

УДК: 616.33-002.44

Применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии

И.Л. Кляритская, М.Г. Курченко

Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского, кафедра терапии и семейной медицины ФПО

Ключевые слова: язвенная болезнь, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, квамател

Кислотозависимым заболеваниям относят следующие нозологии:

√ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*

√ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ),

√ Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*

√ *H. pylori*-негативные язвы (НПВП-гастропатии, язвы при синдроме Золлингера-Эллисона и др.)

√ Острые эрозивные поражения слизистой оболочки (стрессовые язвы и др.)

Условно к этой группе можно отнести и функциональную диспепсию, в частности, язвенноподобный вариант. Наличие характерной клинической картины, сходной с клиникой язвенной болезни (ночные и «голодные» боли, уменьшающиеся после приема пищи), а также эффективность

антисекреторных препаратов позволяют предположить, что определенную роль в патогенезе этой нозологии играет гиперсекреция соляной кислоты, хотя этот факт остается спорным.

Общие механизмы патогенеза кислотозависимых заболеваний

Основу возникновения тех или иных клинических форм кислотозависимых заболеваний составляет агрессивное воздействие соляной кислоты на фоне снижения протективных свойств слизистой оболочки. Последний фактор может быть обусловлен целым рядом патологических состояний — прямым цитолитическим действием *H. pylori*, дисмоторными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта (например, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера при

ГЭРБ), нарушением синтеза простагландинов под действием НПВП и кортикостероидов, ухудшением микроциркуляции в слизистой оболочке (острые стрессовые язвы). Дополнительную роль в патогенезе кислотозависимых заболеваний играют компоненты дуоденального содержимого, прежде всего желчные кислоты, лизолецитин, которые усиливают действие кислотного фактора. Клиническое течение кислотозависимых заболеваний, как правило, сопровождается болевым синдромом различной степени выраженности, патогенез которого обусловлен стимуляцией ионами водорода протон-активируемых катионных каналов болевых рецепторов, в норме реагирующих на чрезмерное растяжение полого органа. Возникновение болей также частично обусловлено развитием рефлекторного спазма гладкой мускулатуры в ответ на раздражение болевых рецепторов.

Механизм действия блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов

Соляная кислота секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка с помощью специфического ионного переносчика — протонного насоса (помпы), или H^+/K^+ -АТФазы. Функциональная роль H^+/K^+ -АТФазы H^+/K^+ -АТФазы, располагающейся на апикальной поверхности мембраны (т.е. обращенной в просвет желудка) состоит в обмене внутриклеточных ионов водорода H^+ на внеклеточные ионы калия K^+ за счет энергии, выделяющейся в процессе гидролиза АТФ до АДФ и неорганического фосфата. Накапливающиеся в цитоплазме клетки ионы калия покидают клетку по градиенту концентрации, что сопровождается также выходом ионов хлора Cl^- . Суммарным результатом работы транспортных систем является секреция соляной кислоты в просвете секреторного канальца париетальной клетки.

На противоположной поверхности париетальной клетки, базолатеральной мембране, имеется ряд рецепторов, посредством которых осуществляется нейрогуморальная регуляция секреции соляной кислоты. К рецепторам, опосредующим стимулирующие воздействия, относятся M_3 -холинорецепторы для ацетилхолина, H_2 -рецепторы для гистамина и $5-HT_2$ (холецистокининовые рецепторы типа В) для гастрина. Рецепторы к соматостатину, простагландинам участвуют в обратном процессе — подавлении секреции соляной кислоты.

Механизм антисекреторного действия описываемой группы препаратов состоит в селективном связывании с H_2 -гистаминовыми рецепторами, что препятствует их активации гистамином. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов эффективно подавляют как базальную, так и стимулированную

секрецию соляной кислоты, причем индуцированную не только гистамином, но и инсулином, кофеином, а также при приеме пищи.

Первые представители блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов были получены в 1972 году. Первым препаратом этой группы, вошедшим в клиническую практику стал циметидин, однако его использование сопровождалось серьезными побочными эффектами — гиперпролактинемией, снижением толерантности к глюкозе, повышением уровня сывороточного тестостерона, гепатотоксическим действием, сопряженным с блокадой системы цитохрома Р-450, и др. Позже были получены другие представители блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, лишённые указанных побочных эффектов.

