



Т.Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в лечении больных хроническим панкреатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями органов пищеварения

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца, хронический панкреатит, эрозии, язва двенадцатиперстной кишки, симптоматические язвы, гастродуodenальные кровотечения.

Установлено, что стенокардию или атеросклеротический (постинфарктный) кардиосклероз выявляют у 15 % больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе и с хроническим панкреатитом (ХП), а у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота случаев ХП составляет 12,9 % [8], что значительно превышает средний популяционный показатель по Украине — 1,06 % [9]. Объясняется это отрицательным влиянием сниженной насосной функции сердца у данной категории пациентов и атеросклеротическим поражением магистральных сосудов, участвующих в кровоснабжении поджелудочной железы. Системная гипоксия при ИБС создает условия для фиброзирования паренхимы поджелудочной железы. Клиническое течение ХП у данной категории пациентов имеет свои особенности, которые зависят как от фоновой патологии, так и от причин поражения поджелудочной железы [8, 9].

Согласно результатам мультицентрового исследования, проведенного в 6 странах (Италия, Германия, США, Швеция, Дания, Швейцария), в случае ХП 10-летней давности умирает свыше 30 % больных, а при длительности заболевания 20 лет и больше — свыше 50 % больных. Боль-

шинство больных умирают преимущественно вследствие осложнений или сопутствующих заболеваний, среди которых ИБС играет важную роль [4].

Известно, что ХП ухудшает клиническое течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [25].

Невыясненность отягчающих механизмов оставляет открытым вопрос об оптимальности медикаментозного лечения, что снижает эффективность лечения больных с ИБС, обуславливает появление осложнения, является причиной полипрагмазии, в ряде случаев вызывающей формирование лекарственных поражений печени и поджелудочной железы. Поэтому изучение данных механизмов является актуальным заданием.

В ряде исследований показано, что в период обострения ХП ухудшается клиническая симптоматика ИБС, увеличивается количество эпизодов ишемии, при этом не влияя на их длительность. Так, согласно исследованиям А.Н. Боднарчука (2005), количество эпизодов ишемии миокарда при ХП в период обострения в 1,8 раза превышает соответствующий показатель у больных ХП в период ремиссии, а общая длительность ишемии увеличивается в 4,3 раза. Желудочно-

вые нарушения ритма регистрируют в 2,3 раза чаще, чем у больных ХП в период ремиссии [4].

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 с ИБС и ХП в период ремиссии длительность ишемии была 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). Частота желудочковых нарушений ритма увеличивалась в 2,5 раза в постпрандиальный период и в 2,5 раза — в ночной. Эпизоды желудочковой тахикардии регистрировали в 3 раза чаще у больных с коморбидным течением заболеваний (по сравнению с группой больных с ИБС без сопутствующего ХП).

У больных с ИБС и сопутствующим ХП клеточные мембраны и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) содержат арахидоновой кислоты в 2,95 раза меньше нормы и на 60 % меньше насыщенных жирных кислот. Это способствует 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 (ТГ) и липопротеиды имеют отношение не только к формированию нарушения липидного обмена, но и к торпидному течению хронической воспалительной реакции в клетках паренхимы внутренних органов, обусловленной искаженным иммунным ответом [5].

Наличие сходных этиопатогенетических звеньев ИБС и ишемического ХП способствует одновременному поражению сердца и поджелудочной железы, а также взаимоотношающему течению заболеваний, сочетающихся с хронической сердечной недостаточностью [3, 24, 30]. Клиницисты при этом часто отмечают токсико-дистрофическое влияние ферментемии, аутоиммунных и метаболических нарушений на миокард, обусловленное прямым поражающим действием нарастающей концентрации продуктов перекисной окисляции липидов (ПОЛ) на миокардиоциты [23]. Кроме того, установлено, что ХП вне зависимости от фазы заболевания, угнетает насосную функцию сердца в послепищевой период, повышает уровень эндотелина-1 и вазоинтестинального пептида в сыворотке крови, усиливает расстройство в системе микроциркуляции, изменяет жирнокислотный состав мембран эритроцитов и липопротеидов [4].

Пусковым моментом в инициации и прогрессировании атеросклероза следует считать отрицательное суммарное действие факторов риска и ограничение генетически обусловленных компенсаторных механизмов, это также играет важную роль в инициации поражения и поджелудочной железы, ее фиброзированию и апоптозу.

