

Н.Л. Шапорова, В.П. Пиджимян, О.В. Дудина,
В.Н. Яблонская, С.Р. Саркисян

Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у курящих пациентов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается эффективность применения тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у курящих пациентов. Обследованы 116 пациентов – 78 курящих и 38 не курящих, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у всех пациентов был установлен согласно Монреальскому определению и подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии (выявлены признаки рефлюкс-эзофагита). Как курящие, так и не курящие пациенты были разделены на две группы – пациенты, принимающие монотерапию (эзомерпазол) и пациенты, принимающие комплексную терапию (эзомерпазол + тримебутин). Всем пациентам проведено клиническое и эндоскопическое обследование, а также суточное мониторирование внутрипищеводного pH. Установлено, что применение тримебутина в комплексной терапии обследованных пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, существенно уменьшает жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту, вздутие живота, одышку в положении лежа, но более выражено это проявилось у курящих пациентов. Выявлено, что показатели суточной pH-метрии пищевода до начала комплексной терапии у курящих пациентов были хуже, чем у не курящих, после нее лучше, чем в группах, принимающих монотерапию. Так, общий % времени pH < 4,0 до начала терапии у курящих составил 19,4, после терапии – 2,8, у не курящих – 16,2 и 3,0 соответственно. Число эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса у курящих до лечения было 92,5, после лечения – 52, у не курящих – 74,6 и 41 соответственно. Число гастроэзофагеального рефлюкса, длительностью более 5 мин у курящих до лечения составило 7,6, после лечения – 2,3, у не курящих – 6,5 и 2,1 соответственно. Самый длительный гастроэзофагеальный рефлюкс и обобщенный показатель De Meester изменялись идентично. В целом, изменения показателей суточной pH-метрии в группах курящих и не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию оказалась лучше у курящих пациентов.

Ключевые слова: табакокурение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, Тримебутин, суточная внутрипищеводная pH-метрия, кислотный рефлюкс, пищеводные жалобы, внепищеводные жалобы, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта.

Введение. В течении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), одним из проявлений которых является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [12]. Согласно данным литературных источников в этиопатогенезе ГЭРБ существенное значение имеет релаксация нижнего пищеводного сфинктера (НПС), замедление эвакуаторной функции желудка, повышение внутрибрюшного давления (метеоризм, запоры, беременность). Нарушение опорожнения желудка – фактор, способствующий прогрессированию ГЭРБ за счет увеличения градиента желудочно-пищеводного давления, что, в свою очередь, способствует развитию желудочно-пищеводного рефлюкса и/или увеличению частоты транзиторных релаксаций НПС в результате растяжения желудка [6, 13, 16].

Табакокурение способствует снижению тонуса НПС, за счет воздействия никотина на его 14-холинэргические рецепторы [11]. Доказано, что воздействие курения табака на функцию ЖКТ обусловлено влиянием никотина. Табакокурение помимо

острого влияния имеет и хроническое релаксирующее действие на НПС. Результаты суточной pH-метрии у курящих табак пациентов на фоне снижения тонуса НПС показали учащение желудочно-пищеводного рефлюкса и пролонгирование воздействия кислоты на слизистую оболочку дистального отдела пищевода. Также известно, что табакокурение уменьшает выделение слюны, затрудняя прохождение пищи по пищеводу. Транзиторная релаксация НПС, которая является проявлением ваговагусного рефлекса, у курящих табак пациентов наблюдается в 1,8 раз чаще, чем у не курящих [2, 3].

Известно, что использование в патогенетической терапии ГЭРБ прокинетики, приводит к усилению моторной функции ЖКТ и укреплению тонуса сфинктеров [5, 7, 8]. Однако при длительном назначении этих препаратов необходимо учитывать их побочные эффекты, что особенно важно при лечении ГЭРБ, которое часто проводится не менее 2 месяцев, с дальнейшим назначением поддерживающих дозировок.

