

6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии. Методические рекомендации № 96 //11. — Краснодар, 1996. — 17 с.

7. Нестерова И.В., Никулин Л.А., Кокова Л.Н. //Педиатрия. — 1994. — № 6. — С. 17—21.

8. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М., 2001.

© Коллектив авторов, 2004

А.А. Звягин ¹⁾, П.Л. Щербаков ²⁾, А.В. Почивалов ¹⁾

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДНОНЕДЕЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ АНТИСЕКРЕТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ У ДЕТЕЙ

¹⁾ Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж,

²⁾ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение препаратов, снижающих агрессивное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, является важнейшим элементом комплексной терапии так называемых кислотозависимых заболеваний — патологии, в развитии которой ведущее патогенетическое значение имеет гиперсекреция соляной кислоты. К таким заболеваниям относятся язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и гастродуоденит. В последние годы в связи с пересмотром критериев диагностики хронического гастрита и доказательством отсутствия связи между появлением симптомов и наличием морфологических изменений, характерных для хронического гастрита, в практической гастроэнтерологии, в т.ч. педиатрической [1, 2], стал использоваться термин «функциональная диспепсия». Под функциональной диспепсией (ФД) согласно Римским критериям II понимают комплекс расстройств, включающий боли или ощущения дискомфорта в эпигастральной области, связанные или не связанные с приемом пищи, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение, тошноту, рвоту, отрыжку, непереносимость жирной пищи и др., не связанных с нарушением функции кишечника, сохраняющихся в течение 12 недель на протяжении 12 месяцев, при котором в процессе тщательного обследования не удается выявить какое-либо серьезное органическое заболевание [3—6]. Обращение пациентов к врачу в связи с проявлениями ФД является наиболее частым поводом из всех заболеваний органов пищеварения у детей [1, 2]. На 11-м конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2004) после годовичного обсуждения был принят протокол диагностики и лечения ФД у детей.

Арсенал антисекреторных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний, в т.ч. ФД, по-

стоянно увеличивается и включает как препараты, нейтрализующие уже выделившуюся соляную кислоту, так и блокирующие ее секрецию [7, 8]. Опыт применения антацидных препаратов у детей насчитывает несколько десятилетий. Быстрое наступление эффекта, практически полное отсутствие побочного действия, приятные вкусовые качества, удобная форма применения, доступность по цене делают их одними из наиболее предпочтительных для использования в педиатрической практике. Большинство исследователей рекомендуют широко использовать антациды для лечения ФД [7—10].

В последние 10—15 лет на фармацевтическом рынке появились препараты, эффективно блокирующие выработку соляной кислоты — блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, изучение которых активно проводится в настоящее время у детей [11—14]. И если при язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни их эффективность доказана и они стали основой терапии этих заболеваний [9], то при ФД сведения об их эффективности противоречивы. У практического врача закономерно возникает вопрос: когда следует назначить больному ребенку антацидное или антисекреторное средство? Какое место они могут занимать в лечении ФД?

Целью нашей работы стало изучение сравнительной эффективности монотерапии ФД у детей антацидным препаратом, блокатором H⁺K⁺ АТФ-азы и H₂-рецепторов.

Критериями включения в исследование были следующие: наличие симптомов ФД согласно определению; эндоскопически подтвержденное отсутствие эрозий и язв слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), пищевода; отсутствие воспалительных изменений со стороны пищевода, билиарных путей, поджелудочной железы.

В исследование было включено 107 детей 7—16 лет (мальчиков 48, девочек 59).

Все больные были обследованы и наблюдались в условиях стационара. Проведено комплексное обследование, включающее общеклинические анализы, эзофагогастродуоденоскопию, эхографию органов брюшной полости, тесты на *Helicobacter pylori*.