Факторы риска подразделяют на такие, которые можно устранить (модифицированные), и такие, которые устранить нельзя (немодифицированные). К первым относят курение, дислипотеинемия (повышение уровня холестерина ЛПНП, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня ТГ), артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, диетические нарушения (злоупотребление высококалорийной, богатой углеводами и холестерином пищей), тромбогенные факторы, недостаточную физическую активность и злоупотребление алкоголем. К факторам, которые модифицировать невозможно, относят анамнез заболевания, наличие признаков атеросклеротического поражения сосудов независимо от локализации (венечные, церебральные, мезентериальные или периферические артерии), генетическую предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, возраст и пол.

Несмотря на разнообразие путей реализации неблагоприятного влияния факторов риска, результат одинаков — инициация нарушения целостности эндотелия, который утрачивает функцию «защитного барьера» в «ответ на повреждение» (согласно современной модели атерогенеза) [26]. 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 и в рыхлой соединительной ткани печени, поджелудочной железы [24]), 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, в митохондриях. Это приводит к нарушению энергетического механизма. Увеличение количества свободных радикалов способствует

деградации молекул оксида азота, развитию дисфункции эндотелия. При эндотелиальной дисфункции наблюдается дисбаланс между вазоактивными субстанциями, синтезирующимися в эндотелии, и нарушением адаптивной реакции в ответ на повреждение [26].

Важно, чтобы дисфункция эндотелия формировалась на фоне действия факторов риска развития атеросклероза, способствующих прогрессированию поражения эндотелия. Таким образом, дисфункция эндотелия играет существенную роль в прогрессировании атеросклеротического процесса и в нарушении липидного обмена, особенно холестерина. Следует отметить, что в организме холестерин находится не в свободном состоянии, а связан с белками, и входит в состав липопротеинов, осуществляющих транспорт холестерина из печени к периферическим клеткам (липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП) и в обратном направлении (ЛПВП) [10].

В состав ЛПВП входят белковые фрагменты (апо-А1 и апо-А2), 30 % фосфолипидов, 18 % холестерина. Именно такое соотношение существенно отличает их от ЛПНП. Активность обратного транспорта холестерина зависит от количества ЛПВП, рецепторов к апо-А1 и их идентификации, что, согласно современным концепциям, в большей степени определяется состоянием паренхимы печени и ее функциональной компенсацией 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 тот факт, что высокий уровень ТГ способствует образованию модифицированных богатых ТГ ЛПНП и ЛПВП, нарушению углеводного обмена и активации тромбообразования [14]. Особенно значимым является влияние триглицеридемии в период постпрандиальной липемии [4]. Считается, что последняя может быть основной причиной развития атеросклероза у больных с нормальным уровнем липидов натощак [11]. Сочетание гипертриглицеридемии со снижением уровня ЛПВП рассматривается как предиктор сахарного диабета (особенно при ХП) более значимым у женщин, нежели у мужчин [15], а развитие эндотелиальной дисфункции способствует возникновению дуоденогастральных рефлюксов, эрозивно-язвенных осложнений.

Лечение гастрофагеальной рефлюксной (ГЭРБ) и язвенной (ЯБ) болезни, ХП как кислотозависимых заболеваний, в том числе и при сочетании

с метаболическим синдромом, ИБС сводится к назначению антисекреторных препаратов (блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП)), прокинетики, антацидов на фоне лечения формы ИБС. Как известно, целью антисекреторной терапии является уменьшение повреждающего действия хлористоводородной кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов эффективно снижают базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами секрецию НС1 в желудке, тормозят секрецию пепсинов, не повреждают ацинарные клетки поджелудочной железы и действуют в течение 12–18 ч 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_2 -гистаминовых рецепторов («Квамател») позволило сократить количество и длительность ишемических эпизодов, уменьшить внутрисосудистые нарушения на 42,5 %, поскольку H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов способны угнетать агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови [7], не влияя на суправентрикулярные нарушения сердечного ритма. Не выявлено отличий между H_2 -блокаторами и ингибиторами протонной помпы (омепразол) относительно влияния на уровень пептидов и жирнокислотный состав мембран и липопротеидов. Полученные результаты обуславливают дифференцированный подход к назначению каждой из групп препаратов в зависимости от особенностей кардиоваскулярной симптоматики.

