

Досвід лікування кислотозалежних захворювань у дітей

Ю.В. МАРУШКО, Д.В. СМІРНОВ

/Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ/

Резюме

Опыт лечения кислотно-зависимых заболеваний у детей

Ю.В. Марушко, Д.В. Смирнов

Статья посвящена применению в педиатрической практике антисекреторных препаратов – блокаторов рецепторов гистамина 2-го типа – для лечения различных кислотозависимых заболеваний. Показана высокая эффективность и безопасность H₂-блокатора 3-го поколения фамотидина (Квамател, Гедеон Рихтер) при использовании у детей разного возраста.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, лечение, H₂-гистаминоблокаторы, фамотидин

Summary

Acid-dependent diseases in children: the experience of treatment

Yu.V. Marushko, D.V. Smirnov

The article covers the issue of pediatric application of antisecretory agents (histamine H₂ receptor antagonists) for treatment of different acid-dependent diseases. The study results demonstrate high efficacy and safety of famotidine, which is histamine H₂ receptor of 3rd generation (Quamotel, Gedeon Richter) for treatment of acid-dependent diseases in children.

Key words: acid-dependent diseases, treatment, histamine H₂ receptor antagonists, famotidine

Захворювання, у виникненні яких провідну роль відіграють патологічні ефекти соляної кислоти шлункового соку, належать до кислотозалежних. Серед них найбільш актуальними в повсякденній клінічній практиці є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони (ГДЗ), функціональна диспепсія. Клінічні форми останньої за Римськими критеріями III зводяться до двох основних її варіантів чи їх поєднання: постпрандіальний дистрес-синдром (раннє насичення і відчуття переповнювання після їжі) і синдром епігастрального болю [3, 5, 7, 13].

Успішність лікування кислотозалежних хвороб безпосередньо залежить від ефективності кислотосупресивної терапії. Остання на сьогодні проводиться двома класами антисекреторних препаратів – блокаторами рецепторів гістаміну 2-го типу (H₂-блокаторами) та інгібіторами протонної помпи [9, 11, 16, 18].

Нині блокатори гістамінових рецепторів є розповсюдженими лікарськими препаратами, які застосовуються при лікуванні кислотозалежних захворювань, в т. ч. у дітей [2, 5, 20–22].

При лікуванні кислотозалежних захворювань у дітей слід враховувати, що фізіологічний рівень солянокислої секреції у них нижчий, ніж у дорослих. Для її контролю часто достатньо H₂-блокаторів. Крім того, ці препарати не підвищують рівень мікробної контамінації шлунка, ризик розвитку гострих гастроентеритів, пневмонії і клостридіальної інфекції [5].

Оскільки підвищення рН в шлунку порушує життєдіяльність пілоричного хелікобактера, блокатори H₂-рецепторів застосовуються в комбінації з антихелікобактерними засобами, що підвищує ефективність терапії. Після успішної ерадикації антисекреторну терапію слід продовжити, зважаючи на можливе повернення клініки [12].

Обережне використання в педіатричній практиці блокаторів H₂-рецепторів пов'язано не лише з обмеженим досвідом, а й з настороженістю педіатрів щодо розвитку у дітей побічних реакцій при їх застосуванні. Так, блокатори H₂-гістамінових рецепторів першого покоління іноді викликають синдром відміни, тому в дитячій практиці їх використовують обмежено [3].

На сьогодні синтезовано п'ять поколінь блокаторів H₂-гістамінових рецепторів (таблиця), що відрізняються одне від одного низкою фармакодинамічних параметрів через відмінності в хімічній структурі молекули. Останні покоління препаратів – нізатидин і роксатидин, за фармакодинамічними властивостями аналогічні фамотидину.

Антисекреторний ефект фамотидину зумовлений безпосередньою блокадою гістамінозалежних і опосередковано – гастринозалежних шляхів стимуляції солянокислої секреції. До теперішнього часу фармакокінетика і фармакодинаміка фамотидину у дітей вивчена достатньо детально. Середня біоактивність фамотидину – 50,6%. Препарат ефективно підвищує рН у шлунку протягом доби.

