

# Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в лечении больных хроническим панкреатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями органов пищеварения

Т.Н. ХРИСТИЧ, д. мед. н, профессор

/Буковинский государственный  
медицинский университет,  
Черновцы/

## Резюме

**Блокаторы H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів у лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця та іншими захворюваннями органів травлення**

Т.М. Христич

В оглядовій статті наведено літературні дані і власне бачення автором загальних механізмів, які сприяють формуванню коморбідності патологій (ішемічної хвороби серця, хронічного панкреатиту, гастроєзофагальної рефлюксної хвороби і виразково-ерозивних уражень гастродуоденальної зони). Висвітлено питання диференційованого підходу до доцільності використання блокатора H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів третього покоління – фамотидину (Квамателу).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічний панкреатит, ерозії, виразка дванадцятипалої кишки, симптоматичні виразки, гастродуоденальні кровотечі, блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, фамотидин

## Summary

**Blockers H<sub>2</sub> Histamine Receptors in the Treatment of Patients with Chronic Pancreatitis in Combination with Coronary Heart Disease and Diseases of the Digestive**

T.N. Khristich

In article presents information from the literature and their own vision of the author of the general mechanisms that contribute to the formation of pathological comorbidity (coronary heart disease, chronic pancreatitis, GERD and erosive ulcerative lesions of gastroduodenal zone). The problems of a differentiated approach of need to use the H<sub>2</sub> blocker histamine receptors of the third generation – famotidine.

**Key words:** coronary heart disease, chronic pancreatitis, erosion, duodenal ulcers, symptomatic ulcers, gastroduodenal bleeding, the H<sub>2</sub> blocker histamine receptors, famotidine

Установлено, що стенокардія або атеросклеротический (постінфарктний) кардіосклероз відзначаються у 15% хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, в тому числі при хронічному панкреатиті, а розповсюдженість хронічного панкреатиту (ХП) у хворих з ішемічною хворобою серця (ІБС) становить 12,9% [1], що значно перевищує середній популяційний показувач по Україні – 1,06% [2]. Об'яснюється це негативним впливом зменшеної насосної функції серця у даній категорії пацієнтів, атеросклеротическим ураженням магістральних судин, що беруть участь в кровопостачанні підшлункової залози. Системна гіпоксія при ІБС сприяє фіброзуванню паренхіми підшлункової залози. Наявність споріднених етіопатогенетических ланок при обох захворюваннях сприяє паралельному ураженню серця і підшлункової залози, взаємоутворюючому теченню

ХП і ІБС. Клініческе перебіг ХП у даній категорії пацієнтів має свої особливості, які залежать як від фонових патологій, так і від причин ураження підшлункової залози [1, 2].

Згідно з результатами мультицентрового дослідження, проведеного в 6 країнах (Італія, Німеччина, США, Швеція, Данія, Швейцарія), при 10-річній тривалості перебігу захворювання ХП гине >30% хворих, а при давності захворювання ≥20 років – більше 50%. Більшість хворих гине внаслідок ускладненого або супутнього захворювання, з яких ІБС відіграє важливу роль [3].

Відомо, що хронічний панкреатит погіршує клініческе перебіг захворювання серцево-судинної системи [4].

Невизначеність даних механізмів залишає відкритим питання про оптимальність медикаментозного лікування і внаслідок цього може знизити ефективність лікування хворих ІБС,

- Інгібує секрецію HCl (нічну, базальну, стимульовану)
- Інгібує синтез пепсину
- Покращує кровоток у слизовій оболонці
- Стимулює слизоутворення і синтез простагландинів



формировать осложнения, являться причиной полипрагмазии, в ряде случаев вызывающей формирование лекарственных поражений печени и поджелудочной железы. Потому поиск соответствующих механизмов является актуальным.

Кроме того, рядом исследований показано, что в период обострения ХП ухудшается клиническая симптоматика ИБС, увеличивается количество эпизодов ишемии без влияния на их длительность. Согласно исследованиям А.Н. Боднарчука (2005) количество эпизодов ишемии миокарда в 1,8 раза превышает соответствующий показатель у больных ХП, находящихся в стадии ремиссии, а общая длительность ишемии увеличивается в 4,3 раза. Желудочковые нарушения ритма регистрируются в 2,3 раза чаще, чем у больных в стадии ремиссии ХП [3].

