

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ БЛОКАТОРОВ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

И.Н. Скрыпник, В.М. Потяженко, Т.В. Мельник

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Ключевые слова: язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит, неспецифический язвенный колит, лечение, фамотидин.

В последние годы в связи с расширением арсенала противокислотных препаратов весьма актуально определить место блокаторов H_2 -гистаминорецепторов в лечении кислотозависимых заболеваний.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов используются в гастроэнтерологии с 1970 г., когда был синтезирован первый препарат этой группы — циметидин. В настоящее время есть пять поколений блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин), отличающихся друг от друга фармакодинамическими параметрами вследствие разной химической структуры молекулы [3]. Низатидин и роксатидин хотя и более поздние поколения препаратов, но по фармакодинамическим эффектам практически не отличаются от фамотидина, не имея существенных преимуществ [4].

Эквивалентные суточные дозы различных H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов:

- циметидин — 800—1000 мг;
- ранитидин — 300 мг;
- фамотидин — 40 мг;
- низатидин — 300 мг;
- роксатидин — 150 мг.

При этом степень подавления синтеза хлористоводородной кислоты в париетальных клетках СОЖ составляет за 24 ч при приеме фамотидина 90%, ранитидина — 70%, циметидина — 40—60% [5].

Основные механизмы действия H_2 -гистаминоблокаторов:

- эффективное ингибирование продукции HCl путем воздействия на гистаминовые рецепторы II типа, локализирующиеся в париетальных клетках дна и тела желудка;

- блокада мембранной гистаминзависимой аденилатциклазы париетальных, главных клеток желудка и панкреатоцитов, что способствует снижению образования цАМФ, который наряду с Ca^{2+} и кальмодулином отвечает за синтез H^+ и панкреатических ферментов [2, 12].

Таким образом, H_2 -гистаминоблокаторы снижают кислотообразование в желудке за счет угнетения образования H^+ в париетальных клетках и ингибируют синтез пищеварительных панкреатических энзимов.

Показания к назначению H_2 -гистаминоблокаторов

Несмотря на ограничение показаний к назначению H_2 -гистаминоблокаторов [42], эта группа препаратов часто применяется в гастроэнтерологии.

1. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), в т. ч. осложненная желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК).

2. Хронические гастриты, дуодениты.

3. Симптоматические эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищевого канала (лечение и профилактика):

- а) стрессовые (при обширных ожогах, обморожениях, черепно-мозговых травмах и операциях, инфаркте миокарда);
- б) эндокринные (синдром Золлингера—Эллисона, гиперпаратиреоз);
- в) лекарственные (НПВП-гастропатии, стероидные гормоны);
- г) гепатогенные;
- д) острый лейкоз;

- е) трофические (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хронические неспецифические заболевания легких, недостаточность кровообращения, уремия, алкоголизм).

4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

5. Острый, острый рецидивирующий и хронический рецидивирующий панкреатиты (острая атака хронического панкреатита).

6. Неспецифический язвенный колит (НЯК).

7. Диспепсические симптомы (без предварительного обследования).

8. Профилактика аспирационных пневмоний при эндотрахеальном наркозе.

Основные преимущества фамотидина по сравнению с H_2 -блокаторами I и II поколений:

- высокоселективен;
- в 40 раз активнее циметидина и в 8—10 раз активнее ранитидина;
- медленнообратимый, практически не вызывает синдрома отмены;
- эффективен при однократном приеме;
- обладает большей длительностью действия (до 12 ч);
- на клинически значимом уровне не взаимодействует с системой цитохрома P_{450} , не влияет на метаболизм других лекарственных средств;
- не снижает активности алкогольдегидрогеназы в печени;
- высокогидрофилен, поэтому не проникает в ткани и не взаимодействует с H_2 -рецепторами в других органах;
- частота побочных эффектов не более 0,8%;

- не обладает антиандрогенным действием, не вызывает импотенцию;
- не повышает уровня пролактина, не вызывает гинекомастии;
- наличие лекарственной формы для внутривенного введения [5, 43].