Продemonстрировано, что у больных с дисфункцией эндотелия значительно чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые эпизоды в виде инсультов, инфарктов, тромбозов. Кроме того, развиваются фатальные гастроэнтерологические состояния (гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), ГЭРБ), обуславливающие появление патологических симптомов, таких как изжога, регургитация, а также приводящих к повреждению слизистой оболочки пищевода и формированию различных осложнений, в том числе пищеводногастроуденальных кровотечений [12].

Как известно, ГЭРБ является широко распространенным заболеванием в мире. Так, в Европе им страдает 10–20 % популяции, в Украине — 15–20,8 %. Заболеваемость ГЭРБ составляет 4,5–5,4 случая на 1000 населения в год [19]. Известно, что значительное количество европейцев с ХП одновременно страдают от ГЭРБ и ожирения и между этими заболеваниями существует

прямая корреляционная связь [29]. Количество эпизодов патологического рефлюкса зависит от значения индекса массы тела (ИМТ). Если ИМТ 25,0–30,0 кг/м² и выше, то заболеваемость ГЭРБ возрастает в 2–3 раза. Снижение ИМТ уменьшает характерные признаки ГЭРБ в 3,5 раза [28].

Предполагается, что висцеральное ожирение и увеличение объема талии приводят к повышению внутрибрюшного давления, что провоцирует развитие кислого рефлюкса, формирование ГЭРБ, как следствие — повышается интрагастральное давление [35]. При ХП в сочетании с ожирением (часто сопровождающимся стеатозом не только печени, но и поджелудочной железы) выявляют эрозивную форму ГЭРБ со значительным поражением слизистой оболочки пищевода. Одной из причин может быть повышенная секреция лептина у данной группы больных [2]. При панкреатической недостаточности формируется вторичная, или симптоматическая ГЭРБ.

ГЭРБ первоначально проявляется ГЭР, который имеет несколько патогенетических механизмов развития. Это гипотония или атония сфинктера, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) (10 вместо 30 мм рт. ст.); большое количество транзиторных расслаблений НПС значительной длительности (причинами могут быть незавершенное глотание (в 5–10 % эпизодов ГЭР), метеоризм), 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 ГЭРБ. Через определенное время развивается ГЭРБ, патогенетические звенья которой более разнообразны. К ним могут быть отнесены снижение клиренса пищевода почти в 2 раза (при норме — 400 с, при ГЭРБ — 600–800 с) за счет химического (снижение содержания гидрокарбонатов в слюне или уменьшение секреции слюны) и объемного (вследствие торможения вторичной перистальтики после эпизодов рефлюкса) компонента. У пациентов с ГЭРБ и ожирением, помимо замедления моторики пищевода, были отмечены неудовлетворительный пищеводный клиренс, гипотензия НПС, пищевод «щелкунчика» [33]. Однако ведущим патогенетическим механизмом формирования ГЭРБ у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и панкреатогенным является транзиторная релаксация НПС, при этом растяжение желудка сопровождается интенсивной стимуляцией механорецепторов его проксимального отдела [32]. Важное значение имеет снижение тонуса стенки

грудного отдела пищевода [32], нарушение баланса между агрессивными факторами желудочного содержимого, забрасываемого в пищевод, и факторами защиты слизистой оболочки пищевода с преобладанием факторов агрессии [27]. Рефлюкс желчи — очень агрессивный фактор повреждения слизистой 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 ИПП, поскольку представляет, по сути, некислотный рефлюкс [20].

При проведении профилактических и лечебных мероприятий следует учитывать, что мутагенный потенциал кислого желудочного содержимого повышается при контакте слюны с пищей, 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. Имеются также ятрогенные факторы развития ГЭРБ, особенно у лиц пожилого возраста, для которых характерен полиморбизм клинической симптоматики, что требует обязательного и длительного применения определенных лекарственных средств: НПВП, анальгетиков, антагонистов кальция, холинолитиков, папаверина, дротаверина гидрохлорида, баралгина, глюкокортикостероидов (пероральных), нитратов, теofilлина, доксициклина. Создаются благоприятные условия для повреждений слизистых оболочек в результате атаки водородных ионов и пепсина, предпосылки для хронизации процесса. Препараты группы НПВП, являясь слабыми органическими кислотами, легко проникают через фосфолипидную мембрану в цитоплазму клеток, вызывая локальные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — эрозии и язвы. Одновременно они снижают синтез липоксина, оказывающего цитопротективное действие. Исходя из этого, использование в клинической практике сочетания альгинатов-антацидов, антацидов («Маалокс») и фамотидина («Квамател») имеет патогенетическую направленность, оказывая цитопротекторное воздействие, в том числе при неэрозивной форме ГЭРБ, и рекомендуется в качестве стандартных средств ступенчатой терапии ГЭРБ [17]. Эксперты отмечают, что врачам общей практики целесообразно использовать данные препараты в течение 4–8 нед не только в качестве инициальной терапии, ибо фамотидин оказывает значительный и более быстрый эффект при выраженном болевом синд-