Постпрандиальный (послепищевой) период характеризуется ухудшением коронарного кровообращения вне зависимости от обострения или ремиссии, при этом увеличивается не только количество эпизодов ишемии, но и их продолжительность. В свою очередь, у больных ИБС с ХП в стадии ремиссии длительность ишемии в 1,5 раза больше, а в постпрандиальный период количество эпизодов увеличивалось в 2,3 раза, длительность ишемии – в 2,9 раза (по сравнению с больными без сопутствующего ХП). Количество желудочковых нарушений ритма повышалось в 2,5 раза в постпрандиальный период и в 2,5 раза – в ночной. Эпизоды желудочковой тахикардии регистрировались втрое чаще у больных с коморбидным течением заболеваний (по сравнению с группой больных ИБС без сопутствующего ХП).

У больных ИБС с сопутствующим ХП жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), содержат арахидоновой кислоты в 2,95 раза ниже нормы и на 60% ниже насыщенных жирных кислот. То есть, данные изменения способствуют развитию и прогрессированию как атеросклероза, являющегося основной причиной ИБС, так и ХП (вследствие активации триглицеридного звена патогенеза и роли в данном процессе постпрандиальной триглицеридемии). Триглицериды и липопротеиды имеют отношение к формированию нарушения не только липидного обмена, но и торпидному течению хронической воспалительной реакции в клетках паренхимы внутренних органов, что обусловлено искаженным иммунным ответом [3].

Наличие сходных этиопатогенетических звеньев при ИБС и ишемическом ХП способствует параллельному поражению сердца и поджелудочной железы, взаимоотношающему течению заболеваний, сочетающихся с хронической сердечной недостаточностью [5–7].

Клиницисты при этом нередко отмечают токсико-дистрофическое влияние ферментемии, аутоиммунных и метаболических нарушений на миокард, обусловленное также прямым поражающим действием нарастающей концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на миокардиоциты [8]. Кроме того, установлено, что ХП вне зависимости от фазы заболевания

угнетает насосную функцию сердца в постпрандиальный период, повышает уровень эндотелина-1 и вазоинтестинального пептида в сыворотке крови, усиливает расстройства в системе микроциркуляции, изменяет жирнокислотный состав мембран эритроцитов и липопротеидов, особенно арахидоновой кислоты [3].

Пусковым моментом в инициации и прогрессировании атеросклероза следует считать результат отрицательного суммарного взаимодействия определенных факторов риска и ограничение генетически обусловленных компенсаторных механизмов, что также важно для инициации поражения и поджелудочной железы, развития апоптоза и ее фиброзирование. Факторы риска подразделяют на те, которые можно устранить (модифицированные), и те, которые устранить нельзя (немодифицированные). К первым относятся курение, дислипотеинемия (повышение уровня холестерина ЛПНП, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, повышение уровня триглицеридов – ТГ), артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, диетические нарушения (злоупотребление высококалорийной, богатой углеводами и холестерином пищей), тромбогенные факторы, недостаточная физическая активность и злоупотребление алкоголем. К факторам, которые модифицировать невозможно, относятся анамнез заболевания, наличие признаков атеросклеротического поражения сосудов независимо от локализации (коронарные, церебральные, мезентериальные или периферические артерии), генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, возраст и пол.

Несмотря на разнообразие путей реализации неблагоприятного влияния факторов риска на развитие атеросклеротического поражения сосудов, результат подобен – инициация нарушения целостности эндотелия, который теряет функцию «защитного барьера» в «ответ на повреждение» (согласно современной модели атерогенеза) [9]. Развитие атеросклеротического повреждения, в том числе сосудов, питающих поджелудочную железу, осуществляется в несколько этапов: дисфункция и повреждение эндотелия, защитный ответ эндотелия с продукцией молекул адгезии клеток, адгезия и диапедез моноцитов и Т-лимфоцитов, поглощение моноцитами окисленных ЛПНП с формированием «пенистых клеток» (в том числе в рыхлой соединительной ткани печени, поджелудочной железы [5]), миграция к интима гладкомышечных клеток, их дальнейшая пролиферация с формированием покрышки, покрывающей атеросклеротическую бляшку.

В результате исследований последних лет установлено, что реализация отрицательного влияния факторов риска осуществляется при участии оксидативного стресса, сопровождающегося нарушением баланса между защитными и повреждающими механизмами в клетке, в том числе митохондриях, нарушая такой важный энергетический механизм. Повышение свободных радикалов способствует деградации молекул оксида азота, развивается дисфункция эндотелия. При эндотелиальной дисфункции наблюдается дисбаланс между вазоактивными субстанциями,

PIXTER ГЕДЕОН  
Лікарство в Україні

Квамател®

- Інгібує секрецію HCl (нічну, базальну, стимульовану)
- Інгібує синтез пепсину
- Покращує кровоток у слизовій оболонці
- Стимулює слизоутворення і синтез простагландинів

RGD: 66452/UK

синтезуючимися в ендотелії, і порушенням адаптивної реакції в ответ на стимул [9].

