

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ КВАМАТЕЛУ НА ПРОЦЕСИ ШЛУНКОВОГО КИСЛОТУОТВОРЕННЯ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І.Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У 47 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки в період загострення із супутнім хронічним некалькульозним холециститом методами інтрагастральної рН-метрії, ультрасонографії та гастродуоденальної ендоскопії вивчено особливості дії квамателу на моторику жовчного міхура. Встановлено, що ін'єкційна і таблетована форми квамателу володіють м'якою регуляторною дією на порушену моторику жовчного міхура. Інтенсивність та тривалість дії залежать від ступеня шлункового кислотоутворення, вираженості та поширеності запальних і атрофічних процесів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки та жовчному міхурі.

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний некалькульозний холецистит, квамател, лікування.

Вступ. Відомий ефективний селективний антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів тривалої дії фамотидин знайшов широке застосування в клінічній практиці в лікуванні і профілактиці виразкової хвороби шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК) та гіперсекреторних станів іншого генезу [1, 2, 4, 5, 11]. У літературі ґрунтовно висвітлені аспекти впливу препарату на шлункове кислотоутворення [4, 9, 10]. За останні роки в Україні успішно застосовується в клінічній практиці аналог фамотидину – квамател фірми “Гедеон Ріхтер” [2, 4, 7]. У доступних нам джерелах відсутні відомості про особливості впливу квамателу на процеси жовчовиділення [3, 6, 8].

Мета дослідження. Вивчити особливості впливу разової дози квамателу на процеси жовчовиділення та шлункового кислотоутворення, залежно від секреторної відповіді шлунка та моторної реакції жовчного міхура на квамател у пацієнтів з різним ступенем структурно-функціональних змін з боку гастродуоденальної та біліарної систем.¹

Матеріал і методи. Дослідження здійснені в 47 хворих на неускладнену виразкову хворобу ДПК у період загострення. У всіх випадках діагноз був верифікований ендоскопічно. У 31 пацієнта відмічали хронічний перебіг захворювання з тривалістю анамнезу від 2 до 27 років, у 16 хворих виразка була виявлена вперше. Серед обстежених переважали чоловіки (35), вік хворих коливався від 19 до 47 років. Кислотоутворювальну функцію шлунка вивчали за допомогою інтрагастральної топографічної мікрозондової рН-метрії на апараті ЕЛТЕС-904 мікрозондами конструкції В.М.Чернобрового [9].

При цьому в 32 хворих виявлена виражена гіперацидність, у 12 – помірна гіперацидність, у решти пацієнтів показники шлункового кислотоутворення були в межах норми.

Ультразвукове дослідження проводили на апараті Алока-280 (Японія) за стандартних умов: вранці, натще, у горизонтальному положенні. Стан моторики оцінювали за коефіцієнтом скорочення (КС).

Вплив квамателу на шлункове кислотоутворення та жовчовиділення досліджували за допомогою методики одночасного рН-моніторингу та динамічної ехохолецистографії з рєстрасцією змін рН та об'єму жовчного міхура кожні 10 хвилин.

Дослідження з оральним застосуванням таблетованої форми квамателу в дозі 40 мг проведено у 18 хворих, ін'єкційної форми в дозі 20 мг – у 29 пацієнтів. Обстеження проводили до початку курсу лікування за запропонованою нами методикою одночасного рН-моніторингу та ехохолецистографії [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічні ознаки загострення хронічного холециститу мали місце в 17 (36,17%) хворих, у решти (63,83%) пацієнтів лише виявлено ультрасонографічно структурні зміни з боку жовчного міхура. У всіх зазначених випадках спостерігали ущільнення стінки жовчного міхура, її потовщення констатували у 2/3 хворих, осад у порожнині міхура – у 18 пацієнтів. Серед всієї сукупності обстежених хворих у 72,3% випадків об'єм

¹ – Автори висловлюють вдячність фірмі “Гедеон Ріхтер” за сприяння в проведенні досліджень.