В соответствии с минимальной стандартной терминологией в эндоскопии [15], при выполнении эзофагогастродуоденоскопии у больных были диагностированы эритематозная гастропатия, дуоденопатия у 89 детей, застойная гастропатия, дуоденопатия у 5 детей, гипертрофическая антральная гастропатия у 13 детей, дуоденогастральный рефлюкс у 20 детей, гастроэзофагеальный рефлюкс у 16 детей. Хеликобактерная инфекция диагностирована у 45 больных.

Обследованные пациенты были разделены случайным образом на 3 группы в зависимости от вида проводимой терапии. В 1-ю группу вошло 44 ребенка, получавших Омепразол. 2-ю группу составили 43 ребенка, которые применяли H_2 -блокаторы — Ранитидин (28 детей) или Фамотидин (15 детей). Наш интерес к этим препаратам был обусловлен не только тем, что они являются представителями своего класса, но еще и генерическими препаратами, а, как известно, именно генерики наиболее часто используются в практической работе большинства врачей, в то время как в литературе большинство публикаций посвящено оригинальным препаратам. В 3-й контрольной группе было 20 больных, в лечении которых использовали антацидный препарат Гастал. Достоверных различий по возрасту, соотношению мальчиков и девочек, эндоскопическим формам, частоте выявления *H. pylori* в группах не отмечено, т.е. они были сопоставимы между собой.

Дозы используемых препаратов были следующими: Омепразол при массе тела 25—40 кг — 20 мг/сут, 41—60 кг — 40 мг/сут в 2 приема, Ранитидин — 5 мг/кг массы тела в 2 приема, Фамотидин при массе тела 30—40 кг — 20 мг/сут, 41—60 кг — 40 мг/сут в 2 приема, Гастал по 1 таблетке 3 раза в день через 1 ч после еды. Эффективность исследуемых препаратов оценивали по наличию неблагоприятного исхода, под которым в доказательной медицине понимается клинически значимое явление, лабораторный показатель или признак, служащий объектом интереса исследователя. Неблагоприятным исходом считали сохранение жалоб на эпигастральные боли, отрыжку, изжогу, тошноту на 3—4-й и 7—8-й дни лечения, когда дети получали монотерапию исследуемыми препаратами. Оценивали не только наличие, но и степень выраженности указанных жалоб по 3-балльной шкале, в которой уровень шкалы, соответствующий показателю 0, указывал на отсутствие симптома, показателю 1 — на умеренную его выраженность, показателю 2 — среднюю, показателю 3 — сильную (интенсивную) выраженность. Антихеликобактерные, прокинетики и другие средства применяли по показаниям на 2-й неделе стационарного лечения.

В соответствии с рекомендуемыми доказательной медициной критериями для оценки эффективности вмешательства рассчитывали следующие ключевые показатели [16, 17] с помощью стандартной компьютерной программы: частота исходов в группе лечения (ЧИЛ); частота исходов в контрольной группе (ЧИК); снижение абсолютного риска (САР) — абсолютная арифметическая

разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля; относительный риск (ОР) — отношение частоты изучаемого исхода в группе лечения к его частоте в группе контроля; снижение относительного риска (СОР) — относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой; число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ); отношение шансов (ОШ) — отношение шанса для группы лечения к шансу для группы контроля, где шанс — это отношение вероятности, что событие произойдет, к вероятности, что событие не произойдет. ОШ показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе выше (или ниже), чем в контрольной; доверительный интервал (ДИ) рассчитывали для СОР и ЧБНЛ; непараметрический критерий χ^2 .

До начала лечения все больные предъявляли жалобы. Самой распространенной из них были боли, которые беспокоили всех детей и локализовались в собственно эпигастрии. 80 детей (74,8%) не отмечали связи болей с приемом пищи, 27 (25,2%) — указывали на такую связь. У 44 (41,1%) пациентов боли носили схваткообразный характер, у 63 (58,9%) — ноющий. Оценку боли в 3 балла дали 42 ребенка (39,2%), в 2 балла — 51 (47,7%), в 1 балл — 14 (13,1%). Второй по частоте встречаемости была жалоба на отрыжку, выявленную у 39 детей (36,4%), изжога имела у 30 больных (28,0%), тошнота — у 27 (25,2%). Выявленность этих симптомов характеризовалась больными на 1 балл у 60—70% и на 2 балла у 30—40%. Достоверных различий в частоте и характере жалоб (неблагоприятных исходов) в группах не выявлено.

