

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БЛОКАТОРІВ H_2 -РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ В УМОВАХ ВТОРИННОЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Вибір сучасних фармакопрепаратів та контроль ефективності лікування амбулаторних хворих на кислотозалежні захворювання органів травлення на основі комп'ютерної езофагогастро-дуоденальної рН-метрії», № державної реєстрації 0109U003335.

Вступ. Значний ріст захворюваності на хронічний панкреатит (ХП), часті рецидиви, тимчасова непрацездатність та інвалідизація хворих визначають соціально-економічну значимість цієї хвороби. Встановлено механізм формування вторинної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) в зв'язку з підвищенням шлункової секреції [2, 6]. На сьогодні продовжує залишатися дискусійним питання «нічного прориву» кислотності та нічних коливань при застосуванні ІПП [1]. На порядку денному – медикаментозне зниження кислотності з позицій доказової медицини [4]. Нині блокатори гістамінових рецепторів та інгібітори протонної помпи (ІПП) є розповсюдженими лікарськими препаратами, що застосовуються при лікуванні кислотозалежних захворювань, у т. ч. у дітей [3, 5]. Проте препарати, що діють на шлункову кислотність – ІПП та H_2 -блокатори гістаміну, нерідко призначаються без попереднього вимірювання кислотності. Якщо питання дозування цих препаратів при терапії пептичної виразки вирішене, то при ХП залишається відкритим.

Мета дослідження – визначити клінічну ефективність блокатора гістамінових рецепторів 2-го типу в якості антисекреторної терапії хворих на хронічний панкреатит.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджували 71 хворого, які після обстеження та встановлення діагнозу ХП знаходились на амбулаторному лікуванні, яке, окрім дієти типу 5-П (за Певзнером), включало обов'язкове застосування міотропних спазмолітиків (но-шпа, дуспалін), анальгетиків (баралгін, парацетамол), ферментних препаратів (креон) та диференційоване призначення кислотознижуючих препаратів. Всіх обстежених цієї групи було розподілено на 2 групи, репрезентативних за чисельністю, віком і статтю.

Пацієнти першої групи (31 особа), хворі на ХП отримували лише обов'язкове лікування. Пацієнти другої групи – 40 хворих на ХП, які окрім обов'язкового лікування отримували фамотидин.

Фамотидин призначався per os по 20 мг 2 рази на день протягом 3–4 тижнів.

Серед обстежених на обох етапах переважали хворі віком від 36 до 60 років. Тривалість захворювання в обстежених пацієнтів з ХП коливалася в межах від 6 місяців до 26 років. Найбільше хворих нашої вибірки хворіли від двох до 10 років (58,5%). Серед обстежених хворих групи з різною тривалістю захворювання майже не відрізнялися, що пов'язано з особливостями вибірки. У всіх обстежених хворих виконувався збір анамнезу, оцінка клінічної симптоматики, клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити та лейкоцитарна формула), біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін, АЛТ, АСТ), рівень альфа-амілази крові, загальний аналіз сечі, діастаза сечі, копрограма. Всім досліджуваним хворим виконувалась езофагогастро-дуоденоскопія, тести на *H. pylori*: швидкий уреазний тест з гастро-біоптатом, Immunocomb 2, дихальний C^{13} -уреазний тест, УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, при наявності клінічних ознак зовнішньосекреторної недостатності виконувався C^{13} -амілазний дихальний тест. Всім хворим проводили комп'ютерну експрес-гастро-рН-метрію, вивчали динаміку внутрішньошлункової ацидності шляхом добового та багатогодинного моніторингу внутрішньошлункового рН у хворих, які не отримували кислотознижуючих препаратів та під впливом різних груп препаратів, які вивчалися. Статистичними методами проведена обробка цифрових матеріалів, отриманих в процесі дослідження (визначення середніх величин, їх похибок, коефіцієнтів багатофакторного кореляційного аналізу).