роме, который характерен для ГЭРБ, сочетающийся с функциональной диспепсией [18]. Доказана также эффективность фамотидина при изжоге [31]. Т. Nakamura и соавт. (2005) показали, что фамотидин, назначаемый пациентам с неэрозивной ГЭРБ «по требованию», адекватно контролировал симптоматику [21]. Снижение антисекреторной активности при длительном приеме препарата может возникнуть только у *H. pylori*-негативных пациентов. Не отмечено этого явления при самой инфекции, что делает целесообразным включение препарата в комплекс лечения больных с ИБС и ХП, сочетающимся с инфицированием *H. pylori*, в том числе в украинской популяции, где может достаточно часто проявляться фармакогенетическая зависимость кислотосупрессивного эффекта ИПП. Распространенность же хеликобактериоза в Украине достигает 80 % [18].

Оксид азота и другие составляющие нитрозитивного стресса участвуют и в механизме развития гастродуоденальных симптоматических язв, в частности панкреатогенных (что можно рассматривать в качестве механизма формирования полиморбидности состояний или патологий). Значение имеет подавление синтеза оксида азота вследствие снижения активности фермента NO-синтазы. В результате нарушается регионарный кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, в мелких сосудах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки образуются микротромбы, вызывающие их окклюзию, и нарушается микроциркуляция. Это является одним из патогенетических звеньев формирования как локального, так и системного иммунного ответа на повреждение. Данный механизм совместно с нейрогенным и эндокринным запускает формирование язвенной болезни у больных с ИБС, ХП, сахарным диабетом, неалкогольным стеатогепатитом, которые, как показывает клиническая практика, часто имеют сочетанное течение. Учитывая, что гипоксия тканей, активация свободнорадикального окисления, формирование карбонильного и нитрозитивного стресса, гемостазиологические нарушения у данной группы больных являются стрессорными факторами, 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.

Важное значение в ulcerogенезе таких стрессовых язв имеет ишемия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях расстройства микроциркуляции, гиповолемии, плазмопотери и гипотонии; увеличение продукции адренокортикотропного гормона, кортикостероидов, катехоламинов, гистамина, оказывающих неблагоприятное действие на защитный барьер слизистой оболочки и усиливающих кислотно-пептический фактор; нарушение гастродуоденальной моторики (парез желудка и кишечника, дуоденогастральный рефлюкс). В таких случаях назначение «Кваматела» можно считать патогенетически оправданным еще и потому, что он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не влияет 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 в назначении различных групп лекарственных средств [7, 18].

Таким образом, приведенное выше заставляет задуматься об общих механизмах ИБС и гастродуоденальной патологии, которая может быть как самостоятельной (и относиться к группе кислотозависимых заболеваний), так и вторичной, то есть симптоматической [25]. Симптоматические язвы обнаруживают 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 ХП [7].

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 *H. pylori*; прием препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты и других НПВП; патологическая гиперсекреция (при гастриноме, гиперкальциемии, идиопатических гиперсекреторных состояниях и др.); смешанные причины (например, при болезни Крона, саркоидозе, портальной гипертензии). Довольно часто вторичные (симптоматические) язвы, встречающиеся при ХП в сочетании с ИБС, являются трофическими и обычно локализируются в желудке, бывают множественными, нередко гигантскими [21].