Через 3—4 дня от начала лечения улучшение отметили все наблюдаемые больные, у большинства из них жалобы ликвидировались, но сохранение их отмечено у 10 детей (22,7%) в 1-й группе, у 9 (20,9%) во 2-й группе и у 10 (50%) в контрольной 3-й группе. Характер жалоб изменился во всех трех группах однотипно. Практически ликвидировались отрыжка, тошнота, изжога, выявленные лишь по одному больному в 1-й и 3-й группах. Ведущей жалобой были боли в эпигастрии, выраженность которых уменьшилась. В 1-й группе интенсивность боли в 3 балла оценил один больной, в 2 балла — 4, в 1 балл — 5, во 2-й группе в 3 балла — 2, в 2 балла — 3, в 1 балл — 4, в 3-й группе соответственно 2, 4 и 4 больных. Следует отметить, что болезненность при пальпации эпигастрия сохранялись у всех детей и ее выраженность оставалась прежней.

Количественная оценка эффективности применения генериков антисекреторных препаратов по сравнению с антацидами представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, имеется высокая частота неблагоприятного исхода в группе контроля (50%), в которой применяли Гастал. В 2 раза меньше (23%) частота неблагоприятного исхода была в 1-й группе. Показатель САР, который часто называют также «терапевтической пользой», составил 27%. Важны

Таблица 1

Показатели оценки результатов лечения ФД антисекреторными препаратами через 3—4 дня

Группы сравнения	ЧИЛ, %	ЧИК, %	САР, %	ОР	СОР, % 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ	χ^2	p
1-я и 3-я	23	50	27	0,46	54 (46—63)	4 (3—5)	0,29	5,48	<0,05
2-я и 3-я	21	50	29	0,42	58 (40—65)	3,5 (2—5)	0,26	5,57	<0,05

ми критериями, указывающими на эффективность вмешательства, являются ОР и СОР. Цифры ОР<1 свидетельствуют о снижении риска развития неблагоприятного исхода и, следовательно, большей эффективности изучаемого препарата. Значения СОР>50% соответствуют клинически значимому эффекту. При сравнении 1-й и 3-й групп эти показатели составили 0,46 и 54%, что означает клинически значимое снижение риска развития диспептических жалоб через 3—4 дня от начала лечения при применении блокаторов протонной помпы. Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предупредить один неблагоприятный исход (жалобы на диспепсию), равно 4.

Аналогичные данные получены и при сравнении генериков H_2 -блокаторов и Гастала (2-я и 3-я группа). ЧИЛ составила 21%, что в 2,4 раза меньше, чем в контрольной группе. САР («терапевтическая польза») составил 29%, ОР — 0,42, СОР — 58%, ЧБНЛ — 3,5. Различия в обоих сравнениях достоверны.

Полученные нами данные показывают, что в первые дни лечения генерические препараты Омепразола, Ранитидина и Фамотидина более эффективны в купировании симптомов ФД у детей, чем Гастал.

При оценке состояния больных на 7—8-й дни терапии отмечена дальнейшая положительная динамика во всех трех группах. Подавляющее большинство пациентов жалоб не предъявляли, но они сохранялись у 4 детей (9,1%) в 1-й группе, у 5 (11,6%) во 2-й группе и у 5 (25%) в 3-й группе. Ни один из этих пациентов не оценил беспокоящие боли в 3 балла, в половине случаев это были боли в 2 балла, в половине — в 1 балл.