Важно, чтобы дисфункция эндотелия формировалась на фоне действия факторов риска, способствующих прогрессированию его поражения, и, соответственно, играла существенную роль в атеросклеротическом процессе, в том числе в нарушении липидного обмена, особенно холестерина. Следует отметить, что в организме холестерин не находится в свободном состоянии, а связан с белками и входит в состав липопротеидов, осуществляющих транспорт холестерина из печени к периферическим клеткам (липопротеиды очень низкой плотности – ЛПОНП, а также ЛПНП) и в обратном направлении – ЛПВП [10].

Обратный транспорт из периферических клеток к печени осуществляют ЛПВП, в состав которых входят белковые фрагменты (Апо-А-I и апо-А-II), 30% фосфолипидов, 18% холестерина. Именно это существенно отличает их от ЛПНП. Активность обратного транспорта холестерина зависит от количества ЛПВП, рецепторов к Апо-А-I и их идентификации, что (согласно современным концепциям) в большей степени определяется состоянием паренхимы печени и ее функциональной компенсации и имеет значение при формировании хронической сердечной недостаточности.

Для понимания патогенеза осложнений атеросклероза, формирования коморбидности таких заболеваний, как неалкогольный стеатогепатит, стеатопанкреатит и ХП, в том числе ишемический и триглицеридемический, важным является также факт, что высокий уровень ТГ способствует образованию модифицированных богатых триглицеридами ЛПНП и ЛПВП, нарушению углеводного обмена и активации тромбообразования [11]. Особенно значимым является влияние триглицеридемии в период постпрандиальной липемии [3]. Считается, что постпрандиальная липемия может быть ведущей причиной развития атеросклероза у больных с нормальным уровнем липидов натощак [12]. Сочетание гипертриглицеридемии со снижением уровня ЛПВП рассматривается в качестве предиктора сахарного диабета (особенно при ХП) – более значимого у женщин, чем у мужчин [13], а развитие эндотелиальной дисфункции способствует возникновению дуоденогастральных рефлюксов, эрозивно-язвенных осложнений.

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни, ХП как кислотозависимых заболеваний, в том числе в сочетании с метаболическим синдромом, сводится к назначению антисекреторных препаратов (блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы), прокинетики, антацидов на фоне лечения той или иной формы ИБС. Как известно, целью антисекреторной терапии является уменьшение повреждающего действия хлористоводородной кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов эффективно снижают базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами секрецию хлорис-

товодородной кислоты в желудке, тормозят секрецию пепсина, не повреждают ацинарные клетки поджелудочной железы, их действие длится от 12 до 18 часов в зависимости от дозы.

Интерес представляет работа А.Н. Боднарчука (2005), который исследовал воздействие кислотосупрессивной терапии на течение ХП и клиническую картину ИБС. Автор пришел к выводу, что использование блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов – фамотидина (препарат Квамател) позволило сократить количество и длительность ишемических эпизодов, уменьшить внутрисосудистые нарушения на 42,5% (ибо H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов способны угнетать агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови) [14], не влияя на суправентрикулярные нарушения сердечного ритма. Не выявлено отличий между H<sub>2</sub>-блокаторами и ингибиторами протонной помпы (омепразол) во влиянии на уровень пептидов и жирнокислотный состав мембран и липопротеидов. Полученные результаты определяют дифференцированный подход к назначению каждой из групп препаратов в зависимости от особенностей кардиоваскулярной симптоматики.

Продемонстрировано, что у больных с дисфункцией эндотелия значительно чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые эпизоды в виде инсульта, инфаркта, тромбозов. Кроме того, развиваются и фатальные гастроэнтерологические состояния (гастроэзофагеальный рефлюкс – ГЭР, ГЭРБ), приводящие к развитию патологических симптомов, таких как изжога, регургитация, а также к повреждению слизистой оболочки пищевода и формированию различных осложнений, в том числе пищевода-гастроудоденальных кровотечений [15].

ГЭРБ, как известно, – широко распространенное в мире заболевание. Так, в Европе 10–20% популяции имеют данное заболевание, в Украине – 15–20,8%. Заболеваемость ГЭРБ составляет 4,5–5,4 случая на 1000 населения в год [16]. Известно, что значительное число европейцев с ХП одновременно имеют ГЭРБ и ожирение, и между ними существует прямая корреляционная связь [17]. Количество эпизодов патологического рефлюкса тесно связано со значением индекса массы тела (ИМТ). Если ИМТ 25,0–30,0 и выше – заболеваемость ГЭРБ возрастает в 2–3 раза. Снижение ИМТ нивелирует характерные признаки ГЭРБ в 3,5 раза [18].