Терапевтические подходы к лечению ГЭРБ

Фармакоэкономический анализ исследований, оценивающих различные стратегии лечения ГЭРБ:

- «step down» терапии с использованием ингибиторов протонной помпы с последующим применением менее сильного кислотоингибирующего препарата;
- «step up» терапии, начинающейся с блокатора H_2 -рецепторов гистамина (фамотидина) или прокинетиков, а при неэффективности — повышение дозы с блокатора H_2 -рецепторов гистамина или применение более сильного кислотосупрессора.

Эти свойства свидетельствуют о противоречивой их оценке [26, 47].

A. Eggleston и соавторы [37], A. Sonneberg и соавторы [45], оценивая фармакоэкономические аспекты терапии ГЭРБ, считают «step up» терапию менее дорогостоящей.

Однако базисной терапией ГЭРБ является применение ИПП. В случае ночной гиперсекреции хлористоводородной кислоты при ГЭРБ общепринято добавлять к ИПП ночную дозу H_2 -гистаминоблокатора (квamatел — по 20—40 мг), так как ИПП угнетают секрецию, а H_2 -блокаторы гистаминорецепторов ингибируют синтез хлористоводородной кислоты. Это оправдано основными критериями оценки лечения — эффективность/стоимость [25, 27].

В редких случаях непереносимости ИПП, обусловленной развитием аллергических или псевдоаллергических реакций, эффективное подавление секреции возможно и назначением только H_2 -блокаторов гистаминорецепторов в максимальных терапевтических дозах (фамотидин — до 160 мг/сут) [6]. Для консервативного лечения больных с пищеводом Барретта также применяют H_2 -гистаминоблокаторы [9].

Место H_2 -гистаминоблокаторов в комплексе лечения ЯБ

При выборе антисекреторных препаратов для лечения язвенной болезни (ЯБ) с нормальной или незначительно увеличенной кислотообразующей функцией желудка целесообразно назначать H_2 -блокаторы гистамина [31]. Лишь при тяжелом течении ЯБ, значительном увеличении кислотопродукции, пептической язве пищевода показаны ИПП.

Установленная способность H_2 -гистаминоблокатора фамотидина (квamatела) стимулировать регенераторные процессы в краевых клетках язвы желудка, повышать защитные свойства слизистой оболочки желудка (СОЖ) в результате усиления в ней кровотока, интенсифицировать синтез простагландинов, гидрокарбонатов и протективной слизи при одновременном ингибировании продукции пепсина объясняет эффективность его применения у больных с обострением ЯБЖ со сниженными показателями желудочной секреции [1].

Сравнительный анализ влияния H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов II и III поколений на показате-

ли внутрижелудочного pH показал, что при проведении острой лекарственной пробы у больных ЯБДК более быстрый ответ выявлен на квamatел (pH > 4 в течение 1 ч у 70,6% больных). Подобный эффект наблюдался лишь у 10,7% больных в ответ на прием ранитидина. В среднем после введения 150 мг ранитидина pH повысился до 4 через (2,3 ± 0,3) ч, а после квamatела — через (1,4 ± 0,2) ч. Длительность противокислотного эффекта также была большей при приеме квamatела — (11,7 ± 1,6) ч против (5,2 ± 0,6) при введении ранитидина [23].

Квamatел целесообразно назначать больным ЯБ, не ассоциированной с *H. pylori*, в дозе 40 мг/сут в течение 4—8 нед, а затем в целях профилактики обострения — по 20 мг на ночь в течение 6 мес. Поддерживающие дозы препарата достоверно снижают частоту развития осложнений ЯБ, в частности повторных кровотечений [22].

Преимуществом квamatела является наличие инъекционной формы для внутривенного введения, что позволяет применять препарат при желудочно-кишечных кровотечениях.