Фамотидин (Квамател, «Гедеон Ріхтер») перевершує за своєю активністю циметидин, ранітидин, роксатидин [3]. Ефект циметидину, ранітидину і фамотидину настає приблизно в однакові терміни після прийому, проте тривалість дії останнього значно більша – вдвічі порівняно з циметидином (див. табл.). Квамател характеризується високою селективністю до гістамінових рецепторів, значним пригніченням секреції соляної кислоти. Разом зі значною тривалістю дії (до 12 годин) має здатність пригнічувати синтез пепсину, підсилювати швидкість кровотоку в слизовій оболонці шлунка, індукувати слизоутворення, не взаємодіє з системою цитохрому P450, не підвищує рівень пролактину, не викликає гінекомастію.

На думку деяких авторів [4, 8, 18, 19], висока ефективність у поєднанні з низької частотою побічних дій дозволяє вважати фамотидин (Квамател, «Гедеон Ріхтер») препаратом вибору при кислотозалежних захворюваннях. Дослідники вважають, що надалі необхідна розробка схем застосування міні-доз фамотидину при різних захворюваннях, які супроводжуються гіперацидним станом. Враховуючи, що фармакодинаміка фамотидину у дітей після першого року життя не відрізняється від такої у дорослих, необхідні клінічні дослідження щодо можливості застосування препарату у дітей до дванадцятирічного віку.

При порівняльному вивченні дії Квамателу та інгібіторів протонної помпи в перші дні лікування ефективність фамотидину виявилася достовірно вищою. Можливе (і останнім часом широко використовується) спільне застосування блокаторів рецепторів гістаміну та інгібіторів іонної помпи задля цілодобової підтримки рН у шлунку не нижче 4, оскільки ця комбінація чинить більш виражену антисекреторну дію за рахунок різних точок прикладання препаратів. Квамател при цьому доцільно застосовувати вечірньої пори, краще – о 18 годині, оскільки він краще, ніж омепразол, контролює нічну секрецію. Малі дози препарату (зменшені вдвічі) справляють імуномодулюючий ефект, стимулюють синтез плазмодигами слизової оболонки гастродуоденальної зони секреторного IGA [5, 22]

В Україні та за кордоном накопичено достатній досвід застосування фамотидину у дітей [1, 3, 19–22]. Наявні в літературі дані свідчать про гарну переносимість і безпечність препарату в педіатричній практиці [7].

В нашій країні препарат рекомендують після 12-річного віку. Проте дані літератури вказують на безпечність застосування препарату у дітей різного віку.

Вивчення фармакокінетики фамотидину у дітей до року в мультицентровому рандомізованому дослідженні продемонструвало високу його безпечність і переносимість у цієї категорії пацієнтів [22]. Автори вказують, що хоча фармакокінетика фамотидину подібна у дорослих і дітей старше року, проте вона відрізняється у новонароджених унаслідок незрілості функції нирок. Даних про фармакокінетику у немовлят віком від одного місяця до року бракує. Саме дослідженню особливостей фармакокінетики у немовлят віком від одного місяця до року було присвячено нашу роботу.

Авторами обстежено 36 немовлят (20 дівчинок і 16 хлопчиків), яким призначався фамотидин внутрішньовенно або всередину в дозі 0,5 мг/кг. У немовлят молодше 3-х місяців плазмова і ниркова екскреція фамотидину були зменшеними порівняно з 3-місячними. Фармакокінетичні параметри для старших немовлят (тобто віком більше трьох місяців) були подібні до тих, що відомі для дітей і дорослих. Короткий курс терапії фамотидином добре переносився дітьми до одного року.