Предполагается, что висцеральное ожирение и увеличение окружности талии приводят к повышению внутрибрюшного давления, что провоцирует развитие кислого рефлюкса, формирование ГЭРБ как следствие повышения интрагастрального давления [19]. При ХП в сочетании с ожирением (часто сопровождающимся не только стеатозом печени, но и поджелудочной железой) выявляется эрозивная форма ГЭРБ со значительным поражением слизистой оболочки пищевода, одной из причин которых может быть повышенная секреция лептина у данной группы больных [20]. При панкреатической недостаточности формируется вторичная или симптоматическая ГЭРБ.

ГЭРБ первоначально проявляется гастроэзофагеальным рефлюксом, который имеет несколько патогенетических меха-



низмов развития: гипотония или атония сфинктера, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (давление 10 мм рт.ст. вместо 30 мм рт.ст.); большое количество транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС) значительной длительности (причинами может быть незавершенное глотание – в 5–10% эпизодов ГЭР, метеоризм) и чаще после еды; нарушение перистальтики пищевода; рефлюкс желудочного содержимого и повреждение слизистой оболочки пищевода вследствие длительного воздействия хлористоводородной кислоты, пепсина и желчных кислот, лизолецитина как первоначальный причинный фактор развития ГЭР. Через определенное время развивается ГЭРБ, где патогенетические звенья более разнообразны.

К ним могут быть отнесены снижение клиренса пищевода почти в 2 раза (в норме – 400 с, при ГЭРБ – 600–800 с) за счет химического (снижение содержания гидрокарбонатов слюны или уменьшение секреции слюны) и объемного компонентов (вследствие торможения вторичной перистальтики после эпизодов рефлюкса). У пациентов с ГЭРБ и ожирением помимо замедления моторики пищевода были отмечены неудовлетворительный пищеводный клиренс, гипотензия нижнего пищеводного сфинктера, пищевод «щелкунчика» [21]. Однако ведущим патогенетическим механизмом формирования ГЭРБ у больных с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, панкреатогенным сахарным диабетом является транзиторная релаксация НПС, при этом растяжение желудка сопровождается интенсивной стимуляцией механорецепторов его проксимального отдела [22]. К тому же, немаловажное значение имеет снижение тонуса стенки грудного отдела пищевода [22]. И, естественно, нарушение координации между агрессивными факторами желудочного содержимого, забрасываемого в пищевод, и факторами защиты слизистой оболочки пищевода с преобладанием факторов агрессии [23]. Рефлюкс желчи – очень агрессивный фактор повреждения слизистой оболочки пищевода (вследствие образования лизолецитина), приводящий к нарушению регуляции проходимости электролитов и протеолитических ферментов в эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода и являющийся причиной персистирования симптомов ГЭРБ, рефрактерной к ингибиторам протонной помпы (ИПП), поскольку представляет, по сути, некислотный рефлюкс [24]. В проведении профилактических и лечебных мероприятий особо следует учитывать, что мутагенный потенциал кислого желудочного содержимого повышается при контакте слюны или пищи, богатой нитратами и нитритами. Они изменяют структуру белков, в том числе эпителия пищевода, что приводит к развитию эрозивного эзофагита, язв пищевода, метаплазии (пищевод Барретта) и новообразований пищевода. Однако имеются и ятрогенные факторы развития ГЭРБ, особенно у лиц пожилого возраста, где полиморбизм клинической симптоматики налицо и требует обязательного и длительного применения определенных лекарственных средств: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, антагонистов

кальция, холинолитиков, спазмолитиков, папаверина, дротаверина гидрохлорида, пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), нитратов, теофиллина, доксициклина. Создаются благоприятные условия для повреждения слизистой оболочки в результате атаки водородных ионов и пепсина, возникают предпосылки для хронизации процесса. Кроме этого, например, препараты группы НПВП, являясь слабыми органическими кислотами, легко проникают через фосфолипидную мембрану в цитоплазму клеток, вызывая локальные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – эрозии и язвы. Одновременно они снижают синтез липоксина, оказывающего цитопротективное действие. Исходя из этого, используемые в клинической практике сочетания альгинатов-антацидов, антацидов (Маалокс) и фамотидина (Квамател) имеют патогенетическую направленность, оказывая цитопротекторное действие, в том числе при неэрозивной форме ГЭРБ, и рекомендуются в качестве стандартных средств ступенчатой терапии ГЭРБ [25].