жовчного міхура відповідав нормі і лише в 13 (27,7%) пацієнтів відмічені ознаки гіпомоторної дискінезії, що поєднувалася з вираженими ознаками структурного ураження цього органа (потовщення стінки більше 4 мм, застійні явища).

Після внутрішньовенного введення квамателу у 22 хворих констатували холеретичну реакцію різного ступеня вираженості. Об'єм жовчного міхура збільшувався в середньому на $31,8 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Пік реакції припадав на 30–40 хв дослідження, холеретичний ефект утримувався протягом 50 хв з подальшим відновленням попередніх розмірів жовчного міхура. Така відповідь жовчного міхура спостерігалася, в основному, в осіб із вираженою гіперацидністю та нормальними вихідними розмірами жовчного міхура.

У хворих на виразкову хворобу ДПК з гіпотонією жовчного міхура ($n=4$), у яких також мали місце глибокі структурні зміни його стінок (товщина більше 5 мм, значний осад у порожнині), під час дослідження розмір жовчного міхура практично не зазнавав змін. У трьох пацієнтів, у яких об'єм міхура початково перевищував 40 мл (виражена гіпотонія), після внутрішньовенного введення квамателу на 30 хв відмічали нестійке помірне збільшення об'єму жовчного міхура, яке змінювалося його скороченням (холестокінез розцінювали як помірний, коефіцієнт скорочення становив $-24,8 \pm 1,3\%$ ($p > 0,05$)). Холестокінетична реакція утримувалася 20 хв, після чого об'єм жовчного міхура швидко відновлювався, тобто, мало місце двофазна холеретична реакція.

У всіх обстежених під впливом квамателу констатували різке, швидке і тривале пригнічення шлункового кислотоутворення (табл.1). Початок реакції відмічали на 30 хв, максимум гальмування секреції мала місце на 50–60 хв.

Таблиця 1

Вплив внутрішньовенного введення квамателу (20 мг) на динаміку рН тіла шлунка у хворих на виразкову хворобу в період загострення ($M \pm m$)

Функціональний інтервал рН, число хворих (n)	рН до дослідження	Максимальний рН
0,9–1,2; n=15	$1,1 \pm 0,05$	$4,5 \pm 0,12$ $p < 0,001$
1,3–1,5 n=11	$1,4 \pm 0,04$	$5,6 \pm 0,21$ $p < 0,001$
1,6–2,2 n=3	$1,9 \pm 0,05$	$4,4 \pm 0,18$ $p < 0,001$

Після перорального прийому квамателу ($n=18$) у 13 хворих відмічали холеретичний ефект, який був більш виражений, ніж при внутрішньовенному введенні препарату. Об'єм жовчного міхура збільшувався на $40,5 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), але виникав пізніше, з максимумом реакції на 50–60 хв дослідження. У 5 хворих не відмічали змін з боку моторики міхура, що пояснювали вираженими у цих пацієнтів ознаками структурного його ураження і базальною гіпомоторною дискінезією. У більшості досліджуваних пацієнтів вивчення дії одноразової дози квамателу проводилися на фоні клінічних та лабораторно-інструментальних проявів загострення процесу в жовчному міхурі. Інтенсивність холеретичної реакції була більш виражена в пацієнтів з помірними запальними змінами слизової ДПК і зменшувалась у пацієнтів із вираженими ознаками запалення та вогнищевими атрофічними явищами.

Гальмівний вплив на процеси шлункового кислотоутворення за своєю інтенсивністю був аналогічний тому, що мав місце при внутрішньовенному введенні препарату, але наставав пізніше – на 50–60 хв дослідження. Динаміка рН у ділянці тіла шлунка представлена в табл.2.

Результати досліджень дії одноразової дози квамателу показали, що виражений гальмівний вплив квамателу на шлункове кислотоутворення не залежить від способу введення препарату, але проявляється швидше при ін'єкційному застосуванні.