Результати досліджень та їх обговорення. Позитивна динаміка під впливом фамотидину виявлялася в зменшенні больового синдрому, усуненні нападоподібних болів, диспептичних проявів, зменшенні загальної слабкості, нормалізації випорожнень. Оцінюючи результати проведених фармакологічних проб ми констатували наявність у всіх відібраних 40 хворих задовільної чутливості до фамотидину в різних дозах. Так, при прийомі 20 мг фамотидину вранці у хворих на ХП латентний період тривав $92,4 \pm 3,08$ хв., період кінетики рН – $45,4 \pm 3,16$ хв (**рис.**). При використанні для фармакологічної проби 40 мг фамотидину латентний період тривав $43,5 \pm 7,2$ хв., період кінетики рН – $36,4 \pm 6,42$ хв. Отримані під час дослідження дані свідчать, що на 4 добу лікування фамотидином (по 20 мг 2 рази на добу) у хворих на ХП відбулося зниження

внутрішньошлункової кислотності при коливанні добових значень рН від $4,33 \pm 0,94$ до $7,81 \pm 0,61$; медіана внутрішньошлункового рН склала $5,62 \pm 1,16$ (табл. 1). При порівнянні добових значень внутрішньошлункового рН хворих на ХП встановлено, що показник мінімального рН, максимального рН та медіана внутрішньошлункового рН на 4 добу лікування фамотидином були достовірно вищими ($P < 0,05$) за аналогічні показники добових значень внутрішньошлункового рН хворих на ХП до лікування.

Таким чином, швидкий розвиток кислотоінгібіції за допомогою фамотидину обумовлює швидку позитивну динаміку клінічних симптомів (значне зменшення болю, диспептичних проявів) протягом перших днів лікування, більш виражене при прийомі 40 мг препарату на добу.

За даними добового гастро-рН-моніторингу лікування фамотидином в складі комплексної терапії у хворих на ХП значно впливало на тривалість періоду перебування інтрагастрального рН в першому та нульовому ФІ рН протягом доби. Так, тривалість цього періоду лише

за першу добу збільшилась у хворих зі шлунковою гіперакцидністю вираженою та помірною на 20 %, у хворих зі шлунковою нормаацидністю на 10,42 %, а у хворих зі шлунковою гіпоацидністю помірною тільки на 0,83 %. Разом з тим, найбільший період залуженості спостерігався у хворих зі шлунковою гіпоацидністю помірною (табл. 2). За результатами контрольної комп'ютерної рН-метрії на 4 добу від початку

рН-ГРАМА
Інтервал 10:28 - (2)10:10, кількість реєстрацій 10673

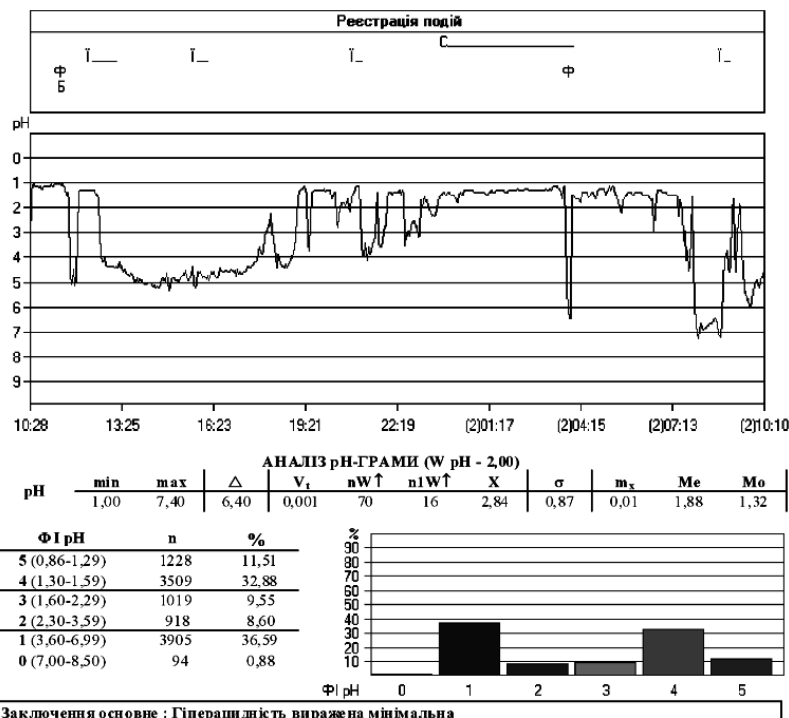


Рис. рН-грама хворої К. на перший день комплексного лікування ХП при застосуванні фамотидину в дозі 20мг 2 рази на добу.

