

ПРИМЕНЕНИЕ «КВАМАТЕЛА» ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

А.Э. Дорофеев, М.В. Афанасьев

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия.

В настоящее время все большее внимание в группе заболеваний желудочно-кишечного тракта уделяется гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). ГЭРБ — одно из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. В последние годы отмечается тенденция к быстрому росту количества больных с этой патологией в мире. В то же время зачастую ГЭРБ не является самостоятельным заболеванием и сочетается с воспалительной или функциональной патологией желудка [2]. Сочетание ГЭРБ с функциональной диспепсией (ФД) иногда приводит к изменению клинической симптоматики и несвоевременной диагностике заболевания. Использование антисекреторных препаратов при ГЭРБ не вызывает сомнений [7, 9]. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) получило широкое распространение. ИПП метаболизируются преимущественно в печени с участием цитохрома P450, имеющего несколько изоформ 2C19 и 3A4. Метаболизм ИПП, а, следовательно, и их эффективность, большинство исследователей связывают с изоформой цитохрома P450 2C19 [6, 8, 10]. У 2—5% европейцев и у от 10 до 50% представителей монголоидной расы ИПП оказываются неэффективными или малоэффективными за счет значительного полиморфизма гена, кодирующего этот 2C19 [8]. Украина и особенно Донецкий регион являются многонациональной популяцией, а, учитывая отсутствие четких фенотипических маркеров, связанных с модификацией 2C19, применение антисекреторных препаратов, метаболизм которых не зависит от цитохрома P450, представляет значительный интерес. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов давно зарекомендовали себя как достаточно эффективные антисекреторные препараты, ведущее место среди которых занимает «Квамател» фирмы Гедеон Рихтер. Метаболизм кваматела не связан с цитохромом P450 [4] и он обладает выраженным антисекреторным эффектом, поэтому его применение оправдано у пациентов с кислото-зависимыми заболеваниями.

Цель работы — оценить сравнительную эффективность «Кваматела» и «Омеза» у больных ГЭРБ в сочетании с функциональной диспепсией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 67 больных с ГЭРБ в сочетании с ФД (40 мужчин и 27 женщин). Средний возраст обследованных составил (38,2 ± 4,1) года. Всем больным

проведено эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Проанализирована частота основных эндоскопических симптомов, наличие сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* (по данным уреазного теста).

30 больных ГЭРБ и ФД получали по 40 мг «Кваматела» внутривенно 1 раз в 1 сут в течение 3 сут, 37 пациентам вводили «Омез» в той же дозе. При этом на фоне первого введения препарата у больных проводили суточное pH мониторинг желудка, на 2-е сутки — суточное интраэзофагеальное мониторинг pH. С 4-х суток терапии больные получали «Квамател» и «Омез» per os в течение 2 нед в сочетании со стандартной терапией для ГЭРБ.

Полостное мониторирование pH проводили ацидогастрографом «АГ-1рН-М» (Украина). При анализе результатов суточного интраэзофагеального мониторинга pH использовали следующие параметры: общее время с pH меньше 4 (%), время с pH < 4; количество рефлюксов с pH менее 4; количество рефлюксов продолжительностью более 5 мин [3, 5]. Эффективность антисекреторного действия препаратов оценивали по следующим параметрам: латентный период (ч), длительность действия (ч), время с интраэзофагеальным pH > 4 (%) [3].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов проверки закона распределения на нормальность (тест Шапиро — Уилка, хи-квадрат тест). Закон распределения результатов не отличался от нормы, поэтому были использованы параметрические методы описательной статистики: выборочное среднее (M), 95% доверительный интервал (95% ДИ), t-критерий Стьюдента (t) для сравнения двух независимых и связанных выборок, критерий хи-квадрат для анализа таблиц k × m с использованием программы MedStat.