У больных ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*, осложненной впервые возникшим или рецидивирующим кровотечением на фоне инфузионной терапии фамотидином (квamatелом) и пиренцепином, к концу 2-х суток зарегистрирована остановка кровотечения. Круглосуточный pH в желудке удерживался на уровне 4,9 ± 0,3, что способствует остановке кровотечения [11]. Таким образом, консервативное лечение с использованием современного H_2 -гистаминоблокатора квamatела значительно уменьшает процент оперативных вмешательств, повышает pH > 4 в полости желудка, способствуя увеличению адгезивности тромбоцитов в зоне язвы и уменьшая геморрагические осложнения.

Трехкомпонентная терапия квamatелом по 40 мг/сут, метронидазолом и амоксициллином (согласно Российским рекомендациям) в общепринятых дозах способствует быстрому рубцеванию язвенного дефекта слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и эрадикации *H. pylori* в 91,2% случаев [23].

Целесообразно включать квamatел (по 80 мг/сут в течение 7—10 сут) с последующей поддерживающей терапией (по 40 мг/сут в течение 14 сут) во все схемы антихеликобактерной терапии на основе препаратов висмута [39].

H_2 -блокаторы гистамина (ранитидин, фамотидин) ингибируют пепсиновый протеолиз, который имеет кислотозависимый характер и играет важную роль в скорости заживления гастродуоденальных язв, которая максимальна в условиях фармакологически индуцируемой ахлоргидрии [7].

Установлено, что монотерапия H_2 -гистаминоблокаторами у больных ЯБ способствует повышению в 1,8—2,5 раза ферментативной активности дипептидазы и щелочной фосфатазы в слизистой оболочке тонкой кишки, активность которых в период обострения заболевания снижается в 2,2—4,5 раза [20]. Таким образом, H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов у больных ЯБ, кроме противокислотного эффекта, улучшают гидролитическую функцию тонкой кишки.

На основании гистоэнзимологических исследований биоптатов СОЖ у больных ЯБДК в результате лечения

фамотидином (квamatелом) установлено уменьшение активности лизосомальных ферментов (кислой фосфатазы и арилсульфатазы), ферментов дыхательной цепи митохондрий (цитохромоксидазы и сукцинат-дегидрогеназы) и сосудистой стенки (щелочной фосфатазы, Mg-зависимой АТФазы), что свидетельствует об устранении проявлений гиперкатаболизма, гипоксии и нарушений микроциркуляции в СОЖ [17].

Терапия квamatелом больных ЯБЖ в сочетании с сахарным диабетом I и II типов приводит к уменьшению пролиферации СОЖ, что следует рассматривать как положительный результат терапии [28]. Усиление пролиферации СОЖ при переводе больных сахарным диабетом II типа на инсулин может играть негативную роль в процессе заживления язв.

Отмечена высокая эффективность квamatела у больных сахарным диабетом и гастродуоденальными язвами по сравнению с терапией ранитидином и антацидами: через 3 нед у 85% больных зарубцевались язвенные дефекты, а диспепсические симптомы исчезли к концу 1-й недели лечения. При этом назначение квamatела больным сахарным диабетом с гастродуоденальными язвами на фоне неизменной сахароснижающей терапии улучшает гликемический профиль [29].

Актуальна и разработка поддерживающей терапии кислотозависимых заболеваний с использованием блокаторов H_2 -гистаминорецепторов.

Показания к поддерживающей терапии гиперацидных состояний:

- больные ЯБ с осложненным течением при противопоказаниях к операции;
- больные ЯБ с часто рецидивирующим или осложненным течением без эрадикации *H. pylori*;
- упорное течение ГЭРБ при противопоказаниях к операции;
- эрозивно-язвенные поражения органов пищеварения при постоянно действующих повреждающих факторах (прием НПВП, глюкокортикоидов, атеросклероз, уремия).