К симптоматическим язвам желудка и двенадцатиперстной кишки принято относить: 1) стрессовые язвы (в 80 % случаев); 2) эндокринные язвы (1–2 случая на 1 млн населения), 3) вторичные язвы, патогенетически связанные с другими

заболеваниями внутренних органов (в 10–30 % случаев); 4) лекарственные язвы, которые в последнее время регистрируют все чаще и в более молодом возрасте, поскольку значительно увеличилось количество людей, бесконтрольно принимающих 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, когда, согласно нашим данным [24], имеется сочетание ИБС и ХП (риск повышается в 4 раза); наличие язвенной болезни в анамнезе; одновременный прием НПВП и глюкокортикоидов, антикоагулянтов и антиагрегантов, а также циклоспорина А и метотрексата; высокие дозы НПВП и комбинация препаратов этой группы; наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, эссенциальная артериальная гипертензия, печеночно-почечная недостаточность); длительный курс лечения; курение. Лекарственные препараты, обладающие побочным ulcerогенным свойством, чаще провоцируют рецидив язвенной болезни или реализуют генетическую предрасположенность к болезни, но могут вызывать и образование множественных острых дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые относят к симптоматическим язвам, чаще всего приводящим к гастродуоденальным кровотечениям. Лечебная тактика при кровоточащей симптоматической гастродуоденальной язве мало отличается от таковой при кровоточащих язвах у больных ЯБ, 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]. С.В. Сушков и соавт. (2011) использовали следующую методику лечения: 20 мг «Кваматела» внутривенно болюсно 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 20 мг перорально 2 раза в сутки. После внутривенного введения «Кваматела» повышение рН желудочного содержимого наблюдалось уже через 20–30 мин и сохранялось в течение 6 ч, 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 в течение 7 дней, а затем по 1 капсуле 2 раза в сутки. Анализировали результаты лечения, полученные за 14 дней. По скорости и эффективности действия

препараты были сопоставимы, но отмечена отчетливая тенденция к более выраженному повышению рН в ответ на первичное болюсное введение «Кваматела». На 3-и сутки лечения отмечены сопоставимые и достаточные эффекты обоих препаратов, на 7-е сутки — статистически достоверное снижение эффективности омепразола. При сравнительной оценке темпа заживления дефектов слизистой оболочки оба препарата были сопоставимы в первую неделю, на вторую неделю лечения отмечено достоверное уменьшение размеров язвенного дефекта и значительно более быстрое уменьшение как воспалительных явлений в слизистых оболочках, так и эрозий при лечении «Квамателом». Авторы связывают это с более стабильным контролем рН желудка за время лечения. Однако, с нашей точки зрения, в данном случае значение имеют улучшение микроциркуляции, стимулирование слизиобразования, секреции бикарбонатов и синтеза простагландинов (они являются основными составляющими фармакотерапевтического действия фамотидина), что согласуется с данными С.А. Дуброва и соавт. [7]. К тому же препарат «Квамател» показал сравнимую, а по влиянию на функцию печени — превосходящую безопасность, что послужило основанием для авторов рекомендовать его в качестве препарата выбора при лечении кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта неопухолевой этиологии у пациентов пожилого и старшего возраста, несомненно, страдающих ИБС в сочетании с ХП.

«Квамател» в дозе 40 мг в отличие от омепразола в дозе 40 мг улучшает кинетику желудка, что позволяет применить раннее энтеральное питание, столь необходимое для больных в критических ситуациях [5]. В руководствах по терапии тяжелого сепсиса и септического шока (который часто встречается при атаках 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 H₂-гистаминовых рецепторов имеют более высокую эффективность по сравнению с сукральфатом (уровень доказательности 1А). Фамотидин по эффективности для профилактики язв и кровотечений, связанных с оперативными вмешательствами, сопоставим с рабепразолом, но в 1,7 раза дешевле, поэтому японские исследователи пришли к выводу о предпочтительности фамотидина [18].

Фамотидин обладает еще одним немаловажным свойством — предотвращать развитие стрессорных генерализованных реакций. Он угнетает

генерацію активних форм кислого в біологічних системах за рахунок угнетення супероксиданиона в нейтрофілах [36] і блокує реакції, каталізовані мієлопероксидазою [34], не впливаючи при цьому на хемотаксис і фагоцитоз [25], не сприяючи поширенню запального відповіді імунної системи, зменшуючи інтенсивність її реакції на пошкодження. Це дуже важливо для запобігання розвитку синдрому системного запального відповіді, загрожуючого життю пацієнта внаслідок формування септичного стану, поліорганної дисфункції.