Результаты и их обсуждение

Частота выявляемости эндоскопических симптомов ГЭРБ и ФД и хеликобактериоза у мужчин и женщин несколько отличалась (табл. 1). У мужчин достоверно чаще наблюдалась гиперемия нижней трети пищевода слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Это может быть связано с дополнительными факторами риска у мужчин: например курением, злоупотреблением алкоголем. Обращает на себя внимание и высокая обсемененность *Helicobacter pylori*, особенно у мужчин с ГЭРБ и ФД. Эта инфекция

Таблиця 1. Встречаемость эндоскопических симптомов ГЭРБ и ФД у больных

Эндоскопический симптом	Мужчины (n = 40)		Женщины (n = 27)		Всего (n = 67)	
	n	%	n	%	n	%
Гиперемия нижней трети пищевода	32	80,0	17	62,9*	49	73,1
Гиперемия розетки кардиальной части	27	67,5	18	66,7	45	67,2
Гиперемия слизистой оболочки желудка	24	60,0	13	48,1*	37	55,2
Мозаичность слизистой оболочки	8	20,0	6	22,2	14	20,9
Дуоденогастральный рефлюкс	7	17,5	5	18,5	12	17,9
Гиперемия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	21	52,5	11	40,7*	32	47,8
Helicobacter pylori	25	62,5	15	55,6	40	59,7

Примечание. * Достоверные различия ($P < 0,05$) между мужчинами и женщинами.

Таблиця 2. Показатели 24-часового интрагастрального pH-мониторирования у больных ГЭРБ и ФД на фоне антисекреторной терапии, М (95% ДИ)

Показатель	«Квамател» (фамотидин) (n = 30)	«Омез» (омепразол) (n = 37)
Латентный период, ч	0,38 (0,25—0,75)	4,1* (3,1—6,8)
Длительность действия, ч	8,2 (6,2—13,5)	10,8 (8,5—13,1)
Время с интрагастральным pH > 4, %	76,9 (65,1—85,2)	72,5 (55,4—90,1)

Примечание. * Достоверные различия ($P < 0,05$) между группами пациентов, принимавших «Квамател» и «Омез».

в сочетании с другими неблагоприятными факторами может приводить к развитию эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Следовательно, мужчинам целесообразно назначать более интенсивную кислотоснижающую терапию.

До терапии у всех больных наблюдалось снижение pH желудка меньше 4, что обуславливало необходимость в назначении антисекреторной терапии. На фоне введения препаратов интрагастральный показатель pH у всех больных достоверно повышался. В тоже время начало действия препарата — латентный период при назначении «Кваматела» — составил 22,8 мин (0,38 ч), тогда как у пациентов, получавших «Омез», он равнялся 246 мин (4,1 ч); ($P < 0,01$; табл. 2).

Применение препаратов с коротким латентным периодом особенно важно у больных ГЭРБ и ФД с выраженным болевым синдромом, который, как правило, обусловлен низким интрагастральным pH. У 12 (17,9%) больных был достаточно выраженный болевой синдром, который стал одной из основных жалоб и требовал срочной коррекции. Это были преимущественно мужчины (9 из 12 пациентов).

Длительность действия препаратов, а также продолжительность периода с интрагастральным pH > 4 при введении исследуемых лекарственных средств достоверно не отличались. В то же время у 6 (16,2%) больных, получавших «Омез», зафиксированы кислотные прорывы (рисунок), тогда как у пациентов,