В настоящее время в Украине зарегистрировано несколько генераций блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, среди которых наиболее перспективным является единственный представитель препаратов 3-го поколения — **фамотидин (Квамател)**. Квамател эффективно угнетает как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты, значительно превосходя своих предшественников (циметидин, ранитидин) по эффективности антисекреторного эффекта (доза фамотидина, равная 5 мг, эквивалентна 300 мг циметидина). Эффект циметидина, ранитидина и фамотидина наступает примерно в одинаковые сроки после приема, однако продолжительность действия фамотидина значительно больше — в 2 раза по сравнению с циметидином. В исследовании Smith и соавт. было показано, что однократный прием фамотидина в дозе 5 и 20 мг вызывал снижение базальной кислотопродукции на 94 и 97% соответственно, а стимулированной пентагастрином — на 41-90%.

Помимо этого, фамотидин обладает рядом дополнительных

свойств, суммарным действием которых является стимуляция защитных свойств слизистой оболочки. В частности, было показано, что Квамател способствует увеличению продукции бикарбонатов, простагландинов, активизирует кровоток в слизистой оболочке желудка, а также стимулирует регенерацию эпителия.

Квамател выгодно отличается продолжительностью действия — 10-12 часов, а также быстрым началом действия (после приема внутрь действие начинается через 1 ч, достигает максимума в течение 3 ч, в условиях внутривенного введения максимальный эффект развивается через 30 мин). Период полувыведения Кваматела при внутривенном введении составляет 3,8 ч. Лишь одна треть введенной дозы препарата метаболизируется и выводится почками, что практически исключает возможность интоксикации при наличии почечной недостаточности.

Побочные эффекты во время приема препарата возникают крайне редко (не более 1%) и ограничиваются, в основном, головной болью, диспептическими расстройствами. В исследовании H.-G. Dammann, на основании данных о применении фамотидина в дозе 40 мг/сут у 10814 больных, было показано, что вздутие живота возникает лишь в 1,17% случаев, запоры — в 0,2%, поносы — в 0,31%, кожные реакции — в 1,12%. В отличие от своих предшественников, фамотидин не блокирует систему цитохрома Р-450, не оказывает гепатотоксического действия, не способствует повышению уровня креатинина. При ежедневном приеме фамотидина в течение 4 недель в суточной дозе 40 мг не было зарегистрировано изменения сывороточных уровней пролактина, тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

При язвенной болезни, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*, Квамател назначается в суточной дозе 40 мг (по 20 мг 2 раза

в день или по 40 мг на ночь), длительность курса — 4-8 недель; затем - с целью профилактики обострения — по 20 мг 1 раз в день на ночь в течение 6 мес. Поддерживающий прием фамотидина достоверно снижает частоту развития осложнений язвенной болезни, в частности, повторных кровотечений.

Поддерживающая терапия с использованием однократного (на ночь) приема фамотидина может быть с успехом использована для профилактики рецидивов язвенной болезни и/или для купирования симптомов гиперацидности.

Высокая антисекреторная активность Кваматела была подтверждена рядом клинических исследований. Было показано, что фамотидин в разовой дозе 10 и 20 мг достоверно превосходил циметидин более выраженное ингибирующее действие на выработку соляной кислоты в желудке по сравнению с циметидином в дозе 300 мг ($p < 0,05$). По свидетельству R. Ryan [22], пероральный прием 20 и 40 мг фамотидина обеспечивает эффективный контроль секреции соляной кислоты в течение 9,5 часов. Прием 20 мг фамотидина в 20 ч на ночную секрецию соляной кислоты у 10 здоровых лиц вызвал снижение продукции соляной кислоты по сравнению с приемом плацебо на 93,8 % ($p < 0,01$), которое сохранялось в течение 12 часов (Y. Fukuda и соавт. 1987). После перорального приема 1 таблетки фамотидина (40 мг), покрытой оболочкой, повышение рН более 3,5 ед в теле желудка у здоровых добровольцев наступает через 56,5 мин, после этого происходит стабилизация рН на протяжении 11 часов [20].