Терапия малыми дозами фамотидина

В малых дозах H_2 -блокаторы гистамина (в 2 раза меньше) обладают иммуномодулирующим эффектом, стимулируют синтез sIgA — местный иммунитет слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, активизируя систему «плазмоцит—фибробласт», т. е. заживление язвы.

Под влиянием малых доз H_2 -блокаторов гистамина (квamatела) возрастает синтез плазмоцитами СО гастродуоденальной зоны sIgA, и через систему «макрофаг — фибробласт» достигается не только заживление язвы, но и усиление пролиферации СОЖ и СОДК [14, 16].

В целях терапии уменьшенными дозами квamatела компания «Gedeon Richter» (Венгрия) предложила новую форму препарата — квamatел мини (квamatел 10 мг). Показания к применению квamatела мини:

- изжога и симптомы, связанные с гиперацидностью;
- для предупреждения постпрандиального гиперацидного состояния;
- как компонент поддерживающей терапии кислотозависимых состояний (для предупреждения rebound acid effect).

Способ применения и дозы: для уменьшения изжоги или устранения жалоб и боли, связанных с гиперацидностью (по 1 таблетке в 1 сут, запивать водой); для предупреждения постпрандиальных признаков и изжоги (по 1 таблетке за 1 ч до еды, запивать водой; максимальная суточная доза — 2 таблетки).

При единичных симптомах изжоги и других проявлениях гастроэнтерального дискомфорта у беременных может быть использован фамотидин, поскольку он не оказывает тератогенного и гепатотоксического влияния, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата [46].

Применение H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов при НПВП-гастропатиях и заболеваниях поджелудочной железы

H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов (наряду с синтетическими аналогами простагландина E_1) и ИПП используют для лечения и профилактики НПВП-гастропатий. При этом целесообразно назначать стандартные или (лучше) удвоенные дозы: квamatел — по 40—80 мг/сут [21].

В патогенезе многих заболеваний органов пищеварения ведущая роль отводится окислительному стрессу при снижении активности антиоксидантной системы (АОС) [32].

Применение H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов при острых панкреатитах, острых рецидивирующих панкреатитах, острых атаках хронического панкреатита основано на их способности подавлять генерацию супероксиданиона в нейтрофилах [49], блокировать реакции, катализируемые миелопероксидазой [48].

H_2 -блокаторы, не являясь прямыми scavenger-ами активных форм кислорода, блокируют активность гидроксильного (ОН) радикала, превосходя в несколько раз истинный scavenger — маннитол [35], а также усиливают активность основного фермента антиоксидантной системы (АОС) — супероксиддисмутазы [40]. Посредством кальцийзависимого механизма они действуют в биосистемах с мембраноассоциированной ферментативной активностью [41].

Весьма важным эффектом H_2 -гистаминоблокаторов является их способность подавлять агрегацию тромбоцитов, улучшая таким образом реологические свойства крови [44]. Это необходимо для патогенетического лечения больных острым и хроническим панкреатитами.

Квamatел в разной степени подавляет вызванную различными индукторами активацию нейтрофилов. Функция рецепторов, ответственных за хемотаксис нейтрофилов и проницаемость их мембран, при терапевтических концентрациях препарата не затрагивается, однако при этом существенно подавляется функция рецепторных структур, ответственных за генерацию активных форм кислорода [32].

H_2 -блокаторы уменьшают генерализацию активных форм кислорода в нейтрофилах, не влияя на их хемотаксис и фагоцитоз, что свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма [41].

Точкой приложения (мишенью) для антиоксидантного действия квamatела является перинеуральное воспаление в ткани поджелудочной железы с усиле-

нием лейкоцитарной инфильтрации, что является одним из патогенетических механизмов формирования болевого синдрома при остром панкреатите и острых атаках хронического панкреатита (ХП) [8, 10, 32].

На этапе борьбы с болью, в целях снижения внутрипанкреатического давления, целесообразно назначать H_2 -блокаторы рецепторов гистамина в сочетании с таблетированными ферментными препаратами [30].