Привертають увагу дослідження, присвячені вивченню дії Квамателу у дітей з виразковою хворобою і гастродуоденітом [8]. В одному з них брали участь 33 дитини у віці від 7 до 16 років. У 15 з них при ендоскопічному дослідженні діагностовано виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, у решти – хронічний активний гастродуоденіт. Як антисекреторний компонент у схемі ерадика-

Таблиця. Порівняльна характеристика H₂-гістаміноблокаторів [8]

Показник	Препарат				
	циметидин 1-го покоління	ранітидин 2-го покоління	фамотидин 3-го покоління	нізатидин 4-го покоління	роксатидин 5-го покоління
Еквівалентні дози (мг)	800	300	40	300	150
Ступінь пригнічення продукції НСІ за 24 години (%)	40–60	70	90	70–80	60–70
Тривалість пригнічення нічної базальної секреції (год.)	2–5	8–10	10–12	10–12	12–16
Вплив на рівень гастрину в сироватці крові	підвищує	підвищує	не змінює	не змінює	не змінює
Частота побічних ефектів (%)	3,2	2,7	1,3	рідко	рідко

ційної терапії застосовували Квамател у дозі 2 мг/кг/доб. у два прийоми (не більше 40 мг 2 рази) – о 8-й і 20-й годині. Тривалість курсу становила 7 днів. До групи порівняння ввійшли 130 дітей того самого віку з хелікобактерасоційованими захворюваннями, що одержували інші ерадикаційні схеми.

У результаті досліджень автори дійшли висновку, що найбільш ефективною виявилася схема на основі Квамателу (у 82 % дітей). Дослідники стверджують, що з усієї групи H₂-гістаміноблокаторів Квамател може бути використаний в ерадикаційних схемах. Аналіз динаміки клінічних симптомів і побічних реакцій при використанні Квамателу показав, що больовий синдром, як правило, зникає уже за 2–3 дні, препарат добре переносився, а побічні реакції, зазвичай, пов'язані з іншими компонентами схеми і зустрічаються з тією самою частотою, що й в інших комбінаціях.

Використанню Квамателу у дітей з функціональними захворюваннями гастродуоденальної зони присвячено також дослідження [19]. Обстежено 27 дітей від 5 до 17 років, 17 хлопчиків і 10 дівчаток. Середній вік дітей становив 11,4±2,7 років, середня тривалість захворювання – 1,7±0,8 років. Комплекси терапії різнилися залежно від виявленої патології. Всі діти на фоні дієти №5 одержували Квамател з розрахунку 0,8–1 мг/кг/доб. у 2 прийоми, частіше в пігулках. За наявності вираженого больового синдрому до його купірування ранкову дозу препарату вводили у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій. За наявності хелікобактерної інфекції проводили стандартні схеми семиденної потрійної антихелікобактерної терапії на основі Квамателу. Прийом препарату діти продовжували і після виписки зі стаціонару в половинній дозі протягом 2–3 тижнів з поступовою відміною.

Автори відмічають, що призначення Квамателу, особливо у вигляді внутрішньовенних інфузій, від першої доби перебування хворої дитини в стаціонарі призводило до швидкого (протягом 2–3 днів) зникнення або значного зменшення больового синдрому.

Важливим аспектом ефективності препарату була тривалість збереження ремісії захворювання. Впродовж 6 місяців спостереження лише у двох з 27 дітей виявлено загострення захворювання після літнього відпочинку на морі. Досягнення ремісії під час спостереження, таким чином, досягло 92,6 % випадків. Було відмічено гарну переносимість препарату і відсутність побічних ефектів.

У роботі [4] досліджено ефективність препарату Квамател у дітей з кислотозалежними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у фазі загострення.

В основу роботи було покладено результати обстеження і лікування 28 дітей старшого віку, які перебували в клініці дитячої хірургії з приводу загострень гастроентерологічної патології. Середній вік пацієнтів становив 11,5 року. Всі діти потрапили до хірургічного відділення в ургентному порядку із симптомами абдомінального болю (28 дітей) і шлунково-кишкової кровотечі (8 пацієнтів). У трьох дітей з ознаками шлунково-кишкової кровотечі кровотеча була рецидивною.