Эксперты отмечают, что врачам общей практики целесообразно использовать данные препараты в течение 4–8 недель не только в качестве инициальной терапии, ибо фамотидин оказывает значительный и более быстрый эффект при выраженном болевом синдроме, который характерен для ГЭРБ, сочетающейся с функциональной диспепсией [26]. Доказана также эффективность фамотидина при изжоге [27]. Nakamura и соавторы (2005) показали, что фамотидин, назначаемый пациентам с неэрозивной ГЭРБ «по требованию», адекватно контролировал симптоматику [28]. Снижение антисекреторной активности при длительном приеме фамотидина может возникать только у *Helicobacter pylori* (*Hp*) негативных пациентов. Не отмечено такого явления при самой инфекции *Hp*, что делает целесообразным включение препарата в комплекс лечения больных с ИБС и хроническим панкреатитом, сочетающимся с инфицированием *Hp*, в том числе в украинской популяции, где может достаточно часто проявляться фармакогенетическая зависимость кислото-супрессивного эффекта ИПП. Распространенность же хеликобактериоза в Украине достигает 80% [26].

Монооксид азота и другие составляющие нитрозативного стресса участвуют и в механизме развития гастродуоденальных симптоматических язв, в частности панкреатогенных (что можно рассматривать в качестве механизма формирования полиморбидных состояний или патологии). Значение имеет подавление синтеза оксида азота вследствие снижения активности фермента NO-синтазы. В результате нарушается регионарный кровоток в слизистой оболочке желудка и ДПК, в мелких сосудах слизистой оболочки желудка и ДПК образуются микротромбы, вызывающие их окклюзию, в результате нарушается микроциркуляция. Это является одним из патогенетических звеньев формирования как локального, так и системного иммунного ответа на повреждение. Данный механизм в совокупности с нейрогенным и эндокринным запускает формирование ульцерогенеза у больных с ИБС, ХП,

РІХТЕР ГЕДЕОН  
Засновник 1919 року

Квамател®

- Інгібує секрецію HCl (нічну, базальну, стимульовану)
- Інгібує синтез пепсину
- Покращує кровоток у слизовій оболонці
- Стимулює слизоутворення і синтез простагландинів

RGD: 66452/UK

сахарным диабетом, неалкогольным стеатогепатитом, которые часто (как показывает клиническая практика) способны к сочетанному течению. Учитывая, что гипоксия тканей, активация свободнорадикального окисления, формирование карбонильного и нитрозативного стресса, гемостазиологические нарушения у описываемой выше группы больных являются стрессорными факторами, то ответ на них может быть неоднозначным. При этом как общая реакция на стресс, так и расстройства адаптации, проявляющиеся кратковременными депрессивными эпизодами, могут характеризоваться (в зависимости от силы иммунного ответа) либо ярко выраженным иммунным ответом, либо угнетением функции иммунной системы [4], от чего зависит клиническая симптоматика и характер течения заболеваний.

Ведущее значение в ulcerогенезе таких стрессовых язв придают ишемии слизистой оболочки желудка и ДПК в условиях расстройства микроциркуляции, гиповолемии, плазмопотери и гипотензии; повышению продукции адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортикостероидов, катехоламинов, гистамина, оказывающих неблагоприятное действие на защитный барьер слизистой оболочки и усиливающих кислотно-пептический фактор; нарушению гастродуоденальной моторики (парез желудка и кишечника, дуоденогастральный рефлюкс). В таких случаях назначение фамотидина (Квамател) можно считать патогенетически оправданным еще и потому, что он не взаимодействует с системой цитохрома P-450 и не оказывает влияния на метаболизм в печени других препаратов. Именно поэтому его целесообразно применять у больных с ХП в сочетании с ИБС и другой коморбидной патологией, когда возникает необходимость назначения различных групп лекарственных средств [14, 26].

Таким образом, вышеизложенное заставляет задуматься об общих механизмах сочетания ИБС и гастродуоденальной патологии, которая может быть как самостоятельной (и относиться к группе кислотозависимых заболеваний), так и вторичной, т.е. симптоматической [4]. Следует сказать, что симптоматические язвы обнаруживаются у больных при сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся декомпенсацией кровообращения, на фоне гипертонической болезни, атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, в том числе при коморбидном течении с хроническим панкреатитом [14].

В настоящее время четко установлено и доказано, что пептические язвы в гастродуоденальной зоне могут возникнуть вследствие многих причин. Общеизвестными являются четыре основные причины пептических язв: инфекция *Нр*; пептические язвы вследствие приема медикаментов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты и других НПВП; язвы вследствие патологической гиперсекреции (при гастриноме, гиперкальциемии, идиопатических гиперсекреторных состояниях и др.); смешанные (например, при болезни Крона, саркоидозе, портальной гипертензии). Довольно часто вторичные (симптоматические) язвы, встречающиеся при ХП в сочетании с ИБС, являются трофическими и обы-

но локализируются в желудке, бывают множественными, нередко гигантскими [28].

