдів на фоні підвищення плазмової концентрації вітаміну В12. Отримані дані свідчать про доцільність застосування при лікуванні хворих на ІХС, які регулярно отримують ППП з приводу КЗЗ, препаратів вітаміну В12 з метою зниження серцево-судинного ризику шляхом корекції ГГЦ плазми крові, що, в свою чергу, сприяє нормалізації ліпідного профілю.

ВИСНОВКИ

Застосування ціанокобаламіну в комплексній терапії хворих на кислотозалежні захворювання на фоні тривалого прийому інгібіторів протонної помпи сприяє ефективнішій корекції рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Включення ціанокобаламіну в комплексну терапію хворих, які регулярно приймали інгібітори протонної помпи з приводу кислотозалежних захворювань протягом тривалого терміну, сприяє достовірному підвищенню ефективності корекції гіпергомоцистеїнемії як одного з додаткових факторів ризику серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я.* Сравнительная характеристика клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа / *О.Я. Бабак* // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №3 (35). – С. 32–37.
2. *Буряк В.В.* Ліпідний спектр та вміст гомоцистеїну у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» // *В.В. Буряк*. – Запоріжжя, 2011. – 20 с.
3. *Соболева Е.В.* Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов / *Е.В. Соболева, П.А. Лебедев* // Вестник СамГУ. – 2007. – №2 (52). – С. 242–255.
4. *Янг У.К.* Безопасность лечения ингибиторами протонной помпы / *У.К. Янг, Д.С. Мец* // Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. – 2010. – Т. 3, №6. – С. 342–353.
5. *Ali T.* Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors / *T. Ali, D.N. Roberts, W.M. Tierney* // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122, №10. – P. 196–203.
6. *Carmel R.* Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II / *R. Carmel* // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94, №1. – P. 348–358.
7. *Deshmukh U.S.* Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India / *U.S. Deshmukh, C.V. Joglekar, H.G. Lubree et al.* // Eur. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 64, №5. – P. 495–502.
8. *Elzen W.P.J.* Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals / *W.P.J. den Elzen, Y. Groeneveld, V. de Ruijter* // Alimentary Pharmacology and Therapeutic Journal. – 2008. – Vol. 27. – P. 491–497.
9. *Raghunath A.S.* Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors / *A.S. Raghunath, C. O'Morain, R.C. McLoughlin* // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 55–63.
10. *Tal S.* Association Between Vitamin B12 Levels and Mortality in Hospitalized Older Adults / *S. Tal, Y. Shavit, F. Stern, S. Malnick* // J. Am. Geriatr. Soc. – 2010. – Vol. 58, №3 – P. 523–526.

Відомості про автора:

Жаркова А.В., аспірант каф. сімейної медицини з курсом ендокринології медичного інституту СумДУ.

Поступила в редакцію 06.11.2012 г.