

**Е.В. Склянняя**Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Сравнение эффективности применения фамотидина и омепразола для профилактики и лечения стероидной гастропатии у пациентов, страдающих множественной миеломой

Ключевые слова

Фамотидин, омепразол, стероидная гастропатия.

Глюкокортикостероиды широко используют в схемах химиотерапии для лечения множественной миеломы. Хотя такое лечение эффективно и рекомендуется гематологическими обществами различных стран, их применение чревато побочными эффектами. Одним из основных доказанных побочных эффектов глюкокортикоидов является повреждение слизистой оболочки пищеварительного канала, проявляющееся воспалительными изменениями, эрозиями, язвами и кровотечениями из слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Это происходит вследствие уменьшения синтеза простагландина и повышения чувствительности слизистой оболочки к действию собственной соляной кислоты желудочного секрета [6]. Перечисленные выше осложнения принято называть гастропатией. Таким образом, термином «стероидная гастропатия» называют симптомокомплекс, включающий клинические и эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки пищеварительного канала при применении глюкокортикостероидов. Традиционно при длительном назначении этих препаратов для профилактики назначают средства, защищающие слизистую оболочку от повреждения. Наиболее часто используют антисекреторные препараты: ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -блокаторы).

При выборе лечебной тактики в таком случае приходится учитывать многие факторы. С одной стороны, за ИПП с момента их возникновения прочно закрепилась репутация самого эффективного и назначаемого препарата для лечения заболеваний органов пищеварения, связанных с повышенной секрецией соляной кислоты. С другой стороны, их применение не всегда может быть оправданным по нижеперечисленным причинам. По данным некоторых авторов [5], от 3 до 20 % популяции малочувствительны к ИПП, и их применение не вызывает стойкого клинического эффекта. Кроме того, в ряде случаев до достижения эффекта необходимо принимать препарат 3–5 сут (от 5,6 до 27,8 % пациентов) [1]. Не стоит также забывать об увеличении риска перелома бедра при продолжительном применении ИПП (от 22 % при продолжительности лечения 1 год и 59 % для 4 лет применения до 2,65 раза в течение 1 года) [10], что особенно важно для пациентов, страдающих множественной миеломой и вследствие основного заболевания имеющих высокий риск патологических переломов. Немаловажным обстоятельством является также то, что отмена ИПП часто сопровождается клинически значимым синдромом «рикошета», основным механизмом которого является гипергастринемия [9]. Таким образом, полная, длительная блокада протонной помпы не

всегда является наиболее физиологичным и безопасным методом лечения.

С другой стороны, H_2 -блокаторы (фамотидин) повышают пролиферативную активность эпителия и защищают слизистую оболочку желудка от повреждений, в частности, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами [8]. Установлена способность фамотидина стимулировать регенераторные процессы в краевых клетках язвы желудка, повышать защитные свойства слизистой оболочки желудка в результате усиления в ней кровотока, интенсифицировать синтез простагландинов, гидрокарбонатов и протективной слизи. Показано, что содержание простагландинов E_2 в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно увеличивается на фоне лечения фамотидином [11]. Очень важен тот факт, что несмотря на уменьшение генерализации активных форм кислорода в нейтрофилах H_2 -блокаторы практически не влияют на их хемотаксис и фагоцитоз, то есть не оказывают значительного влияния на иммунитет [3]. В целом безопасность использования фамотидина подтверждается возможностью его назначения даже при беременности, а также в период лактации, поскольку он не оказывает тератогенного и гепатотоксического действия, не влияет на сроки наступления родов, процесс лактации, физическое развитие и скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов потомства в период вскармливания [2]. Таким образом, фамотидин обладает дополнительными терапевтическими свойствами и более безопасен. Что касается эффективности, то данные, опубликованные в литературе, немногочисленны и противоречивы. Так, имеются сведения, что применение фамотидина в схемах эрадикационной терапии столь же эффективно, как и омепразола [4]. Однако широкомасштабных рандомизированных многоцентровых исследований, посвященных сравнению эффективности ИПП и H_2 -блокаторов, не проводили [7].