лікування з включенням в комплекс 40 мг фамотидину на добу через 12 годин від моменту прийому препарату у переважної більшості хворих (90,34 %) була виявлена гіпоацидність виражена чи помірна.

Оцінюючи інтенсивність болю за міжнародною бальною шкалою відмітили, що у хворих на ХП з вираженою та помірною гіперакцидністю шлунка при застосуванні фамотидину 20 мг 2 рази на добу біль

Таблиця 1

Добові значення внутрішньошлункового рН хворих на ХП при лікуванні фамотидином

Група хворих	Характеристика добового рН моніторингу					
	рН min	рН max	Δ	Me	25-й процентиль	75-й процентиль
Без препарату	1,72±0,73	6,34±0,52	5,53±0,71	3,86	3,64	4,62
Фамотидин 20 мг 2 рази на добу	4,33±0,94*	7,81±0,61*	5,62±1,16	6,82*	5,34	7,48

Примітка: * – $P < 0,05$ – (при порівнянні з показниками до лікування).

Таблиця 2

Тривалість періоду перебування інтрагастрального рН в першому та нульовому ФІ рН протягом доби у хворих на ХП, що лікувалися фамотидином (20 мг 2 рази на добу)

Група хворих	До лікування		Перша доба		Четверта доба	
	год.	%	год.	%	год.	%
Гіперакцидність виражена та помірна	1,3±0,53	5,42±1,09	6,1±0,41	25,42±1,11	7,2±1,62	30,00±1,31
Нормаацидність	3,8±0,32	15,83±1,12	6,3±0,41	26,25±1,12	6,8±1,31	28,33±1,21
Гіпоацидність помірна	6,3±0,31	26,25±1,02	6,5±0,33	27,08±1,09	8,5±1,52	35,45±1,37

Примітка: – $P < 0,05$ – (при порівнянні з показниками до лікування). Пацієнтам з вираженою гіпоацидністю кислотознижуючі препарати не призначались.

Таблиця 3

Інтенсивність больового синдрому у хворих на ХП за міжнародною бальною шкалою при лікуванні фамотидином (бали)

	До лікування	Лікування фамотидином (20 мг 2 рази на добу)			
		2 доба	4 доба	7 доба	14 доба
Виражена та помірна гіперацидність шлунка	8,21 ± 0,35	6,81 ± 0,31	5,41 ± 0,27	3,41 ± 0,53	2,32 ± 0,47
Нормоацидність шлунка	5,40 ± 0,31	3,63 ± 0,22	3,52 ± 0,13	3,11 ± 0,52	2,51 ± 0,45
Помірна гіпоацидність шлунка	5,63 ± 0,26	3,61 ± 0,38	3,59 ± 0,32	3,02 ± 0,52	2,43 ± 0,41

Примітка: $P < 0,05$ – (при порівнянні з показниками до лікування).

зменшувався в 1,2 рази на другу добу лікування, в 1,52 рази – на 4 добу, в 2,42 рази – на сьому добу, в 3,57 рази – на чотирнадцяту добу (**табл. 3**).

У групі хворих на ХП з нормоацидністю шлунка на другу добу лікування фамотидином біль знижувався в 1,49 рази, на четверту – 1,53 рази, на сьому – в 1,74 рази, на чотирнадцяту – в 2,16 рази. У групі хворих з помірною гіпоацидністю шлунка на другу добу лікування біль знижувався в 1,56 рази, на четверту – 1,57 рази, на сьому – в 1,86 рази, на чотирнадцяту – в 2,32 рази. Найбільш інтенсивне зниження болю відбувається у групі хворих на ХП з вираженою та помірною гіперацидністю шлунка.