Системні прояви у хворих ХП в поєднанні з ІБС можуть супроводжувати хронічне течія і проявлятися похудінням, втратою м'язової маси, анемією, симптомами зовнішньосекреторної недостаточності, остеопорозом, який пов'язаний з небезпечністю переломів [3]. Як відомо, концентрація іонів кальцію в сироватці крові є однією з жорстких констант: гіпокальціємія завжди стимулює лінійне підвищення рівня паратиреоїдного гормону, ефект дії якого досягається шляхом мобілізації кальцію з кісток до міжклітинної рідини. Зниження рівня кальцію в сироватці крові з наступним розвитком вторинного гіперпаратиреозу індукуює процес остеопатії, оскільки зниження рівня кальцію на 1% призводить до виходу його з депо — кісткової тканини [13]. Оказалося, що наявність у складі жовчі електролітів кальцію і таких стимуляторів його всмоктування в кишечнику, як вітамін D і жовчні кислоти, робить жовчовиділення важливим фактором у механізмі регуляції кальцієвого гомеостазу [1]. При зовнішньосекреторній недостаточності підшлункової залози внаслідок мальдігестії і мальабсорбції

порушується всмоктування і обмін кальцію, вітаміну D, його метаболітів і інших мінералів [6]. У хворих з ІБС в поєднанні з ХП відзначається хронічна запальна реакція, спричинена гіперпродукцією С-реактивного білка, що сприяє розвитку як зовнішньосекреторної недостаточності підшлункової залози, так і порушенню зовнішньосекреторної функції печінки, що призводить до остеопорозу [22]. У хворих ХП в поєднанні з ІБС і остеопорозом, але без порушення серцевого ритму, цілеспрямованіше застосовувати курсове лікування з використанням фамотидину, оскільки ІППП викликають зниження кислотопродукції і призначення їх на тривалий період порушує кальцієвий гомеостаз, особливо при супутній гіпо- або ахлоргидрії.

Таким чином, «Квамател» надійно займає відповідну нішу в лікуванні кислотозалежних захворювань і функціональної диспепсії (в тому числі при коморбідності патологій) завдяки наступним властивостям: кислотосупресії (ночній, базальній, стимульованій, післяпрандіальній), придушенню синтезу пепсину, стимуляції слизовиділення і синтезу простагландинів, покращенню мікроциркуляції, цитопротекторному, антиоксидантному впливу, що запобігає розвитку системного запального відповіді (тобто формування спотвореного імунного відповіді як в гострому, так і в хронічній фазі ХП), запобігання розвитку лікарської реакції при важкому течії коморбідної або поліморбідної патології, а також остеопенії і остеопорозу. Препарат може бути використаний як імуномодулятор, а також засіб, запобігання розсмоктуванню кістки, особливо у пацієнтів з зниженим кислотовиділенням.

Список литературы

1. Анохіна Г.А. Дискінезія жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів // Укр. мед. часопис.— 1997.— № 1.— С. 31—36.
2. Бабак М.О. Вміст адипоцитарних гормонів у хворих на ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби залежно від індексу маси тіла // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 1.— С. 38—43.
3. Бабінець Л.С., Квасницька О.С., Мігенька Л.М., Пінкевич О.Я. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті // Буков. мед. вісн.— 2011.— № 2.— С. 183—186.
4. Бондарчук О.Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 20 с.
5. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря.— М.: Геотар-мед, 2001.— 176 с.
6. Губергидц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; этиопатогенетические варианты и лечение // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 3.— С. 24—32.
7. Дубров С.О., Болгова А.С. Сучасний погляд на H₂-блокатори у критичних хворих // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.— 2008.— № 3.— С. 31—33.
8. Заздравнов А.А. Діагностика та лікування хронічного панкреатиту на тлі ішемічної хвороби серця: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Луганськ, 2002.— 16 с.
9. Кендзерская Т.Б., Христинич Т.Н., Мельничук З.А. Роль підшлункової залози (нейроендокринної системи) в патогенезі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія.— 2004.— № 1.— С. 10—16.
10. Комиссаренко І.А. Поліморбідність і метаболічний синдром у похилих // Клініч. геронтологія.— 2009.— № 1.— С. 29—38.
11. Лазебник Л.Б., Звенигородська Л.А. Метаболічний синдром і органи.— М.: Анахарсис; Пі-АР Медіа Група, 2009.— 184 с.