В настоящее время пациентам с диагностированной хеликобактерной инфекцией проводят эрадикационную терапию, которая, помимо антибактериальных средств, также включает антисекреторные препараты, и в том числе - H_2 -блокаторов (согласно Российским рекомендациям).

Еще одним достаточно частым показанием к назначению блокаторов H_2 -рецепторов гистамина является ГЭРБ. Назначение этих препаратов при рефлюкс-эзофагите может быть рекомендовано в легких стадиях заболевания. При ГЭРБ Квамател обычно назначают в дозе 20 мг 1-2 раза в сутки в течение 8-12 недель до нормализации эндоскопической картины с последующим применением поддерживающих доз.

Одним из наиболее весомых преимуществ Кваматела является также наличие инъекционной формы для внутривенного струйного или капельного введения, что позволяет применять препарат при желудочно-кишечных кровотечениях. Средняя доза при парентеральном введении препарата составляет 20 мг каждые 12 ч. В исследовании Никифорова и соавт., 2001, доказана эффективность Кваматела при желудочно-кишечных кровотечениях при внутривенном капельном введении препарата в суточной дозе 40-80 мг в течение 3 дней, с последующим переходом, при необходимости, на пероральный прием. Пациентам с предстоящим оперативным вмешательством на органах брюшной полости Квамател вводили в дозе 60 мг парентерально в течение суток перед операцией и 40 мг в течение двух суток после операции, что предотвращало возникновение острых эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области.

Исследования, которые выполнялись с использованием внутривенных инъекций фамотидина, также доказали его высокую эффективность. Welage (1988) проводил сравнительное исследование парентерального введения фамотидина (в дозе 20 мг 2 раза в день) и циметидина (по 300 мг 4 раза в день) у пациентов отделения интенсивной терапии, и показал достоверное превосходство фамотидина. В работе A. Al-Quogain и соавт. (1994) показана более высокая эффективность фамотиди-

на по сравнению с ранитидином при внутривенном введении большим, находящимся в критическом состоянии.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов применяются также в лечении хронического панкреатита. Это обусловлено тем, что при снижении кислотности желудочного сока наблюдается снижение выделения секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, приводит к уменьшению секреторной нагрузки на поджелудочную железу и снижению протоковой гипертензии. Обычно в этих случаях блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов назначают в средних терапевтических дозах, дважды в сутки — например, фамотидин (Квамател) по 20 мг в утреннее и вечернее время.

Длительный прием блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов в поддерживающих дозах нашли широкое распространение применяются в ревматологии для профилактики образования «лекарственных» язв двенадцатиперстной кишки и желудка (в более высоких дозах) у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. При этом они более эффективны, чем антациды, сукральфат и простагландины (мизопростол).

Таким образом, несмотря на появление новых, мощных антисекреторных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов являются одной из наиболее распространенных групп препаратов, применяемых в лечении кислотозависимых заболеваний, в основном благодаря выгодному соотношению стоимости и эффективности.

Литература.

1. Лапина Т.Л. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. //Русский медицинский журнал. – 2003. - №2.
2. Никифоров П.А. и соавт. Применение H_2 -блокаторов в терапии кровотечений из гастродуоденальных язв и профилактике их развития. //Русский медицинский журнал. – 2001. - №2.
3. Охлобыстин А.В. Применение блокаторов H_2 -рецепторов гистамина в гастроэнтерологии. //Русский медицинский журнал. – 2002. – №1.
4. Лопина О.Д. Физиология протонной помпы. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. - №5.

Застосування блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів в гастроентерології

І.Л. Кляритьська, М.Г. Курченко

У статті дискутується питання застосування H_2 -гістамінових рецепторів в лікуванні виразкової хвороби, ГЕРХ, хронічного гастриту та інших кислото залежних захворювань.

H2-histamine blockers in gastroenterology

I.L. Klyaritskaya, M.G. Kurchenko

The article regards a question of use the H_2 -histamine blockers in treatment of peptic ulcer, GERD, chronic gastritis and other acid-related disorders.