Квамател — высокоэффективный препарат для лечения больных с острыми атаками ХП и способствует переходу заболевания в стадию ремиссии, что подтверждается уменьшением или исчезновением клинических проявлений заболевания, снижением «уклонения панкреатических ферментов» в кровь, исчезновением гиперамилаземии и гиперамилазурии, уменьшением процессов перекисного окисления липидов и повышением АОС, свидетельствующих о повышении резистентности панкреатитов [13, 15, 18].

Таким образом, назначение кваматела больным с острыми, острыми рецидивирующими и острыми атаками ХП основано на выраженном антисекреторном эффекте препарата, его способности обеспечивать функциональный покой ацинарным клеткам поджелудочной железы и улучшение микроциркуляции в ней; повышении резистентности панкреатитов и обратном развитии аутолиза в ткани органа, что обеспечивает переход заболевания в стадию ремиссии.

Ингибиторы протонной помпы опосредованно снижают рН в полости двенадцатиперстной кишки, не влияя на синтез панкреатических пищеварительных гормонов в поджелудочной железе, т. е. не обеспечивают ее достаточный функциональный покой [10, 14].

Включение H_2 -блокаторов гистаминорецепторов в комплексы лечения больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью наряду с проведением деконтаминации двенадцатиперстной кишки позволяет снизить дозу ферментных препаратов и повысить эффективность заместительной терапии [33]. Это обусловлено тем, что в развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы большую роль играют избыточный бактериальный рост в двенадцатиперстной кишке и снижение интрадуоденального уровня рН.

H_2 -антагонисты способны оказывать иммуномодулирующее действие, предполагаемыми механизмами которого могут быть: подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов, повышение продукции интерлейкина-2, активности натуральных киллерных клеток и выработки иммуноглобулинов [38].

По выраженности иммуномодулирующего действия H_2 -антагонисты располагаются в следующем порядке: циметидин > ранитидин > фамотидин [39].

Необходимо учитывать, что метаболизм H_2 -антагонистов опосредуется системой цитохрома P_{450} и повреждающее действие на печень может быть обусловлено ингибирующим влиянием на указанную ферментную систему других лекарственных средств [34].

Нефротоксичность и гепатотоксичность, непосредственно связанные с применением H_2 -антагонистов, являются редкими побочными эффектами этого класса лекарственных препаратов (в основном I и II поколения) и проявляются преимущественно у пожилых людей. Механизм нефротоксического действия

обусловлен фармакологическим влиянием на функцию Т-лимфоцитов, гепатотоксический эффект связан с гепатоцеллюлярным поражением и холестазом [24].

Показания к назначению

H_2 -гистаминоблокаторов при НЯК

Относительно новым показанием к назначению блокаторов H_2 -гистаминорецепторов является их включение в комплексную терапию больных неспецифическим язвенным колитом независимо от степени тяжести, что позволяет достичь положительного клинического эффекта с регрессией воспалительно-деструктивного процесса в толстой кишке в 92% случаев [19].

Методологическим подходом к назначению кваматела при НЯК является наличие общего с язвенной болезнью морфологического субстрата в период максимальной активности процесса, а также его фармакологические эффекты: антисекреторный, цитопротекторный, способность улучшать микроциркуляцию, уменьшение дегрануляции тучных клеток и снижение уровня гистамина в периульцерозной зоне.

Применение фамотидина (кваматела) у больных НЯК сопровождается увеличением бокаловидных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, уменьшением межклеточных пространств, стабилизацией апикальной поверхности призматических клеток, способствует грануляции язв и эпителизации эрозий. При этом снижается в 2,2 раза уровень гистамина и увеличивается на 90% концентрация серотонина в крови.