К симптоматическим язвам желудка и ДПК принято относить:

- 1) стрессовые язвы (80%);
- 2) эндокринные язвы (1–2 человека на 1 млн населения);
- 3) вторичные язвы, патогенетически связанные с другими заболеваниями внутренних органов (10–30%);
- 4) лекарственные язвы, регистрирующиеся все чаще и чаще и уже в более молодом возрасте, поскольку значительно увеличилось количество людей, бесконтрольно принимающих препараты группы НПВП, а также ацетилсалициловую кислоту в качестве профилактики тромбозов при различных формах ИБС.

К настоящему времени обозначены факторы риска развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных повреждений и их осложнений при приеме НПВП: возраст старше 65 лет, где согласно данным авторов [5] имеется сочетание ИБС и ХП (риск повышается в 4 раза); наличие язвенной болезни в анамнезе; одновременный прием НПВП с глюкокортикоидами, антикоагулянтами и антиагрегантами, а также с циклоспорином А и метотрексатом; высокие дозы НПВП и комбинация препаратов этой группы; наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, эссенциальная артериальная гипертензия, печеночно-почечная недостаточность); курение. Лекарственные препараты, обладающие побочным ulcerогенным действием, чаще провоцируют рецидив язвенной болезни или реализуют генетическую предрасположенность к болезни, но могут вызывать и образование множественных острых дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК, которые относятся к симптоматическим язвам, чаще всего приводящим к гастродуоденальным кровотечениям. Лечебная тактика при кровоточащей симптоматической гастродуоденальной язве мало отличается от таковой при кровоточащей язве у больных пептической язвой, однако при выборе антисекреторной терапии следует учитывать особенности ulcerогенеза.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику достаточного количества противоязвенных препаратов, проблема эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечений остается на сегодня актуальной [29]. Сушков и соавторы (2011) использовали следующую методику лечения: 20 мг фамотидина (Квамател) внутривенно болюсно 2 раза в сутки 7 дней, затем по 20 мг перорально 2 раза в сутки. После внутривенного введения Кваматела повышение pH желудочного содержимого наблюдалось уже через 20–30 минут и сохранялось в течение 6 часов, что весьма важно в критических состояниях. Такой эффект препарата определяет одно из важных его достоинств. В качестве сравнения использовали генерический препарат омепразола по 40 мг внутривенно 2 раза в сутки 7 дней, а затем 1 капсула 2 раза в сутки. Анализировались результаты лечения, полученные за 14 дней. По скорости и эффективности действия препараты были сравнимы, но отмечена отчетливая тенденция к более выраженному повы-



шению pH в ответ на первичное болюсное введение Кваматела. Характерно, что на 3-и сутки лечения отмечен сопоставимый и достаточный эффект применения обоих препаратов, но на 7-е сутки выявлено статистически достоверное снижение эффективности омепразола. При сравнительной оценке темпов заживления дефектов слизистой оболочки оба препарата сопоставимы на первой неделе, на второй неделе лечения отмечено достоверное уменьшение размеров язвенного дефекта и значительно более быстрое уменьшение как воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки, так и эрозий при лечении Квамателом. Авторы связывают это с более стабильным контролем pH желудка за время лечения. Однако, по мнению авторов, в данном случае значение имеют также улучшение микроциркуляции, стимулирование слизиобразования, секреции бикарбонатов и синтеза простагландинов (они являются основными составляющими фармакотерапевтического действия фамотидина), что согласуется с данными С.О. Дуброва и соавторов [14]. К тому же, препарат Квамател показал сравнимую, а по влиянию на функцию печени – превосходящую безопасность, что послужило основанием для вывода авторов рекомендовать его в качестве препарата выбора при лечении кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта неопухоловой этиологии у пациентов пожилого и старшего возраста с ИБС в сочетании с ХП.

Квамател в дозе 40 мг в отличие от омепразола в дозе 40 мг улучшает кинетику желудка, что позволяет применить ранее энтеральное питание, столь необходимое для больных в критических ситуациях [30]. В руководствах по терапии тяжелого сепсиса и септического шока (который часто встречается при обострении панкреатита и может привести к синдрому системного воспалительного ответа на повреждение) указано, что всем пациентам необходимо проводить профилактику стрессовых язв желудочно-кишечного тракта. При этом доказано, что блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов имеют более высокую эффективность по сравнению с сукральфатом (уровень доказательности 1A). Фамотидин наравне с рабепразолом эффективен и для профилактики язв и кровотечений, связанных с оперативными вмешательствами, но в 1,7 раза дешевле, поэтому японские исследователи пришли к выводу о предпочтительности фамотидина [26].