Встановлено, що квамател, незалежно від форми його призначення, має холеретичний ефект і призводить до помірного збільшення об'єму жовчного міхура. Зміни з боку моторики жовчного міхура значною мірою пов'язані зі змінами рН тіла шлунка (час появи реакції). Зазначене найбільш імовірно реалізується через нейрогуморальні механізми, а низьку ефективність останніх у хворих на виразкову

Таблиця 2

Вплив перорального прийому квамателу (40 мг) на рН тіла шлунка у хворих на виразкову хворобу в період загострення (M±m)

Функціональний інтервал рН, число хворих (n)	рН до дослідження	Максимальний рН
0,9–1,2 n=10	1,0±0,03	4,9±0,05 p<0,001
1,3–1,5 n=5	1,4±0,05	5,0±0,06 p<0,001
1,6–2,2 n=3	1,8±0,08	4,8±0,09 p<0,001

хворобу з вираженими структурними змінами жовчного міхура можна пояснити неспроможністю ефекторної ланки регуляції біліарної моторики, зумовленої зниженою реакцією рецепторів жовчного міхура на вплив холецистокініну. Логічним, на нашу думку, є припущення про можливе гальмування квамателом секреції холецистокініну в силу молекулярно-біохімічної спорідненості останнього та гастрину. У цьому контексті важливими також є дослідження Reubi J.C. e.a. [12] про наявність у холецистокініну та гастрину спільного субтипу клітинних рецепторів (тип В) як у шлунку, так і в жовчному міхурі. Останнє, з урахуванням близькості їх молекулярної будови, складає біохімічну і морфологічну базу особливій регуляторній ролі гастрину і холецистокініну в діяльності гастродуоденальної та гепато-панкреато-біліарної систем. Встановлені нами за допомогою різних методів дослідження морфологічні зміни у вказаних системах не могли не відобразитися на інтестинально-гормональних інкреторних регуляторних процесах, чутливості їх спеціалізованих рецепторів у вказаних органах та опосередковану сприятливу фармакологічну дію на них квамателу. Потребує подальших досліджень вивчення питання можливої ролі секретину, а саме зменшення його інкреції на фоні прийому квамателу, внаслідок збільшення рН у порожнині ДПК.

Отримані нами результати дають підставу дійти висновку, що найбільш імовірно під впливом квамателу послаблюється гастринний механізм впливу на процеси шлункового кислотоутворення і жовчовиділення, що потребує проведення подальших досліджень.

Ретроспективний аналіз клінічного перебігу виразкової хвороби з супутніми клінічними проявами уражень біліарної системи та без них у 116 хворих, які тривало застосовували блокатори H₂-гістамінових рецепторів III покоління (переважно квамател), свідчать про помірний сприятливий вплив їх застосування на симптоми уражень біліарної системи (переважно холецистити та дискінезії жовчного міхура). Це дозволяє вважати, що блокатори H₂-гістамінових рецепторів, особливо квамател, можуть запобігти виникненню супутніх уражень біліарної системи чи рецидивам вже сформованих патологічних процесів у хворих на виразкову хворобу.

Поєднане застосування динамічної мікросондової інтрагастральної топографічної рН-метрії за методом В.М.Чернобрового [9] з ультрасонографічним методом дослідження дозволяє виявити порушення функціональних зв'язків гастродуоденальної і гепатобіліарної систем, уточнити значення механізмів дії лікарських препаратів, що застосовуються при лікуванні уражень розглядуваних органів.

Висновки. 1. Антисекреторний препарат квамател володіє м'якою регуляторною, переважно холеретичною дією на порушену моторику жовчного міхура у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки із супутнім хронічним некалькульозним холециститом.

2. Швидкість настання цієї дії, її інтенсивність та тривалість залежать від інтенсивності підвищення шлункового кислотоутворення, глибини та обширності запальних і атрофічних процесів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки та ступеня запальних і склеротичних змін у стінці жовчного міхура.