У всіх хворих з диспептичним синдромом відмічений позитивний ефект лікування. При порівнянні результатів лікування групи хворих на ХП, яким проводили базове лікування (I група – 31 хворий), з результатами лікування пацієнтів другої групи (40 хворих), які окрім обов'язкового (базового) лікування отримували фамотидин, встановили, що швидкість зникнення всіх диспептичних симптомів була більшою в другій групі хворих. На кінець першого та другого тижня лікування у хворих, що отримували фамотидин, достовірно більша кількість зниклих диспептичних симптомів разом і по кожному симптому окремо. На кінець третього тижня лікування в обох групах ще залишалися

диспептичні симптоми: в першій групі – печія, метеоризм, утрата апетиту, діарея, стеаторея, креаторея, поліфекалія; в другій групі – метеоризм, діарея, стеаторея, поліфекалія.

Аналіз диспептичних симптомів, що залишилися після третього тижня лікування в обох групах, показав, що вони були притаманні хворим з вираженою та помірною гіперацидністю шлунка. Унаслідок проведеної терапії в 80 % хворих відмічена нормалізація зовнішньосекреторної функції ПЗ; внутрішньошлункова гіперацидність збереглася лише в 4 хворих. При застосуванні кислотознижуючих препаратів зменшення інтенсивності больового синдрому в перші дві доби відбувається більш ефективно ($P < 0,05$) під дією блокатора H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління фамотидину.

Висновки. Швидкий розвиток кислотоінгібіції за допомогою фамотидину обумовлює швидку позитивну динаміку клінічних симптомів хронічного панкреатиту (значне зменшення болю, диспептичних проявів) протягом перших днів лікування, більш виражене при прийомі 40 мг препарату на добу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективно дослідити одночасне застосування при ХП блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління та ІПП.

Література

1. Бабак О. Я. Сравнительная оценка клинической эффективности рабепразола и других ингибиторов протонной помпы по результатам мета-анализа / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3 (35). – С. 32-37.
2. Губергриц Н. Б. Опыт патогенетически обоснованной терапии больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и ожирением / Н. Б. Губергриц, М. А. Крюк // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1 (39). – С. 45-54.
3. Крючко Т. О. Оцінка ефективності антисекреторної терапії у дітей з функціональною диспепсією / Т. О. Крючко, І. М. Несіна, М. О. Румянцева // Пеританология и педиатрия. – 2012. – № 2 (50) – С. 36-38.
4. Передерий В. Г. Кислотосупрессивная терапия с позиций доказательной медицины и клинической практики / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1 (39). – С. 71-75.
5. Чернобровий В. М. Сучасний підхід до антирефлюксної фармакотерапії гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби / В. М. Чернобровий, С. В. Заїка, Л. О. Нікітіна // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46) – С. 59-65.
6. Fieker A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future / A. Fieker, J. Philpott, M. Armand // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2011. – № 4. – P. 55–73.

УДК 616. 37-002-071-08:616. 33:616-08-039. 57

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БЛОКАТОРІВ H_2 -РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ В УМОВАХ ВТОРИННОЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Феджага І. В.

Резюме. Позитивна динаміка під впливом фамотидину виявлялася в зменшенні больового синдрому, усуненні нападоподібних болів, диспептичних проявів, зменшенні загальної слабкості, нормалізації випорожнень. Показники ефективної дії блокатора H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління фамотидину в складі комплексної терапії у хворих на ХП у стадії загострення показали, що мінімальний рН, максимальний

pH та медіана внутрішньошлункового pH на 4 добу лікування фамотидином були достовірно вищими ($P < 0,05$) за аналогічні показники добових значень внутрішньошлункового pH хворих на хронічний панкреатит до лікування. У всіх хворих з диспептичним синдромом відмічений позитивний ефект лікування.

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, внутрішньошлункова pH-метрія, блокатори H_2 -рецепторів гістаміну.