Данные литературных источников по поводу применения универсальных регуляторов моторики

желудочно-кишечного тракта (тримебутина) не однозначны. Большинство авторов находят эффективным применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ [9, 14, 15], однако есть и обратные утверждения [17]. Несмотря на усугубляющее действие никотина на нарушенную функцию ЖКТ при ГЭРБ, до сих пор нет научно обоснованных подходов применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов. В отличие от прокинетики тримебутин можно назначать до 6 месяцев, в том числе детям от 3 лет и беременным уже во втором триместре, когда чаще всего обостряются симптомы ГЭРБ [1, 4].

Цель исследования. Проанализировать целесообразность применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 116 пациентов, страдающих ГЭРБ: 78 курящих и 38 не курящих. Диагноз ГЭРБ у всех пациентов был установлен согласно Монреальскому определению и подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии (выявлены признаки рефлюкс-эзофагита). Как курящие, так и не курящие пациенты были разделены на две группы. Курящие на группу А – 40 пациентов, принимающих комплексную терапию (ингибитор протонной помпы (ИПП) + тримебутин) и группу Б – 38 пациентов, принимающих монотерапию ИПП. Не курящие на группу В – 20 больных, принимающих комплексную терапию и группу Г – 18 человек, принимающих монотерапию. В качестве ИПП всем пациентам назначался эзомепразол по 40 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев, тримебутин назначался по 200 мг 3 раза в день в течение месяца.

Выборки пациентов были репрезентативны по половозрастным характеристикам. Всем пациентам до и через 1 месяц после проведенной терапии, проводилось клиническое и эндоскопическое обследование, суточное мониторирование внутрипищеводного рН. Последнее осуществлялось с использованием компьютерной системы «Гастроскан-24» научно-практического предприятия «Исток-Система» (Россия). Система включала трансназальный трехдатчиковый рН-зонд и портативный микроацидогастрометр, позволяющий в течение суток в автоматическом режиме регистрировать изменения рН в дистальном

отделе пищевода, с оценкой общего процента времени $pH < 4,0$ числа эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), числа ГЭР длительностью более 5 мин, самого длительного ГЭР мин, обобщенного показателя De Meester. Для статистической обработки в качестве программного обеспечения использованы средства анализа данных Excel MS Office, критический уровень достоверности нулевой гипотезы различий принимали равным 0,05.

До начала терапии у курящих пациентов количество жалоб было больше, чем у не курящих. Изменения количества жалоб на изжогу, кислую отрыжку, затрудненное глотание, болезненное глотание, боль в эпигастральной области, кашель, боль за грудиной, охриплость голоса, слюнотечение, эрозии и рвоту у курящих и не курящих были примерно одинаковыми. Применение тримебутина в комплексной терапии в группах существенно уменьшало жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту, вздутие живота, одышку в положении лежа (табл. 1).

В группе А количество жалоб оказалось значительно меньше, чем в группе Б, что, возможно, связано с положительным влиянием тримебутина на эвакуаторную функцию желудка, которая при табакокурении ухудшается [9, 14, 15]. Так, в группе А количество жалоб на вздутие живота превышало результаты группы Б в 4 раза, одышку в положении лежа в 2 раза, а на дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле и тошноту в 1,5 раза.

Среди не курящих пациентов (в группах В и Г) также наблюдалось уменьшение количества жалоб через 1 месяц после терапии (табл. 2). Количество жалоб на одышку, вздутие живота и тошноту в группе В, превышало результаты группы Г в 2 раза, а на отрыжку воздухом и ощущение кома в горле более чем в 1,5 раза.

Значительное уменьшение количества жалоб в группе курящих по сравнению с жалобами не курящих через месяц от начала комплексной терапии свидетельствует о выраженной эффективности применения тримебутина у курящих пациентов. Наиболее существенно применение тримебутина у курящих пациентов повлияло на уменьшение количества жалоб на тошноту и вздутие живота (в 2 и 1,7 раз соответственно), рисунок 1.