Дітям з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки без ознак кровотечі Квамател призначали орально по 40 мг (по 20 мг 2 рази на добу або по 40 мг на ніч) протягом 4–8 тиж., потім – по 20 мг на ніч протягом 6 міс. Доза Квамателу 20 мг/доб. була підтримуючою. При гастроезофагеальному рефлюксі Квамател призначали по 20 мг 1–2 рази на добу протягом 8–12 тиж. до нормалізації ендоскопічної картини з подальшим призначенням підтримуючої дози препарату з метою усунення симптомів гіперацидності.

При шлунково-кишковій кровотечі Квамател призначали внутрішньовенно крапельно з розрахунку 0,5–0,8 мг/кг/доб. протягом трьох діб з подальшим переходом на пероральний прийом. Для профілактики рецидивів кровотечі Квамател призначали по 20 мг на ніч курсом 3–4 міс. із переходом на антациди.

Квамател застосовували також для лікування травматичного панкреатиту. Призначали в середніх терапевтичних дозах спочатку парентерально 2 рази на добу в середньому протягом трьох діб (до нормалізації показників амілази крові) з переходом на пероральне застосування (по 20 мг вранці і ввечері).

У процесі лікування біль у надчеревній ділянці і нудота зникли на 2–3-ту добу у 18 дітей (54,5 %), у решти за цей період інтенсивність абдомінального болю значно зменшилася. Апетит та сон нормалізувалися у всіх пацієнтів. Контрольна рН-метрія засвідчила нормо- та помірну кислотність шлунка. Під час ендоскопії виявлено значне зменшення запальних змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки вже на 3-тю добу лікування, а ерозивні і виразкові дефекти слизової оболонки верхніх відділів ШКТ у більшості дітей загоїлися на 5–6-ту добу лікування. Вміст амілази в крові пацієнтів з травматичним панкреатитом нормалізувався на 3-тю добу лікування Квамателом. У групі порівняння згадані клінічні зміни наставали значно пізніше, після тижневого лікування, в середньому – на 7–8-му добу. Зважаючи на це, рівень клінічної ефективності препарату оцінено як достатній.

Квамател добре переносився хворими. Побічні ефекти під час його прийому виникали дуже рідко і обмежувалися переважно диспепсичними розладами. На підставі даних ендоскопічного дослідження встановлено здатність Квамателу до стимулювання регенеративних процесів у шлунку і дванадцятипалій кишці, підвищення захисних властивостей слизової оболонки ШКТ через посилення в ній кровотоку, що сприяло швидкому загоюванню дефекту слизової оболонки (на 1-му тижні лікування).

Таким чином, було показано, що Квамател позитивно впливає як на суб'єктивні, так і на об'єктивні ознаки патології. При гострих станах препарат має виражені знеболювальний, спазмолітичний і кровоспинний ефекти.

А. Nagita і колегами [20] вивчено показники фармакокінетики і фармакодинаміки фамотидину у 14 хлопчиків, у 6 з яких діагностовано виразку шлунка і у 8 – дуоденальні виразки (фамотидин призначали в дозі 1 мг/кг/доб. внутрішньовенно або всередину в дозі 0,5 мг/кг двічі на день (максимум 40 мг/доб.). Виразки у всіх дітей загоїлися в межах 8 тижнів. Не було відмічено жодних побічних ефектів. Автори вважають ефективним лікуванням дітей з гастро-дуоденальними виразками при призначенні фамотидину в дозі 0,5 мг/кг двічі на день протягом 8 тижнів.

Таким чином, терапія кислотозалежних захворювань становить значну проблему в педіатрії, враховуючи вікові обмеження для низки препаратів. Висока ефективність та безпечність, достатня тривалість дії при мінімумі побічних реакцій роблять фамотидин (Квамател) важливим препаратом при призначенні антисекреторної терапії у дітей з різною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Необхідне подальше накопичення клінічного матеріалу щодо застосування Квамателу в педіатричній практиці.