УДК 616. 37-002-071-08:616. 33:616-08-039. 57

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ В УСЛОВИЯХ ВТОРИЧНОЙ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Феджага И. В.

Резюме. Положительная динамика под влиянием фамотидина проявлялась в уменьшении болевого синдрома, устранении приступообразных болей, диспептических проявлений, уменьшении общей слабости, нормализации стула. Показатели эффективного действия блокатора H_2 -рецепторов третьего поколения фамотидина в составе комплексной терапии у больных ХП в стадии обострения показали, что минимальный pH, максимальный pH и медиана внутрижелудочного pH 4 сутки лечения фамотидином были достоверно выше ($P < 0,05$) за аналогичные показатели суточных значений внутрижелудочного pH больных хроническим панкреатитом до лечения. У всех больных с диспептическим синдромом отмечен положительный эффект лечения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, внутрижелудочная pH-метрия, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

UDC 616. 37-002-071-08:616. 33:616-08-039. 57

Clinical Efficiency of Blockers of H_2 -Receptors of the Histamine at Chronic Pancreatitis in the Conditions of Secondary Antisecretory Insufficiency Of the Pancreas

Fedzgaga I. V.

Summary. The aim of the study – to determine the clinical efficacy of histamine receptor type 2 blockers as antisecretory therapy in patients with chronic pancreatitis.

We studied 71 patients who, after examination and establishment of the diagnosis of chronic pancreatitis were in outpatient treatment, which, besides diet type 5-P (by Pevzner) included application of myotropic antispasmodics (no-spa, duspatalin), analgesics (baralgin, paracetamol), enzymes (Creon) and differentiated administration of antisecretory drugs. All the patients in this group were divided into 2 groups, representative in size, age and sex.

Patients of the first group (31 persons), patients with chronic pancreatitis received only obligatory treatment. The patients of the second group – 40 patients with chronic pancreatitis obligatory treatment and famotidine. Famotidine was administered per os 20 mg 2 times daily for 3-4 weeks.

Data obtained from the survey show that 4 days of famotidine treatment (20 mg 2 times a day) in patients with chronic pancreatitis leads to decrease of intragastric acidity diurnal fluctuation in pH values amounts from $4,33 \pm 0,94$ to $7,81 \pm 0,61$, median intragastric pH was $5,62 \pm 1,16$.

Comparison of daily values of intragastric pH in patients with chronic pancreatitis found that the rate of minimum pH, maximum pH and median intragastric pH on the fourth day of famotidine treatment was significantly higher ($P < 0,05$) than similar indices of daily values of intragastric pH in patients with chronic pancreatitis before treatment.

Estimation of pain intensity by the international scale indicated that in patients with chronic pancreatitis with severe and moderate stomach acidity when using famotidine 20 mg 2 times a day, the pain decreased in 1. 2 times on the second day of treatment, 1. 52 times – the fourth day, 2. 42 times – on the seventh day, 3. 57 times – on the fourteenth day.

All patients with dyspeptic syndrome marked positive effect of treatment. Comparison of the outcomes of treatment of patients with chronic pancreatitis who underwent basic treatment (group I – 31 patients), with the results of treatment of patients of the second group (40 patients), who except that the mandatory (basic) treatment received famotidine, found that the rate of disappearance all dyspeptic symptoms was higher in the second group of patients. Significantly more dyspeptic symptoms disappeared together and for each symptom separately at the end of the first and second week of treatment in patients treated with famotidine.

At the end of the third week of treatment dyspeptic symptoms were still present in both groups in the first group – heartburn, flatulence, loss of appetite, diarrhea, steatorrhea, creatorrhea, polyexcrements, in the second group – bloating, diarrhea, steatorrhea, polyexcrements.

Conclusions. Thus, the rapid development of acidity inhibition by famotidine causes rapid positive dynamics of clinical symptoms of chronic pancreatitis (significant decrease of pain, dyspeptic symptoms) during the first days of treatment, more pronounced when taking 40 mg a day.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, intragastric pH-metry, gastric acidity blockers.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 15.08.2013 р.