3. Метод динамічного рН-моніторингу шлункового кислотоутворення та одночасної ехохолецистографії і гастродуоденальної ендоскопії є цінним для вивчення механізмів дії гастрогапатотропних лікарських засобів та оцінки порушень функціонально-морфологічних взаємозв'язків між гастродуоденальною і біліарною системами при поєднаному їх ураженні.

Виявлений вплив квамателу на шлункову секрецію та моторику жовчного міхура в обстеженого контингенту дає підстави постулювати дію квамателу на

часті супутні виразковій хворобі і холециститам порушення моторної і секреторної функції кишечника. Подальші дослідження впливу курсового застосування квамателу у хворих із ураженням системи травлення на рівнях гастродуоденальної, гепатобіліарної систем і кишечника дозволять уточнити особливості такої дії та розширити діапазон застосування цього популярного препарату.

Література. 1. *Бабак О.Я.* Противоязвенная терапия: новые препараты – новые возможности // Сучасна гастроентерологія і гепатол.– 2000.– №1.– С.29–30. 2. *Березницький Я.С., Грищенко И.И., Ратчик В.М.* Стандарты диагностики и лечения язвенной болезни // Сучасна гастроентерол. і гепатол.– 2000.– №2.– С.16–20. 3. *Волошин А.И., Шапко Н.Б.* Роль одновременной рН-метрии и ультрасонографии в выявлении функциональных нарушений при гастродуоденальной и гепатобилиарной патологии // Нове в діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення // Тези доп.– Вінниця.– 1993.– С.36. 4. *Дестярева И.И.* Язвенная болезнь – В кн.: Заболевания органов пищеварения.– К.: Демос, 1999 – С.39–68. 5. *Ивашкин В.Т., Исаков В.А.* Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., проктол.– 2001.– Т.10, №3.– С.77–84. 6. *Климов П.К.* Пептиды и пищеварительная система.– Л.– 1983.– 272 с. 7. *Клиническая гастроэнтерология* // Под ред. Н.В.Харченко – К.: Здоров'я, 2000.– С.40–85. 8. *Свиницкий А.С., Соловьева Т.А.* Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений // Сучасна гастроентерол. і гепатол.– 2000.– №1.– С.26–28. 9. *Чернобровый В.Н.* Клиническое применение индикатора кислотности желудка // Метод. реком.– Вінниця, 1991.– 18 с. 10. *Питуга В.* Effect of Intravenously Administered 20 mg Famotidine on 24-Hour Intragastric pH // Pharmacol. Res.– 1992.– Vol.25, Suppl.2.– P.202. 11. *Moldin I.M., Sachs G.* Acid related diseases. Biology and treatment // Milano.– 1998.– Sect.7.– P.342–362. 12. *Reubi J.C., Waser B., Laderach U., Stettler C.* Localisation of Cholecystokinin A and Cholecystokinin B – Gastrin Receptors in the Human Stomach // Gastroenterology – 1997.– Vol.112, №4.– P.1197–1205.

PECULIARITIES OF QUAMATEL EFFECT ON THE PROCESSES OF GASTRIC ACID FORMATION AND BILIARY EXCRETION IN PATIENTS WITH DUODENAL PEPTIC ULCER

O.I. Voloshyn, N.B. Cherniavska, B.P. Seniuk, L.O. Voloshyna

Abstract. The peculiarities of the Quamatel effect on the gall bladder motor activity has been studied in 47 patients with duodenal peptic ulcer during the period of exacerbation accompanied by chronic acalculous cholecystitis by means of the methods of intragastric pH-measurement, ultrasonography and gastroduodenal endoscopy. It has been established that the injection and tabloid forms of Quamatel exert a mild regulatory action on the impaired motor activity of the gall bladder. The intensity and duration of the action depends on the level of acid formation, frankness and extension of inflammatory and atrophic processes in the mucous membrane of the duodenum and the gall bladder.

Key words: peptic ulcer of the duodenum, chronic acalculous cholecystitis, Quamatel, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2003.– Vol.7, №2. – P.36–39.

Надійшла до редакції 14.01.2003 року