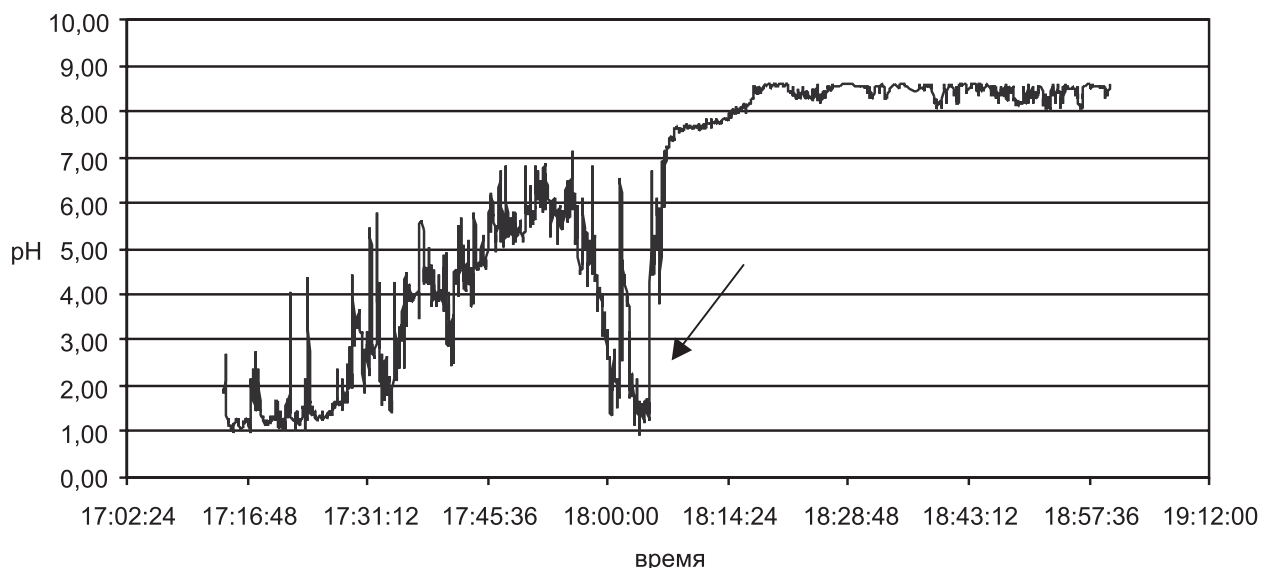


Рисунок. Кислотный прорыв у больного Н., 46 лет, с ГЭРБ и ФД на фоне внутривенного введения 40 мг «Омеза»

Таблиця 3. Показатели 24-часового інтраэзофагеального рН-мониторинга у больных с ГЭРБ и ФД до лечения и на фоне различной антисекреторной терапии

Показатель	До лечения	«Квамател» (фамотидин)	«Омес» (омепразол)
Время с рН < 4, общее, %	26,4 (19,9—32,9)	7,4 (3,5—10,1)	11,67* (5,8—17,1)
Количество рефлюксов с рН < 4	215,73 (152,5—278,6)	88,37 (42,2—119,5)	117,42* (57,9—178,3)
Количество рефлюксов с продолжительностью более 5 мин	5,83 (3,8—7,8)	3,1 (1,9—5,6)	2,81 (1,4—4,0)

Примечание. Достоверные различия (P < 0,05) между группами пациентов, принимавших «Квамател» и «Омес».

принимавших «Квамател», они выявлены лишь в одном случае (P < 0,05). Следует отметить, кислотные прорывы зарегистрированы только у мужчин. Это может свидетельствовать о недостаточной эффективности антисекреторной терапии. Более высокая частота кислотных прорывов у больных, принимавших «Омес», возможно, указывает на присутствие в популяции Донецкого региона больных с изоформой цитохрома P4502C19. K. Adachi, T. Katsube и соавторы (2000), а также Y. Horai, M. Kimura и соавторы (2001) указывают на несколько более высокую встречаемость изоформы 2C19 у мужчин, что может быть связано со сцепленностью гена, кодирующего полиморфизм цитохрома P450 с полом. Всем пациентам с кислотными прорывами с 4-х суток назначали комбинированную антисекреторную терапию с использованием таблетированных форм «Кваматела» и «Омеза», и при проведении контрольной рН-метрии на 14-е сутки лечения кислотных прорывов не было зафиксировано ни в одном случае.

На 2-е сутки лечения всем больным с ГЭРБ и ФД проводили интраэзофагеальное суточное рН мониторинг. До приема препарата у пациентов от-

мечалось снижение рН пищевода при значительном количестве кислых рефлюксов с рН < 4 (табл. 3).

При использовании антисекреторных препаратов у всех пациентов снизилась продолжительность периода времени с рН < 4, достоверно уменьшалось количество кислых рефлюксов и снижалось количество рефлюксов продолжительностью более 5 мин. В то же время, у пациентов, получавших «Квамател», продолжительность временных периодов с рН пищевода менее 4 была достоверно меньшей, чем у больных, принимавших «Омес». Возможно, это связано с коротким латентным периодом и более быстрым началом действия «Кваматела». При этом у пациентов, принимавших «Квамател», зарегистрировано достоверно меньшее количество кислых рефлюксов с рН < 4, чем у больных, получавших «Омес» (P < 0,05).