Курсовое назначение кваматела (4—6 нед 2—3 раза в год при средней тяжести, 6—8 нед 2—3 раза в год при тяжелой степени на фоне базисной терапии НЯК) сокращает продолжительность лечения на 6—12 сут, уменьшает количество рецидивов в 1,5—2 раза, способствует снижению интенсивности и длительности лечения.

Выводы

1. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов являются эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний и неспецифического язвенного колита, учитывая фармакоэкономические аспекты терапии.

2. Фамотидин (квамател) — препарат выбора среди H_2 -гистаминоблокаторов, учитывая основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, а также минимум побочных эффектов препарата.

3. Отличительным преимуществом кваматела является наличие инфузионной формы препарата, что дает возможность использовать его при остром, остром рецидивирующем и острых атаках хронического панкреатита; язвенной болезни, манифестирующей упорной абдоминальной болью, гастро- и дуоденостазом и/или осложненной желудочно-кишечным кровотечением; неспецифическом язвенном колите. Высокая терапевтическая эффективность кваматела при хроническом хеликобактерном гастрите, язвенной болезни, панкреатитах, неспецифическом язвенном колите обусловлена не только подавлением нислотопродукции в париетальных клетках СОЖ, но и его выраженными антиоксидантными свойствами.

4. Лечение фамотицином (квamatелом) при гастродуоденальных язвах и сахарном диабете приводит к быстрому рубцеванию язвенного дефекта, улучшая при этом гликемический профиль пациентов.