Фамотидин обладает еще одним немаловажным по значимости свойством – предотвращать развитие стрессорных генерализованных реакций. Он угнетает генерацию активных форм кислорода в биологических системах за счет угнетения супероксиданиона в нейтрофилах [31] и блокирует реакции, катализируемые миелопероксидазой [32], не влияя при этом на хемотаксис и фагоцитоз [4], не способствуя распространению воспалительного ответа иммунной системы, снижая интенсивность ее реакции на повреждение. Это весьма важно для недопущения развития синдрома системного воспалительного ответа, угрожающего жизни пациента формированием септического состояния, полиорганной дисфункции.

Однако системные проявления у больных ХП в сочетании с ИБС могут сопровождать хроническое течение и проявляться похудением, потерей мышечной массы, анемией, симптомами внешнесекреторной недостаточности, развитием остеопороза, который несет опасность переломов [6]. Как известно, концентрация ионов кальция в сыворотке крови является одной из жестких констант: гипокальциемия всегда стимулирует линейное повышение уровня паратиреоидного гормона, эффект действия которого достигается путем мобилизации кальция из костей во внеклеточную жидкость. Снижение уровня кальция в сыворотке крови с последующим развитием вторичного гиперпаратиреоза индуцирует процесс остеопатий, так как снижение уровня на 1% приводит к выходу его из депо – костной ткани [33]. Оказалось, что наличие в составе желчи электролитов кальция и таких стимуляторов его всасывания в кишечнике, как витамин D и желчные кислоты, делает желчеобразование и желчевыделение важным фактором в механизмах регуляции кальциевого гомеостаза [34]. При внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, как известно, вследствие мальдигестии и мальабсорбции нарушается всасывание и обмен кальция, витамина D, его метаболитов и других минералов [35]. У больных с ИБС в сочетании с ХП отмечается хроническая воспалительная реакция, обусловленная гиперпродукцией С-реактивного белка, что способствует как развитию внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, так и нарушению внешнесекреторной функции печени, приводя к остеопорозу [36]. У больных ХП в сочетании с ИБС и остеопорозом, но без нарушения ритма, целесообразнее применять курсовое лечение с использованием фамотидина, поскольку ИПП вызывают снижение кислотопродукции, и назначение их на длительный период времени нарушает кальциевый гомеостаз, особенно при сопутствующей гипо- или ахлоргидрии.

Таким образом, Квамател прочно занимает соответствующую нишу в лечении кислотозависимых заболеваний и функциональной диспепсии (в том числе при коморбидности патологии) благодаря следующим свойствам: кислотосупрессия (ночная, базальная, стимулированная, постпрандиальная), подавление синтеза пепсина, стимуляция слизиобразования и синтеза простагландинов, улучшение микроциркуляции, цитопротекторное, антиоксидантное действие, которое предотвращает развитие системного воспалительного ответа (т.е. формирование искаженного иммунного ответа, протекающего как в острой, так и хронической фазе ХП), является профилактическим средством развития лекарственной реакции при тяжелом течении коморбидной или полиморбидной патологии, остеопении и остеопороза, и может быть использован в качестве иммуномодулятора, препарата, предотвращающего резорбцию кости, особенно у пациентов со сниженным кислотообразованием.

РІХТЕР ГЕДЕОН  
Лікарство в Україні

Квамател®

- Інгібує секрецію HCl (нічну, базальну, стимульовану)
- Інгібує синтез пепсину
- Покращує кровоток у слизовій оболонці
- Стимулює слизоутворення і синтез простагландинів