Таблица 1

Изменение жалоб курящих пациентов в процессе лечения, n

Жалобы	Группа А		Группа Б	
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	до начала терапии	через 1 месяц терапии
Дисфагия	14	5	13	7
Отрыжка воздухом	29	9	28	16
Ощущение кома в горле	21	10	20	13
Тошнота	19	4	17	11
Вздутие живота	27	6	30	21
Одышка в положении лежа	17	7	16	11

Таблица 2

Динамика жалоб не курящих пациентов в процессе лечения, n

Жалобы	Группа В		Группа Г	
	до начала терапии	через 1 месяц терапии	до начала терапии	через 1 месяц терапии
Дисфагия	4	2	3	2
Отрыжка воздухом	12	5	11	7
Ощущение кома в горле	8	4	7	5
Тошнота	7	3	6	4
Вздутие живота	11	4	10	7
Одышка в положении лежа	5	3	5	4

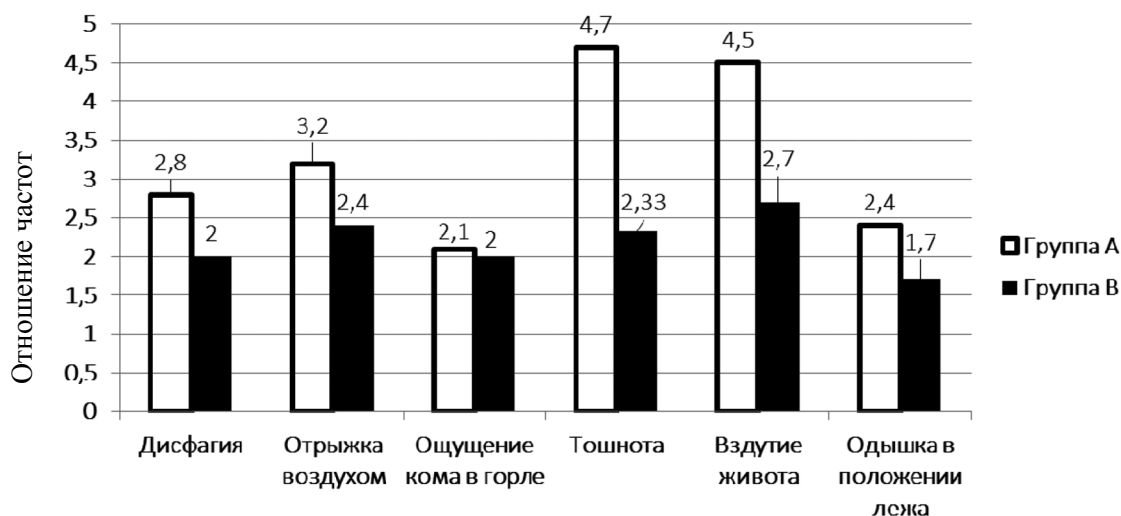


Рис. 1. Сравнение изменений жалоб в группах А и В до и после применения тримебутина

На фоне терапии в обеих группах курящих пациентов результаты суточной рН-метрии пищевода достоверно улучшились. После лечения общий процент времени рН<4,0 в обеих группах находился в пределах нормы, число эпизодов ГЭР сократилось, однако в группе А результаты оказались значимо лучше. Число ГЭР длительностью более 5 мин, самый длительный ГЭР и обобщенный показатель De Meester в группе А оказались в пределах нормы, в отличие от группы Б (табл. 3).

Все исследуемые параметры суточной рН-метрии в группах В и Г достоверно показали улучшение после терапии и оказались в пределах нормы, кроме числа

эпизодов ГЭР в группе Г. После лечения разница средних результатов общего процента времени рН<4,0 в группах В и Г не были значимы. Разница средних показателей остальных результатов в группах не курящих пациентов оказалась значимой, однако меньше, чем в группах курящих пациентов (табл. 4).

Динамика средних показателей общего процента времени рН<4,0 в группе А была больше в 1,26; числа эпизодов ГЭР и числа ГЭР длительностью более 5 мин – в 1,2; самого длительного ГЭР (мин) – в 1,23, обобщенного показателя De Meester (у. е.) – в 1,23 раза, чем в группе В (рис. 2).