В связи с этим целью нашего исследования было сравнение эффективности и безопасности применения фамотидина и омепразола для профилактики и лечения стероидной гастропатии у пациентов, страдающих множественной миеломой.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов, страдающих множественной миеломой и получающих глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон) в составе схем химиотерапии основного заболевания, которые на момент включения не получали терапию ИПП и H_2 -блокаторами и имели симптомы гастропатии. Все паци-

енты были разделены на 2 группы: 1-й группе (30 человек) для лечения стероидной гастропатии и вторичной профилактики назначали омепразол («Омепразол», производства «Артериум Корпорация», Украина), а 2-й (30 человек) — фамотидин («Квамател», производства Gedeon Richter, Венгрия). Средняя суточная доза преднизолона составила $(107,3 \pm 19,5)$ мг/сут в 1-й группе и $(104,2 \pm 21,7)$ мг/сут — во 2-й, до включения в исследование терапия длилась $(3,2 \pm 1,0)$ мес в 1-й группе и $(2,9 \pm 1,5)$ мес — во 2-й. Сравнимые группы не имели значимых различий по возрастному-половому и другим критериям, которые могли бы повлиять на конечные результаты исследования (состав групп по тяжести заболевания, его продолжительности, схемам химиотерапии, средней суточной дозе преднизолона и длительности терапии до включения не отличался; $p > 0,05$). Всем пациентам проводили осмотр и стандартизированный расспрос для оценки динамики клинических проявлений заболевания на фоне лечения. Степень выраженности болевого синдрома определяли методом субъективной самооценки больными собственных ощущений с использованием градации в баллах: 0 — нет боли, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, 3 — выраженная боль. Осмотр и опрос проводили в 1-е, 2—7-е сутки и далее каждые 2 нед до 3 мес. Оценивали длительность терапии до исчезновения симптомов гастропатии и количество дней, свободных от клинических проявлений поражения желудка в течение 3 мес. Кроме того, оценивали показатели качества жизни по опроснику SF-36 у всех пациентов до начала терапии и через 3 мес.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере в лицензионном пакете программы «МедСтат». Для проверки распределения на нормальность использовали критерий χ^2 . Для сравнения двух выборок по количественному признаку использовали критерий Стьюдента. Данные представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) использовали угловое преобразование Фишера. Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

К концу 1-й недели терапии симптомы гастропатии (боль, изжога, чувство переполнения желудка) купированы у 26 (86,7, 95 % ДИ 72,4—96,3 %) пациентов 1-й группы и у 27 (90,0, 95 % ДИ 77,0—98,0 %) 2-й ($p > 0,05$).

Средняя длительность терапии до исчезновения симптомов составила в 1-й группе $(3,1 \pm 1,8)$ сут, во 2-й — $(2,7 \pm 1,1)$ сут ($p > 0,05$). До начала ле-

чення середня вираженість болевого синдрому склала в 1-й групі ($3,3 \pm 0,4$) бала, во 2-й — ($3,2 \pm 0,5$) бала ($p > 0,05$), в 1-е сутки спостереження — ($2,7 \pm 0,2$) і ($1,8 \pm 0,4$) відповідно ($p < 0,05$), на 7-е — ($0,3 \pm 0,1$) і ($0,3 \pm 0,1$) відповідно ($p > 0,05$).

Кількість днів, вільних від клінічних проявів уражень шлунка при умови продовження прийому преднізолону, склало в 1-й групі $108,3 \pm 7,2$, во 2-й — $97,4 \pm 11,1$ ($p > 0,05$).

При аналізі показників якості життя хворих продемонстровано статистично значима позитивна динаміка, особливо по шкалам болю, життєспроможності, соціального і ролевого емоціонального функціонування. Достовірних відмінностей по якості життя між досліджуваними групами на всіх етапах спостереження ні по одній із шкал не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, в нашому дослідженні продемонстровано відсутність достовірних відмінностей

по показателям ефективності (таким як середня тривалість терапії до зникнення симптомів, кількість днів, вільних від симптомів за 3 міс, і якість життя) між фамотидином і омепразолом, застосовуваними для лікування і профілактики стероїдної гастропатії у пацієнтів, хворих на множинну мієлому і отримують преднізон в складі схем хіміотерапії. При цьому вираженість болевого синдрому була достовірно нижче на 2-е сутки спостереження у пацієнтів 2-ї групи, то єсть клінічний ефект фамотидина проявляється декількома швидше, ніж омепразолу.

Висновки

Ефективність фамотидина при лікуванні і профілактиці стероїдної гастропатії достовірно не відрізняється від ефективності омепразолу.

Фамотидин може бути рекомендовано для тривалої терапії в цілях профілактики стероїдної гастропатії.