Количественная оценка представлена в табл. 2. Как видно, результаты лечения в 1-й и 2-й группах предпочтительнее, чем в контрольной. Так, неблагоприятный исход у детей 1-й группы встречался в 2,7 раза реже, чем в 3-й (9,1% и 25% соответственно), а во 2-й группе — в 2 раза (12%). САР при

применении Омепразола составил 15,9%, а при использовании H_2 -блокаторов — 13%, что в 2 раза меньше, чем в первые дни терапии. Полученные в сравниваемых группах значения ОР (0,36 и 0,48) и СОР (63% и 52%) указывают на большую эффективность применения антисекреторных препаратов по сравнению с Гасталом. Вероятность развития неблагоприятных исходов у больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, составила 7,7 при использовании Омепразола и 63 — при приеме H_2 -блокаторов. Однако статистический анализ показал, что различия не являются достоверными.

Полученные результаты показывают, что антацидные средства, например Гастал, вызывают более медленное купирование клинических симптомов. При однонедельном применении в качестве монотерапии их эффективность сопоставима с эффективностью генерических антисекреторных средств, которые к этому времени утрачивают значимые преимущества, хотя и более часто приводят к благополучному исходу в купировании симптомов диспепсии. Можно предполагать, что более длительное использование антацидов будет сопровождаться дальнейшим уменьшением различий по сравнению с приемом антисекреторных средств.

Представляет интерес и сравнение между собой результатов лечения Омепразолом и H_2 -блокаторами. На 3—4-й день от начала терапии неблагоприятный исход зафиксирован у 22% больных в 1-й группе и у 21% во 2-й группе, в результате чего САР оказалось минимальным — 1%. ОР, равный 1,05, и СОР 5% указывают на отсутствие клинических различий в эффективности при использовании препаратов этих групп. Аналогичные данные получены и через неделю монотерапии данными антисекреторными средствами (ЧИЛ 9%; ЧИК 12%; САР 3%; ОР 0,75; СОР 25%; χ^2 0,49; $p>0,05$).

Осторожное использование в педиатрической

Таблица 2

Показатели оценки результатов лечения ФД антисекреторными препаратами через 7—8 дней

Группы сравнения	ЧИЛ, %	ЧИК, %	САР, %	ОР	СОР, % 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ	χ^2	p
1-я и 3-я	9,1	25	15,9	0,36	63 (42—70)	6,3 (4—9)	0,37	2,35	>0,05
2-я и 3-я	12	25	13	0,48	52 (40—68)	7,7 (4—12)	0,39	2,24	>0,05

практике блокаторов H^+K^+ АТФ-азы и H_2 -рецепторов связано не только с ограниченностью опыта использования [5, 8], но и с настороженностью педиатров в отношении развития у детей побочных реакций при их применении. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препаратов данных групп, особенно ингибиторов протонной помпы. Наши наблюдения не выявили каких-либо побочных реакций у детей при приеме по поводу ФД Омепразола, Ранитидина, Фамотидина, что свидетельствует о хорошей их переносимости детьми школьного возраста.

Таким образом, проведенное нами клиническое

исследование сравнительной эффективности антисекреторных препаратов у детей с ФД позволяет сделать следующие выводы. Омепразол, Ранитидин и Фамотидин в первые дни приема обладают достоверно более выраженной клинической эффективностью по сравнению с антацидами, например Гасталом. Антацидные средства более медленно купируют симптомы диспепсии, их эффективность сопоставима с эффективностью генериков антисекреторных средств после 7-дневного курса. Достоверных различий в клинической эффективности при однедельном применении ингибиторов протонной помпы и H_2 -блокаторов у детей не отмечается.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 1/2006, приложение № 9.