12. Малишевський І.О. Особливості клінічного перебігу гострокровоточивої дуоденальної виразки у пацієнтів літнього та старечого віку, залежно від хелікобактерної інвазії // Буков. мед. вісн.— 2011.— № 2.— С. 44—49.
13. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Роль захворювань шлунково-кишкового тракту в формуванні та прогресивності вторинного остеопороза // Сучасна гастроентерологія.— 2008.— № 4.— С. 12—18.
14. Передерий В.Г., Ткач С.М. Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы // Вестн. Клуба панкреатологов.— 2011.— № 1.— С. 11—13.
15. Степанова О.В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням // Укр. тер. журн.— 2010.— № 2.— С. 35—38.
16. Сушков С.В., Криворотко І.В., Доценко Е.Г., Пеев С.Б. Исследование влияния препарата Квамател на скорость заживления язвы и уровень рН с учетом побочных эффектов // Ліки України — 2011.— № 3.— С. 29—30.
17. Ткач С.М. Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с ларингофарингеальным рефлюксом // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 1.— С. 84—92.
18. Томаш О.В., Руденко Н.Н. Фамотидин — позиции сохраняются // Medicus Amicus.— 2007.— № 8.— С. 20—26.
19. Фадесенко Г.Д., Можина Т.Л. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением: роль и место современного прокинетики итופрида гидрохлорида // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 1.— С. 71—77.
20. Фадесенко Г.Д., Соломенцова Т.А., Кушнер И.Э., Чернова В.М. Клинико-эпидемиологические сопоставления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Ліки України.— 2011.— № 3.— С. 66—69.
21. Христич Т.Н. Особенности течения симптоматических гастродуоденальных язв и врачебная тактика // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 348.— С. 27—30.
22. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 1.— С. 98—102.
23. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме // Экспер. и клин. гастроентерологія.— 2011.— № 8.— С. 83—91.
24. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Дяк М.В. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца // Гастроентерологія: Міжвід. зб.— 2004.— Вып. 35.— С. 374—380.
25. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы.— Черновцы, 2006.— 280 с.
26. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М. Атеросклероз. Часть 1 // Ліки України.— 2008.— № 2 (118).— С. 13—20.
27. Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. Використання інгібіторів протонної помпи в лікуванні та попередженні пептичних виразок (огляд літератури) // Вестник Клуба панкреатологов.— 2011.— № 3 (12).— С. 62—65.
28. 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.
29. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta analysis obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Internel. Med.— 2005.— Vol. 143, N 3.— P. 199—211.
30. Hontsaruk D., Khrystych T., Kendzerska T. Interconnection between the proteolytic and apoptotic activity of blood plasma in patients with chronic pancreatitis and concomitant ischemic heart disease // 43rd Meeting European Pancreatic Club, 22—25 June 2011, Magdeburg (Germany): Abstractbook.— 2011.— P. 143—144.
31. Nakamura T., Shirakawa K., Masuyama H. et al. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis // Alimemt. Pharmacol. Ther.— 2005.— Suppl. 2.— P. 19—26.
32. 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.
33. Quiroga E., Cuenca-Abente E., Flum D. et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance // Surg. Endosc.— 2006.— Vol. 20.— P. 49—56.
34. Van Zyl J.M., Kriegler A., van der Walt D. Antioxidant 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.
35. 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.
36. Zummerman J. H₂-antagonist inhibition of human neutrophil superoxideanion synthesis // J. Clin. Pharmacol. Ther.— 1989.— Vol. 45, N 5.— P. 487—494.

Т.М. Христич

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів у лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця та іншими захворюваннями органів травлення

Наведено літературні дані і погляди автора щодо загальних механізмів, які сприяють формуванню коморбідності патологій (ішемічна хвороба серця, хронічний панкреатит, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба і виразково-ерозивні ураження гастродуоденальної зони). Висвітлено питання щодо доцільності використання блокатора H₂-гістамінових рецепторів третього покоління — фамотидину («Квамател»).

T.N. Khristich

H₂-histamine receptors blockers in the treatment of patients with chronic pancreatitis in combination with coronary heart disease and other digestive system diseases

In article presents literature data and the author's views on 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 issues of the feasibility of the use of H₂-histamine receptors blocker famotidine (*Quamatel*) have been elucidated. □

Контактна інформація

Христич Тамара Миколаївна, д. мед. н., проф. кафедри
58029, м. Чернівці, вул. Суворова, 6, кв. 7
Тел. (03722) 3-22-48. E-mail: difess@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 27 грудня 2011 р.