Таблица 3

Результаты показателей суточной рН-метрии пищевода у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной и монотерапии, M±m

Показатель суточной рН-метрии пищевода	Норма	До начала терапии (n=52)	Группа А (n=27)	Группа Б (n=25)
			через 1 месяц после терапии	
Общий % времени рН<4,0	<4,5	19,4±2,1	2,8±0,31*#	4,4±0,52*
Число эпизодов ГЭР	<46,9	92,5±7,5	52±5,6*#	69±6,1*
Число ГЭР длительностью более 5 мин	<3,5	7,6±0,66	2,3±0,35*#	3,6±0,52*
Самый длительный ГЭР, мин	<19:48 (19,8)	45,2±4,82	14,2±1,2*#	21,8±2,3*
Обобщенный показатель De Meester, у.е.	<14,72	43,3±5,12	11,7±0,97*#	16,3±1,82*

Примечание: * – различия между показателями до и после терапии; # – различия между группами, p<0,05.

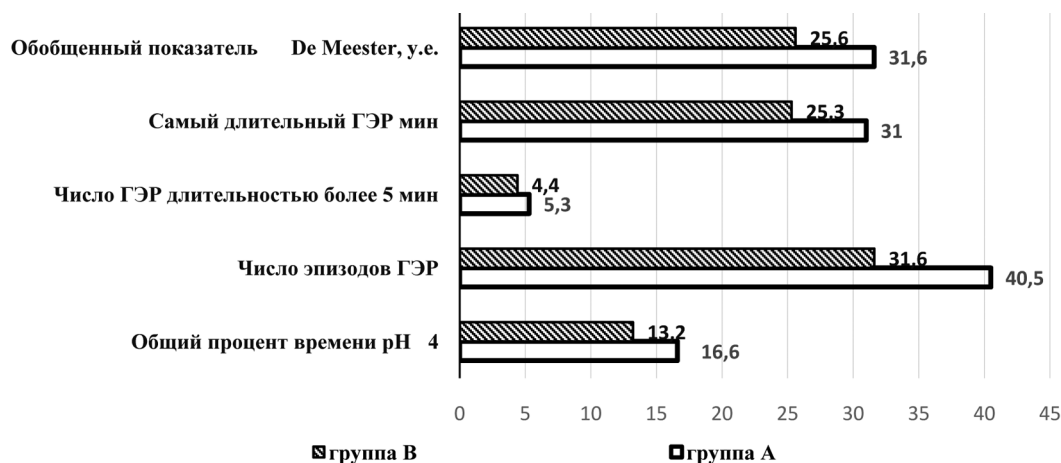


Рис. 2. Динамика результатов суточной рН-метрии в группах А и В после курса терапии

Таблица 4

Результаты показателей суточной рН-метрии пищевода у не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ на фоне комплексной и монотерапии, М±m

Показатель суточной рН-метрии пищевода	Норма	До начала терапии	Группа В (n=14) / Группа Г (n=12)	
			через 1 месяц после терапии	
Общий % времени рН<4,0	<4,5	16,2±1,45	3±0,22*	3,6±0,42*
Число эпизодов ГЭР	<46,9	74,6±6,9	41±3,8*#	55±4,4*
Число ГЭР длительностью более 5 мин	<3,5	6,5±0,58	2,1±0,26*#	3,3±0,42*
Самый длительный ГЭР мин	<19:48 (19,8)	37,5±5,1	12,2±1,45*#	16,2±1,24*
Обобщенный показатель De Meester, у. е.	<14,72	35,8±3,6	10,2±0,88*#	13,6±1,12*

Примечание: * – различия между показателями до и после терапии, # – различия между группами, p<0,05.

В целом, показатели суточной рН-метрии пищевода после комплексной терапии у курящих пациентов оказались лучше, чем в группах принимающих монотерапию, кроме средних результатов общего процента времени рН<4,0 среди не курящих пациентов. Таким образом, эффективность применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ, более выражена у курящих пациентов.

Заключение. Установлено, что табакокурение усугубляет течение ГЭРБ, что проявляется ухудшением клинической картины и подтверждается более выраженными отклонениями суточной рН-метрии пищевода. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов уменьшает усугубленные табакокурением функциональные нарушения ЖКТ.