5. Проведение поддерживающей терапии кислотозависимых заболеваний наиболее рационально при назначении малых доз фамотицина — квamatела мини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Алексеев С.А., Тимошин С.С.* Влияние блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов на репаративные процессы в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью желудка // Тер. арх.— 1999.— Т. 71, № 2.— С. 23—26.
2. *Бабак О.Я., Береза Н.М., Дегтярёва И.И. и др.* Эффективность терапии язвенной болезни фамотицином — блокатором H₂-рецепторов гистамина третьего поколения // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 1997.— № 4.— С. 54—58.
3. *Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К.: Интерфарма, 2000.— 178 с.
4. *Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д.* Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.— Х.: Основа, 1997.— 238 с.
5. *Белюсова Е.А.* Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии // Новости мед. и фарм.— 2004.— № 17.— С. 6—7.
6. *Буверов А.О.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: что делать, когда неэффективны ингибиторы протонной помпы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2001.— Т. 11, № 5.— С. 71—73.
7. *Горшков В.А., Сказываева Е.В., Миргородская Е.В.* Влияние современных ингибиторов солянокислой секреции на скорость пепсинового протеолиза в желудке // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 88.
8. *Губергриц Н.Б., Христин Т.Н.* Клиническая панкреатология // Донецк: Лебедь, 2000.— 416 с.
9. *Дегтярёва И.И.* Клиническая гастроэнтерология.— М.: МИА, 2004.— 616 с.
10. *Дегтярёва И.И., Оседло Г.В., Потяженко В.М.* Современный взгляд на патогенетическое лечение больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитом // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 2.— С. 36—38.
11. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н.* Современные подходы к консервативному лечению язвенной болезни, осложненной кровотечением // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.— 2001.— Т. 5, № 1.— С. 63—64.
12. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н., Потяженко В.М.* Применение квamatела при заболеваниях органов пищеварения.— Харків, 2002.— С. 34.
13. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др.* Лечение квamatелом больных с острыми атаками хронического панкреатита // Укр. тер. журн.— 2004.— № 2.— С. 87—92.
14. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н., Козачок Н.Н. и др.* Эффективность применения квamatела при заболеваниях органов пищеварения // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 4.— С. 70—77.
15. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н., Потяженко В.М., Оседло Г.В.* Особенности патогенетического лечения больных острым и хроническим рецидивирующим панкреатитами квamatелом и гастроцепином // Гастроэнтерология.— 2001.— Вип. 32.— С. 467—472.
16. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.Н., Скопиченко С.В. и др.* Консервативное лечение острых панкреатических атак и компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Збірн. наук. праць співроб. КМАПО.— К., 2000.— Вип. 9, Кн. 4.— С. 644—648.
17. *Дегтярёва И.И., Харченко Н.В., Лодяная Е.В. и др.* Гистозимологические и ультраструктурные изменения слизистой оболочки желудка при язвенной болезни после лечения пиренцецином и H₂-блокаторами гистаминорецепторов // Врачеб. дело.— 1995.— № 1—2.— С. 48—51.
18. *Дегтярёва И.И., Скрыпник И.М., Потяженко В.М., Скопиченко С.В.* Диференційована патогенетична терапія різноманітних форм хронічного панкреатиту // Матер. XV з'їзду терапевтів України.— К., 2004.— С. 38.
19. *Дейнеко Н.Ф., Руденко Л.П., Сергиенко Е.И.* Патогенетическое обоснование использования квamatела (фамотицина) в лечении неспецифического язвенного колита // Врачеб. практика.— 2000.— № 1.— С. 78—83.
20. *Еремина Е.Ю., Козлова Л.С., Ткачева М.И.* Динамика показателя кишечного гидролиза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в процессе лечения в зависимости от вида терапии // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 88.
21. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Макарьянц М.Л.* Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы риска, лечение, профилактика // Клин. мед.— 2001.— Т. 79, № 3.— С. 4—7.
22. *Кляритская И.Л., Курченко М.Г.* Применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 91—93.
23. *Маев И.А., Андреев Н.Г., Вальцова Е.Д. и др.* Использование суточного мониторирования pH желудочного сока для оценки эффективности противоязвенной терапии // Тер. арх.— 2000.— Т. 72, № 2.— С. 8—11.
24. *Полонский В.М.* Нефротоксичность и гепатотоксичность: редкие побочные эффекты антагонистов гистаминовых рецепторов // Фарматека.— 2001.— № 8.— С. 51—57.
25. *Старостин Б.Д.* Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии // Русс. мед. журн.— 1998.— Т. 6, № 19.— С. 1271—1280.
26. *Старостин Б.Д.* Фармакоэкономические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2000.— Т. 10, № 5.— С. 50—55.
27. *Старостин Б.Д.* Эффективность гастросидина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2004.— № 2—3.— С. 141.
28. *Федорченко Ю.Л., Гончарова Е.Н., Коблова Н.М.* Влияние фамотицина (квamatела) на пролиферативную активность желудочного эпителия у больных язвенной болезнью желудка и сахарным диабетом // Клин. фармакол. и тер.— 2002.— № 1.— С. 30—32.
29. *Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г.* Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квamatелом // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2002.— Т. 12, № 2.— С. 82—88.
30. *Харченко Н.В.* Лечение больных хроническим панкреатитом. купирование болевого синдрома // Заболевания поджелудочной железы: Матер. V Национ. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины.— К., 2003.— С. 56—63.
31. *Харченко Н.В.* Особенности лечения больных язвенной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori* // Врачеб. дело.— 1999.— № 2.— С. 70—74.
32. *Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., Сафронов В.Г.* Квamatел (фамотидин) против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы // Здоров'я України.— 2004.— № 18.— С. 18—19.
33. *Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. и др.* Пути повышения эффективности ферментной терапии в коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелу-

дочной железы / Матер. V съезда научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессии ЦНИИГ.— М., 2005.— С. 419—420.

34. *Black M.* Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine H₂-receptor antagonists // *Am. J. Med.*— 1987.— Vol. 83, N 6.— P. 68—75.

35. *Ching T.L., Haenen G.R., Bast A.* Cimetidine and other H₂-receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers // *Chem. Biol. Interact.*— 1993.— Vol. 86.— № 2.— P. 119—127.

36. *De Vault K.R., Castell D.O.* and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94, N 6.— P. 1434—1442.

37. *Eggleston A., Wigerinck A., Huijghebaert S. et al.* Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis // *Gut.*— 1998.— Vol. 42.— P. 13—16.