Список літератури

1. Дегтярєва І. Клінічна гастроентерологія: Руководство для лікарів.— М., 2004.— 136 с.
2. Garbis H., Elefant E., Diav-Citrin O. et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H₂-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services // *Reprod Toxicol.*— 2005.— 19 (4).— P. 453—458.
3. Nahm K.B., Kim W.H., Lee S.I. et al. Comparison of immunomodulative effects of the histamine-2 receptor antagonists cimetidine, ranitidine, and famotidine on peripheral blood mononuclear cells in gastric cancer patients // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1995.— 30 (3).— P. 265—271.
4. Hsu C.C., Chen J.J., Hu T.H. et al. Famotidine versus omeprazole, in combination with amoxicillin and tinidazole, for eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— 13 (8).— P. 9216.
5. Jenks P. Causes of failure of eradication of *Helicobacter pylori* // *BMJ.*— 2002.— 325.— P. 3—4.
6. Manjari V., Das U.N. Effect of polyunsaturated fatty acids on dexamethasone-induced gastric mucosal damage // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*— 2000.— 62 (2).— P. 85—96.
7. Salas M., Ward A., Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials // *BMC Gastroenterol.*— 2002.— 2.— P. 17.
8. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.*— 2009.— 374 (9684).— P. 119—125.
9. Waldum H.L., Brenna E. Personal review: is profound acid inhibition is safe? // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— 14.— P. 15—22.
10. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA.*— 2006.— 296 (24).— P. 2947—2953.
11. Yoshimura K., Delbarre S.G., Kraus E., Boland C.R. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE₂ release in the rat stomach // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1996.— 10 (1).— P. 111—117.

О.В. Склянна

Порівняння ефективності застосування фамотидину і омепразолу для профілактики та лікування стероїдної гастропатії у пацієнтів, які страждають на множинну мієлому

Представлено порівняльні результати застосування омепразолу (1-ша група) і фамотидину (2-га група) у 60 пацієнтів, які страждають гастропатією, на тлі лікування глюкокортикостероїдними гормонами (преднізон) у складі схем хіміотерапії множинної мієломи. Оцінювали тривалість терапії до зникнення симптомів гастропатії, кількість днів, вільних від клінічних виявів уражень шлунка протягом 3 міс спостереження, та якість життя пацієнтів до початку терапії та через 3 міс спостереження. Середня тривалість терапії до зникнення симптомів становила у 1-й групі ($3,1 \pm 1,8$) доби, у 2-й — ($2,7 \pm 1,1$) доби ($p > 0,05$), кількість днів, вільних від клінічних виявів уражень шлунка за умови продовження вживання

преднізолону, – $108,3 \pm 7,2$ і $97,4 \pm 11,1$ відповідно ($p > 0,05$). До початку лікування за шкалою психологічного здоров'я сумарний показник становив ($31,93 \pm 3,42$) і ($32,08 \pm 2,90$) бала, а за шкалою фізичного здоров'я – ($32,77 \pm 2,31$) і ($32,84 \pm 3,03$) бала у 1-й і 2-й групах відповідно. Після лікування – ($39,64 \pm 1,83$) і ($40,44 \pm 1,76$) за шкалою психологічного здоров'я і ($41,24 \pm 2,02$) і ($41,77 \pm 1,88$) бала – фізичного. Вірогідної різниці за якістю життя між групами на усіх етапах спостереження за жодною шкалою не виявлено. Таким чином, за ефективністю при лікуванні та профілактиці стероїдної гастропатії фамотидин вірогідно не відрізнявся від омепразолу. Його можна рекомендувати для тривалої терапії з метою профілактики стероїдної гастропатії.

Ye.V. Sklyannaya

Comparative efficacy of the use of famotidine and omeprazole for the prevention and treatment of steroid gastropathy in patients suffering from the multiple myeloma

The article presents comparative results of the use of omeprazole (the 1st group) and famotidine (2nd group) in 60 patients suffering from gastropathy against the background of the treatment with glucocorticosteroid hormones (prednisolone) included in the chemotherapy scheme of the multiple myeloma. The assessment was held for the therapy duration until gastropathy symptoms removal, number of days without clinical manifestations of gastric disorders during 3 months of observations, and quality of life of patients at baseline and after 3 months of observations. The mean duration of therapy until symptoms removal was (3.1 ± 1.8) days in the 1st group, (2.7 ± 1.1) days in the 2nd group ($p > 0.05$), the number of days without clinical manifestations of the gastric disorders upon condition of prednisolone intake – 108.3 ± 7.2 and 97.4 ± 11.1 respectively ($p > 0.05$). At baseline the summary score of mental health scale was (31.93 ± 3.42) and (32.08 ± 2.90), summary score of physical health – (32.77 ± 2.31) and (32.84 ± 3.03) in the 1st and 2nd groups respectively. After the treatment these scores accounted (39.64 ± 1.83) and (40.44 ± 1.76) upon mental health scale (41.24 ± 2.02) and (41.77 ± 1.88) upon physical health scale. There was no significant difference of quality of life between the groups on all stages of observations. Thus efficacy of the steroid gastropathy treatment and prevention with famotidine did not differ significantly from that of omeprazole. It can be recommended for the long-term therapy aimed on the prevention of steroid gastropathy.

Контактна інформація

Склянна Олена Валерійвна, к. мед. н., доцент
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 385-05-17

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2009 р.