RGD: 66452/UK

## Література

- Заздравнов А.А. Диагностика та лікування хронічного панкреатиту на тлі ішемічної хвороби серця: автореф дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / А.А. Заздравнов. – Луганськ, 2002. – 16 с.
- Кендзерская Т.Б. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т.Б. Кендзерская, Т.Н. Христин, З.А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №1. – С. 10–16.
- Бондарчук О.Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите: автореф дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутренние болезни» / О.Н. Бондарчук. – К., 2005. – 20 с.
- Христин Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христин, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280 с.
- Христин Т.Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т.Н. Христин, Т.Б. Кендзерская, М.В. Дяк // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2004. – Вип. 35 – С. 374–380
- Бабінець Л.С. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті / Л.С. Бабінець, О.С. Квасницька, Л.М. Мігенька, О.Я. Пінкевич // Буковинський мед. вісник. – 2011. – №2. – С. 183–186.
- Hontsaruk D. Interconnection Between the Proteolytic and Apoptotic Activity of Blood Plasma in Patients with Chronic Pancreatitis and Concomitant Ischemic Heart Disease / D. Hontsaruk, T. Khrystych, T. Kendzerska / 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22–25 June 2011. – Magdeburg; Germany; Abstractbook, 2011. – P. 143–144.
- Христин Т.Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т.Н. Христин, Т.Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №8. – С. 83–91.
- Целуйко В.И. Атеросклероз. Частина 1 / В.И. Целуйко, Л.М. Яковлева // Ліки України. – 2008. – №2 (118). – С. 13–20.
- Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клин. геронтол. – 2009. – №1. – С. 29–38.
- Передерий В.Г. Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Вестник Клуба панкреатологов. – 2011. – №1. – С. 11–13.
- Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М., 2009. – 184 с.
- Степанова О.В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням / О.В. Степанова // Укр. терапевт. журн. – 2010. – №2. – С. 35–38.
- Дубров С.О. Сучасний погляд на H2-блокатори у критичних хворих / С.О. Дубров, А.С. Болгова // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2008. – №3. – С. 31–33.
- Малишевський І.О. Особливості клінічного перебігу гастро кровотокової дуоденальної виразки у пацієнтів літнього та старечого віку, залежно від хелікобактерної інвазії / І.О. Малишевський // Буковинський мед. вісник. – 2011. – №2. – С. 44–49.
- Фадеевко Г.Д. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетика итоприда гидрохлорида / Г.Д. Фадеевко, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1. – С. 71–77.
- Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta analysis obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143, №3. – P. 199–211.
- El-Serag H., Graham D., Satia J. et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1243–1250.
- de Vries D.R., van Herwaarden M.A., Smout A.J. et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 1349–1354.
- Бабак М.О. Вміст адипоцитарних гормонів у хворих на ерозивну форму гастроэзофагеальних рефлюксної хвороби залежно від індексу маси тіла / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1. – С. 38–43.
- Quiroga E., Cuenca-Abente E., Flum D. et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evolution with multichannel intraluminal impedance // Surg. Endosc. – 2006. – Vol. 20. – P. 49–56.
- Penagini R., Carmagnole S., Cantu P. et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 739–743.
- Чернобровий В.М., Павлова О.В. Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. В кн.: Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту / За ред. В.М. Чернобрового. – Вінниця, 1999. – С. 6–26.
- Фадеевко Г.Д. Клинико-эпидемиологические сопоставления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеевко, Т.А. Соломенцова, И.Э. Кушнер, В.М. Чернова // Ліки України. – 2011. – №3. – С. 66–69.
- Ткач С.М. Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с ларингофарингеальным рефлюксом / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1. – С. 84–92.
- Томаш О.В. Фамотидин – позиции сохраняются / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко // Medicus Amicus. – 2007. – №8. – С. 20–26.
- Nakamura T. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis / T. Nakamura, K. Shirakawa, H. Masuyama et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Suppl. 2. – P. 19–26.
- Христин Т.Н. Особенности течения симптоматических гастродуоденальных язв и врачебная тактика // Новости медицины и фармации. – 2010. – №348. – С. 27–30.
- Сушков С.В. Исследование влияния препарата Квамател на скорость заживления язвы и уровень рН с учетом побочных эффектов / С.В. Сушков, И.В. Криворотко, Е.Г. Доценко, С.Б. Пеев // Ліки України. – 2011. – №3. – С. 29–30.
- Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулуто, С.А. Васильев. – М.: Геотар-мед., 2001. – 176 с.
- Zimmerman J. H2-antagonist inhibition of human neutrophil superoxideanion synthesis // J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1989. – Vol. 14, №5. – P. 487–494.
- Van Zyl J.M., Kriegl A., van der Walt D. Antioxidant properties of Y<sub>2</sub>-receptor antagonists. Effects on myeloperoxidase-catalysed reactions and hydroxyl radical generation in a ferrous-hydrogen peroxide system // J. Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 45, №12. – P. 2389–2397.
- Пасиешвили Л.М. Роль захворювань пищеварительного канала в формуванні і прогресуванні вторинного остеопорозу / Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4. – С. 12–18.
- Анохіна Г.А. Дискінезії жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів / Г.А. Анохіна // Укр. мед. часопис. – 1997. – №1. – С. 31–36.
- Губергич Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; этиопатогенетические варианты и лечение / Н.Б. Губергич // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №3. – С. 24–32.
- Христин Т.Н. Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации / Т.Н. Христин // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №1. – С. 98–102.

