

# Эффективность применения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина у больных с хроническими заболеваниями печени в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, д. мед. н., профессор; О.И. ЦИВЕНКО, к. мед. н.; О.В. ЛАХНО, к. мед. н.

/Харьковский национальный медицинский университет/

## Резюме

**Ефективність застосування блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну у хворих із хронічними захворюваннями печінки у поєднанні з кислотозалежними захворюваннями**

Л.В. Журавльова, О.І. Цівенко, О.В. Лахно

Проводилося вивчення впливу фамотидину на ефективність загоєння ерозивно-виразкових уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих із хронічними захворюваннями печінки. Встановлено, що застосування фамотидину ефективне при хронічних гепатитах та циррозах печінки у поєднанні з кислотозалежними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оскільки він зменшує симптоми хвороби, покращує епітелізацію слизової оболонки, а також зменшує строки загоєння при ерозивних та виразкових дефектах оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. Одночасне застосування фамотидину та гепатопротекторних препаратів не призводить до розвитку гепатотоксичних реакцій.

**Ключові слова:** кислотозалежні захворювання, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, хронічні захворювання печінки, H<sub>2</sub>-блокатори гістамінових рецепторів

## Summary

**The Efficacy of Application of Histamine H<sub>2</sub>-receptors Blockers in Patients with Chronic Diseases of Liver Accompanied with Acid-dependent Diseases**

L.V. Zhuravlyova, O.I. Tsivenko, O.V. Lachno

In this research we studied the influence of famotidine on the efficacy of repair of erosive and ulcerous lesions of upper gastrointestinal tract in patients with chronic liver diseases. It was determined, that the application of famotidine is effective in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, accompanied with acid-dependent diseases of gastrointestinal tract. Famotidine eases the symptoms of the disease, improves the epithelization of mucosa and shortens the terms of repair of erosive and ulcerous defects of esophageal, gastric and duodenal mucosa. The concurrent application of famotidine and hepatoprotectors doesn't cause hepatotoxic reactions.

**Key words:** acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, chronic diseases of liver, H<sub>2</sub>-blockers of histamine receptors

В гастроэнтерологии наиболее распространенную группу больных составляют пациенты с кислотозависимыми заболеваниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), панкреатит [1]. На корреляцию между хроническими гепатитами, циррозом печени и поражениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) было обращено внимание еще в 60-х годах прошлого столетия. Данная проблема и на сегодняшний день остается не до конца решенной, хотя частота выявления этой патологии составляет от 50 до 80% [2, 3], особенно в случае портальной гипертензии.

Портальная гипертензивная гастропатия локализуется в слизистом и подслизистом слоях дна и тела желудка и, как считается, имеет сосудистый генез. Для нее характерно увеличение и рас-

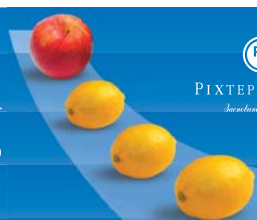
ширение подслизистых артериовенозных соединений под мышечной пластинкой СОЖ. Капилляры и вены расширяются, усиливается подслизистый отек. При этом частота язвенных поражений желудка возрастает в 2–6 раз по сравнению с распространенностью язвенной болезни в популяции. Согласно статистическим данным эрозивно-язвенные поражения обуславливают кровотечения у 3,5–24% больных циррозом печени (ЦП). Одной из причин развития этой патологии являются циркуляторно-гипоксические расстройства СОЖ, что, в свою очередь, при прогрессировании процесса вызывает трофические нарушения. Присоединение эрозивно-язвенных дефектов приводит к развитию спонтанных портосистемных шунтов, усугублению циркуляторно-гипоксических расстройств и возникновению кровотечений [3].

**Квамател**<sup>®</sup>  
(фамотидин)

Пригнічує синтез і секрецію HCl у шлунку (базальну, стимульовану, нічну)



ПІКТЕТ ГЕБЕОН  
Заснована у 1991 році



Язвенная болезнь желудка или ДПК наблюдается в 12–16% случаев при хронических заболеваниях печени, а эрозии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при эндоскопическом исследовании обнаруживаются у большинства больных [4]. Причиной их возникновения является отрицательное действие на слизистую оболочку желудка и ДПК токсических метаболитов, не инактивируемых печенью, снижение резистентности клеток слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного канала, а также недостаточная инактивация гастрина и кининов гепатоцитами. Язвенная болезнь у больных ЦП часто имеет латентное течение – без типичного болевого синдрома и остается резистентной к современным противоязвенным препаратам [5].