Література

1. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова. – Харьков: ИНЖЭК, 2005. – 252 с.
2. Белоусова Е.А. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии / Е.А. Белоусова // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – №3. – С. 14–17.
3. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского века / Ю.В. Белоусов. – К., 2007. – 400 с.
4. Горбатюк О.М., Смирнов Д.В. Перспективы застосування «Квамателу» в дитячій хірургічній практиці / О.М. Горбатюк, Д.В. Смирнов // Сучасна гастроентерол. – 2007. – №3. – С. 60–62.
5. Дорощев А.Э., Афанасьев М.В. Применение фамотидина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с функциональной диспепсией / А.Э. Дорощев, М.В. Афанасьев // Здоровье Украины. – 2008. – №6/1. – С. 33.
6. Запруднов А.М. Лекарственные средства в детской гастроэнтерологии / А.М. Запруднов. – М., 1996. – 123 с.
7. Звягин А.А., Щербаков П.Л., Почивалов А.В. Эффективность однедельной монотерапии антисекреторными препаратами функциональной диспепсии у детей / А.А. Звягин, П.Л. Щербаков, А.В. Почивалов // Педиатрия. – 2006. – №1. – С. 83–86.
8. Корниенко Е.А., Фади́на С.А. Применение H₂-гистаминового блокатора квамател в педиатрической практике / Е.А. Корниенко, С.А. Фади́на // Фармако-тер. – 2002. – №3. – С. 15–20.
9. Опыт применения антисекреторных препаратов при кислотозависимых заболеваниях у детей / М.Ф. Денисова, С.М. Донде, В.С. Березенко, Т.Н. Реминная // Сучасна гастроентерол. – 2006. – №2. – С. 62–64.
10. Оценка влияния квамателла на секреторную функцию желудка у подростков / Ю.В. Черненко, В.А. Арленинова, З.В. Сердюкова и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. XIII, №5 (Прил. №21).
11. Пайков В.Л. Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии / В.Л. Пайков. – СПб.: Лань, 1998. – 190 с.
12. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н. Современные подходы к лечению больных функциональной диспепсией с точки зрения доказательной медицины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерол. – 2006. – №1. – С. 4–7.
13. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей / С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 160 с.
14. Синдромная диагностика в гастроэнтерологии / А.Э. Дорощев, В.М. Березов, Н.Н. Руденко, О.В. Томаш. – Донецк, 2008.
15. Ситникова Е.П. Состояние нейроморальной регуляции у детей с эрозивными и язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.П. Ситникова // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №20. – С. 1–2.
16. Томаш О.В., Руденко Н.Н., Сибилев А.В. Приоритеты антисекреторной терапии: насколько они однозначны? / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев // Сучасна гастроентерол. – 2008. – №2. – С. 73–78.
17. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – №3. – С. 19–23.
18. Эффективность терапии язвенной болезни фамотидином – блокатором H₂-рецепторов гистамина третьего поколения / О.Я. Бабак, Н.М. Береза, И.И. Дегтярева и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – №4. – С. 54–58.
19. Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Опыт применения квамателла у детей с функциональными заболеваниями гастродуоденальной зоны / Т.В. Ярошевская, О.А. Недава, Н.Б. Сапа // Сучасна гастроентерол. – 2009. – №1. – С. 51–54.
20. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in children with gastroduodenal ulcers / A. Nagita, M. Manago, S. Aoki et al. // Ther. Drug Monit. – 1994. – V. 16, №5. – P. 444–449.
21. Therapeutic effect of the herbal medicine rikunshi-to with famotidine in children with gastroesophageal reflux as measured by electrogastrographic study / M. Yagi, S. Honma, M. Kubota, M. Otaki // Japan. J. Pediatr. Surg. – 2005. – V. 37, №3. – P. 284–290.
22. Wenning L.A., Murphy M.G., James L.P. Pharmacokinetics of famotidine in infants / L.A. Wenning, M.G. Murphy, L.P. James // Clin. Pharmacokin. – 2005. – V. 44, №4. – P. 395–406.