РЕФЕРАТЫ

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА КЛАВУЛАНАТА И ЦЕФУРОКСИМА ВО ВРЕМЯ ЛАКТАЦИИ

Грудное вскармливание для ребенка является идеальным. Несмотря на то что Американская Академия педиатрии заверяет, что использование медикаментов во время лактации не несет опасности, практические врачи не решаются назначать лекарства кормящим матерям, и это может приводить к отсутствию надлежащего лечения и к плохой комплаентности. Целью данного исследования была оценка безопасности двух новых антибиотиков — амоксициллина клавуланата и цефуроксима, назначаемых в период лактации. Кормящие матери, проконсультированные в фармакологическом центре и проинформированные о возможном риске при применении амоксициллина клавуланата (67 женщин) и цефуроксима (38 женщин), были привлечены к проспективному исследованию.

В качестве контрольной группы обследовались женщины, которые получали антибиотики, чья безопасность была проверена: вместо амоксициллина клавуланата — амоксициллин (40 человек), а вместо цефуроксима — цефалексин (11 человек). В контрольной группе показания к назначению антибиотиков, продолжительность лечения и возраст матерей были одинаковы с ос-

новной группой. После окончания курса лечения женщин опрашивали о побочных реакциях на антибиотик. В группе, получавшей амоксициллин клавуланат, побочные реакции отмечались у 15 детей (22,3%), причем частота их возрастала с увеличением дозы препарата ($p = 0,0139$). Этот показатель был заметно выше, чем среди получавших амоксициллин, у которых побочные реакции отмечались у 3 детей или в 7,5% случаев ($p = 0,046$; относительный риск (ОР) = 2,99; 95%-доверительный интервал (ДИ) 0,92—9,68). Однако существенной разницы в частоте серьезных побочных реакций не было. Частота побочных реакций в группе получавших цефуроксим (2,6%) достоверно не отличалась от контрольной группы (9%; $p = 0,58$; ОР = 0,92; 95% ДИ = 0,94—1,06). Все побочные реакции были незначительными, проходили самостоятельно и не требовали прекращения грудного вскармливания. Наши данные позволяют предположить, что амоксициллин клавуланат и цефуроксим не представляют опасности для кормящих матерей, но для подтверждения необходимы дальнейшие исследования.

Benyamini L., Merlob P., Stahl B. et al. // *Ther. Drug Monit.*— 2005.— Vol. 27, N 4.— P. 499—502.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хавкин А.И., Рачкова Н.С. // Рус. мед. журн. — 2003. —Т. 11, № 3. — С. 21—31.
2. Эйберман А.С, Бельмер СБ., Хавкин А.И. и др. //Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 757—762.
3. Шептулин А.А. // Нов. мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 18—20.
4. Шептулин А.А. // Рос. журн. гастроэнт., гепат., колопрокт. — 2003.—№ 1. — С. 19—25.
5. Talley N.J. // Motility. — 1992. — Vol. 20. — P. 4—8.
6. Talley N.J., Stanghellini V., Heding R.C. et al. // Gut. — 1999. — Vol. 45. — Suppl. 11. — P. 1137—1142.
7. Запруднов А.М. Лекарственные средства в детской гастроэнтерологии. — М., 1996. — С. 15—35.
8. Пайков В.Л. // Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии. — СПб., 1998. — С. 15—43.
9. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. Баранова А.А., Климанской Е.В., Римарчук Г.В. — М., 2002.
10. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Намазова О.С. Антациды в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Пособие для врачей.— М., 1997.
11. Корниенко Е.А., Ключко О.Г. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 6. — С. 72—75.
12. Савво В.М. // 10-й конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2003. — С. 100.
13. Хавкин А.И., Рачкова Н.С., Жихарева Н.С., Ханакеева З.К. // Дет. гастроэнтерол. и нутрициол. — 2003. — Т. 11, № 3. —С. 134—137.
14. Корниенко Е.А., Щербаков П.Л. // Дет. гастроэнтерол. и нутрициол. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 144—146.
15. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы. Пособие для врачей. — М., 2001.
16. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М., 2001.
17. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. — М., 1998.