38. *Fujimoto M., Kimata H.* Histamine inhibits immunoglobulin production via histamine H₂-receptors without affecting cell growth in human cells // *Clin. Immunol. Immunopathol.*— 1994.— Vol. 73.— P. 96—102.

39. *Hahm K.B., Kim W.H., Lee S.I. et al.* Comparison of immunomodulatory effects of the histamine-2 receptor antagonists cimetidine, ranitidine and famotidine on peripheral blood mononuclear cells in gastric cancer patients // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 30.— P. 265—271.

40. *Kedziora-Kornatowska K., Tkaczewski W., Blaszczyk J. et al.* Effect of the H₂ histamine receptor antagonist on oxygen metabolism in somemorphotic blood elements in patients with ulcer disease // *Hepatogastroenterology.*— 1998.— Vol. 45, N 19.— P. 276—280.

41. *Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K.* The effects of cimetidine, ranitidine and famotidine on human neutrophil functions // *Anesth. Analg.*— 1999.— Vol. 89, N 1.— P. 218—224.

42. *Modlin J.M.* From prout to the proton pump // *Schnetztor-Verlag: GmbH Konstanz*, 1995.— 100 p.

43. *Modlin J.M.* Inhibition of the histamine2-receptors // In book «Acid Related diseases», Chapter 2, Schnetztorvorlag GmbH Konstanz, 1998.— P. 121—125.

44. *Nakamura K., Kariyazono H., Shinkawa T. et al.* Inhibitory effects of H₂-receptor antagonists on platelet function in vitro // *Hum. Exp. Toxicol.*— 1999.— Vol. 18, № 8.— P. 487—492.

45. *Sonnenberg A., Inadomi J.M., Becker L.A.* Economic analysis of step-wise treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 13, N 8.— P. 1003—1013.

46. *Takagi T., Takeda M., Fujihava A. et al.* General pharmacological properties of a new potent H₂-blocker, Famotidine (YM 11170) // *Pharmacometrics.*— 1983.— Vol. 26, N 4.— P. 599—611.

47. *Tytgat G.N.J., Janssens J., Reynolds J.C., Wienbeck M.* Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetik therapy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1996.— Vol. 8.— P. 603—611.

48. *Van Zyl J.M., Kriegler A., van der Walt B.* Anti-oxidant properties of H₂-receptor antagonists. Effects on myeloperoxidase-catalysed reactions and hydroxyl radical generation in a ferrous-hydrogen peroxide system // *J. Biochem. Pharmacol.*— 1993.— Vol. 45, N 12.— P. 2389—2397.

49. *Zimmerman J.* H₂-antagonist inhibition of human neutrophil superoxide anion synthesis // *J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 1989.— Vol. 45, N 5.— P. 487—494.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ БЛОКАТОРІВ H₂-ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

І.М. Скрипник, В.М. Потяженко, Т.В. Мельник

У статті наведено дані про механізм дії, класифікацію H₂-гістаміноблокаторів. На підставі даних літератури, а також власних досліджень визначено роль та місце H₂-гістаміноблокаторів у фармакотерапії кислотозалежних хвороб (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, в тому числі ускладнена кровотечею; хронічний панкреатит) та неспецифічного виразкового коліту.

MODERN APPROACHES TO ADMINISTRATION OF H₂-HISTAMINE RECEPTORS BLOCKERS FOR THE TREATMENT OF DIGESTIVE DISEASES

I.N. Skrypnik, V.M. Potyazhenko, T.V. Melnyk

In the article data on mechanism of action and classification of H₂-histamine receptors blockers have been presented. On the basis of literature data as well as own observations the role and place of H₂-histamine receptors blockers in the pharmacotherapy of acid-dependent disease (gastroesophageal reflux disease, ulcerative disease, including those complicated with bleedings; chronic pancreatitis) and nonspecific ulcerative colitis.