Выводы

«Квамател» более эффективен при ГЭРБ с ФД. У больных ГЭРБ и ФД кислотооснижающую терапию целесообразно начинать с применения «Кваматела», особенно у мужчин с выраженным болевым синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ивашкин В.Т.* ГЭРБ — болезнь XXI века // IX Международная сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов «Пищевод — 2002», 30—31 окт. 1999 г.— М., 2002.
2. *Пиманов С.И., Силивончик Н.Н.* Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей.— Витебск: Из-во ВГМУ, 2006.— 160 с.
3. *Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М.* рН-Метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова.— М.: Медпрактика, 2005.— 208 с.
4. *Томаш О.В., Руденко Н.Н.* Фамотидин — позиции сохраняются // *Medicus Amicus.*— 2007.— № 8.— С. 20—21.
5. *Чернобровий В.М., Павлова О.В.* Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки.— В кн.: *Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту* / За ред. В.М. Чернобрового.— Вінниця, 1999.— С. 6—26.

6. *Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al.* CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— 14 (10).— P. 1259—1266.
7. *Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P.* Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub2.
8. *Horai Y., Kimura M., Furuie H. et al.* Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— 15 (6).— P. 793—803.
9. *Iwakiri K., Kawami N., Tanaka Y. et al.* Management of gastroesophageal reflux disease (GERD) with refractory to standard dose of proton pump inhibitor // *Nippon Rinsho.*— 2007.— 65 (5).— P. 913—920.
10. *Shirai N., Futura T., Moriyama Y. et al.* Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— 15 (12).— P. 1929—1937.

ЗАСТОСУВАННЯ «КВАМАТЕЛУ» ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДИСПЕПСІЄЮ

А.Е. Дорофєєв, М.В. Афанасьєв

Статтю присвячено порівнянню ефективності «Квамателу» й «Омезу» у хворих на ГЕРХ у поєднанні із ФД. Обстежено 67 хворих на ГЕРХ у поєднанні із ФД. Хворих рандомізовано на 2 групи. Перша група отримувала «Квамател» внутрішньовенно раз на добу протягом 3 днів, інша — «Омез» у тій самій дозі. Потім препарати призначали в таблетках протягом 2 тиж. Оцінювали параметри інтраезофагеального моніторингу і ефективність антисекреторної дії препаратів (латентний період, тривалість дії, тривалість інтрагастрального рН > 4). У всіх хворих інтрагастральне значення рН підвищувалося ($P < 0,05$). Латентний період у разі призначення «Квамателу» становив 22,8 хв, тоді як у пацієнтів, що одержували «Омез», він становив 246 хв ($P < 0,01$). У всіх пацієнтів спостерігалось зменшення тривалості періоду із рН < 4, кількості кислих рефлюксів ($P < 0,05$) і рефлюксів із тривалістю понад 5 хв. У той же час у пацієнтів, що одержували «Квамател», тривалість тимчасових періодів із рН стравоходу до 4 була достовірно меншою, ніж у хворих, що приймали «Омез». Таким чином, «Квамател» виявився ефективнішим при ГЕРХ із ФД. У хворих на ГЕРХ і ФД кислотосупресивну терапію доцільно починати із застосування «Квамателу», особливо у чоловіків з виразним больовим синдромом.

THE USE OF QUAMATEL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE COMBINED WITH FUNCTIONAL DYSPESIA

A.E. Dorofeev, M.V. Afanasiev

The article presents the comparison of efficacy of Quamatel and Omez in the treatment of gastroesophageal reflux disease combined with functional dyspepsia. The investigation was held on 67 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and functional dyspepsia (FD). The patients were randomized on two groups. The first group received intravenous Quamatel once a day during 3 days and the patients of the second group were treated with Omez in the same dose with subsequent administration of the tablets of both preparations during 2 weeks. The assessment has been held of the intra-esophageal monitoring and efficacy of antisecretory action of the drugs (latent period, the duration of action, the duration of period with intragastric pH > 4. The increase of intragastric pH was registered in all of patients ($P < 0.05$). The latent period in the case of Quamatel administration was 22.8 minutes whereas in patients treated with Omez the average latent time was 246 min ($P < 0.01$). The decrease of the duration of period with pH below 4, number of acid reflux episodes ($P < 0.05$) and number of reflux episodes lasting more than five minutes was marked in all patients ($P < 0.05$). At the same time in patients administered Quamatel the duration of periods with pH below 4 was significantly lower than in patients who received Omez. Thus Quamatel appeared to be more effective at GERD with FD. The conclusion has been made about the rationale to begin the treatment with Quamatel especially in the management of male patients with severe pain syndrome.