Литература

- Акопян, А.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта / А.Н. Акопян [и др.] // Гастроэнтерология. – 2014. – № 11. – С. 45–49.
- Васильев, Ю.В. Язвенная болезнь, *Helicobacter pylori* и табакокурение: патогенетические аспекты и лечение больных / Ю.В. Васильев // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 12–18.
- Васильев, Ю.В. Табакокурение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические аспекты / Ю.В. Васи-

льев // *Consilium medicum*. – Гастроэнтерология. – Прилож. – 2011. – № 8. – С. 5–8.

- Елохина, Т.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности / Т.Б. Елохина, В.Л. Тютюнник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 93–97.
- Ивашкин, В.Т. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида в лечении больных функциональной диспепсией / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 1–4.
- Лазебник, Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, И.В. Мананников // Справочник поликлинического врача. – Репринт, – 2005. – № 33. – С. 2–6.
- Маев, И.В. Возможности применения домперидона в комплексной терапии ГЭРБ / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 56–60.
- Маев, И.В. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 1–5.
- Aktas, A. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia / A. Aktas [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 13. – P. 231–234.
- Delvaux, M. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results / M. Delvaux, D. Wingate // *J. Int. Med. Res.* – 1997. – Vol. 25. – P. 225–246.
- Dennish, G.W. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter / G.W. Dennish, D.O. Castell // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 284. – P. 1136.

12. Dent, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 710–717.
13. El-Serag, H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review / H.B. El-Serag // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 17–26.
14. Kamiya, T. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer / T. Kamiya [et al.] // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 6. – P. 823–827.
15. Kountouras, J. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome / J. Kountouras // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – P. 193–197.
16. Mityng, B.L. Understanding the GERD / B.L. Mityng, R.A. Ganz // Minn Med. – 2012. – Vol. 4. – P. 42–45.
17. Wan, Jing-jing. The Study on Effect of Rabepazole and Trimebutine Maleate on DGR of GERD Patients / Jing-jing Wan [et al.] // Journal of Henan University of Science & Technology (Medical Science). – 2012. – Vol. 1. – P. 23–25.

N.L. Shaporova, V.P. Pidjmyan, O.V. Dudina, V.N. Yablonskaya, S.R. Sarkisyan

Application of trimebutine in treatment of gastroesophageal reflux disease in smoking patients

Abstract. We considered the efficiency of the use of trimebutine in the treatment of gastroesophageal reflux disease in smoking patients. The study included 116 patients – 78 smokers and 38 non-smokers suffering from gastroesophageal reflux disease. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease in all patients was established under the Montreal definition and confirmed by esophagogastroduodenoscopy (showed signs of reflux esophagitis). As smokers and non-smokers, patients were divided into two groups – patients receiving monotherapy (esomeprazole), and patients receiving combined therapy (esomeprazole + trimebutine). All patients had a clinical and endoscopic examination, as well as the 24-hour intraesophageal pH monitoring. It was found that the use of trimebutine in the treatment of the patients with gastroesophageal reflux disease, significantly reduces complaints of dysphagia, belching air, a feeling of a lump in the throat, nausea, bloating, shortness of breath when lying down, which is more pronounced in smokers. It was revealed that the indicators of 24-hour intraesophageal pH monitoring before the beginning of combined treatment in smoking patients were worse than those in non-smokers, after it better than in the group treated with monotherapy. So, the percent of total time pH < 4,0 before initiating therapy in smokers was 19,4 after therapy – 2,8, in non-smokers 16,2 and 3,0 respectively. The number of episodes of gastroesophageal reflux in smokers was 92,5 before treatment, after treatment – 52, from non-smokers before treatment – 74,6 after treatment – 41, respectively. Number of gastroesophageal reflux episodes of 5 min or longer in smokers was 7,6 before treatment, after treatment – 2,3, from smoking – 6,5 and 2,1 accordingly. The longest reflux episode and De Meester score changed identically. Overall, the changes in the indices of daily pH-meters in groups of smokers and non-smokers patients receiving combined therapy was better in smokers.

Key words: smoking, gastroesophageal reflux disease, trimebutine, 24-hour intraesophageal pH monitoring, acid reflux, esophageal complaints, extraesophageal complaints, functional disorders of the gastrointestinal tract.

Контактный телефон: 8-931-297-31-32; email: dr.vpidzhmyan@mail.ru