Несмотря на значительное количество сообщений, в которых была отмечена эффективность различных оригинальных ингибиторов протонного насоса (ИПП) в терапии многих кислотозависимых заболеваний, использование этих препаратов в широкой практике лечения в большей или меньшей степени ограничено из-за их относительно высокой стоимости, что имеет существенное значение (особенно в тех случаях, когда лечение больных проводится в амбулаторно-поликлинических условиях), а также наличием первичной или появлением вторичной резистентности не только к антибиотикам, но у некоторых больных – и к антисекреторным препаратам [6]. В частности, приблизительно у 10% больных лечение ИПП не дает эффекта [7] из-за рефрактерности к этим препаратам, особенно в период сна, что, возможно, связано с такими факторами, как нарушение ритма [8] изменений желудочно-кишечной моторики во время сна, а также с неизвестными причинами, связанными с ночным «прорывом» кислотности.

Как известно, наряду с ИПП и антацидными препаратами, в терапии кислотозависимых заболеваний широко используются антагонисты гистаминовых  $H_2$ -рецепторов (ранитидин, фамотидин). Некоторые из основных достоинств антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: значительная ингибирующая активность, позволяющая длительно (до 8–10 часов) тормозить кислотообразование в париетальных клетках СОЖ, что способствует устранению (уменьшению интенсивности) изжоги и боли за грудиной и/или в эпигастральной области; доступность этих препаратов и меньшая стоимость (по сравнению с оригинальными ИПП), что в значительной степени способствует широкому использованию этих препаратов в практике лечения больных с тем или иным кислотозависимым заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9].

Одним из антагонистов гистаминовых  $H_2$ -рецепторов III поколения, постоянно привлекающим внимание врачей, является фамотидин. Известно, что фамотидин рекомендован FDA в качестве антисекреторного препарата для профилактики и купирования изжоги, лечения гастродуоденальных язв, ГЭРБ, эзофагита, патологических гиперсекреторных состояний [10]. Основными его достоинствами являются подавление продукции соляной кислоты –

как базальной, так и стимулированной гистамином, гастрином и ацетилхолином; снижение активности пепсина, наступление максимальной эффективности действия уже через час после приема внутрь, выпуск препарата в таблетированной и инъекционной формах, что также является его преимуществом перед ранитидином. Фамотидин высокоселективен, не вызывает синдрома отмены, эффективен при однократном приеме, не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов [11]. Важно, что способность препарата не снижать активность алкогольдегидрогеназы печени позволяет назначать его при токсических и лекарственных гепатитах в случае высоких показателей НСІ [12].

Вопросы эффективности антагонистов гистаминовых  $H_2$ -рецепторов у больных кислотозависимыми заболеваниями в сочетании с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) остаются недостаточно изученными.

**Цель работы:** изучить влияние фамотидина на эффективность заживления эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ у больных ХЗП и оценить безопасность его использования у данной группы пациентов.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 42 человека с ХЗП (29 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 21 до 73 лет. У 31 пациента был диагностирован хронический гепатит (ХГ), у 11 больных – ЦП в стадии компенсации. Заболевание печени имело алкогольную (27), вирусную (9), смешанную (6) алкогольную и вирусную этиологию.

Диагноз ХЗП был установлен согласно рекомендованным международным критериям и приказу МЗ Украины от 28.12.2009 г. №1051 «Об оказании медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля» относительно каждой группы больных и подтвержден данными анамнеза, клинической картины, клинического, биохимического, вирусологического, иммунологического и гистологического исследований. Контроль биохимического исследования крови (аспартатаминотрансфераза – АсАТ, аланинаминотрансфераза – АлАТ, гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, билирубин, амилаза) проводился каждые 7–10 дней.

Всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС), внутрижелудочная рН-метрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

При ЭФГДС проводилась оценка гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) согласно классификации эндоскопических признаков ГЭРБ (по I. Tutgat, в модификации В.Ф. Приворотского и соавт.), выявление эрозивных и/или язвенных дефектов слизистой оболочки. Обострение язвенной болезни с локализацией в желудке было выявлено у 4 больных, в луковице ДПК – у 11. ГЭРБ, сопровождающаяся эзофагитом различной степени тяжести, была диагностирована у 12 пациентов, у 3 из которых отмечалось

РІХТЕР ГЕДЕОН  
Засновано у 1963 році

**Квамател**<sup>®</sup>  
(фамотидин)

Пригнічує синтез  
і секрецію НСІ у шлунку  
(базальну, стимульовану, нічну)

RGD: 66452/UK

варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), у остальных 15 – имел место эрозивный гастродуоденит (рис. 1).

При проведении рН-метрии у всех больных была выявлена базальная гиперацидность.

Больные с выраженной активностью гепатита и ЦП (9 человек) принимали преднизолон в дозе 40 мг в сутки, 3 пациентов – противовирусное лечение, пациентам с алкогольной болезнью печени назначался метадоксил, больным с синдромом холестаза – урсодезоксихолевая кислота (750–1000 мг в сутки). Больным с отечно-асцитическим синдромом назначали спиронолактон и фуросемид, с синдромом печеночной энцефалопатии – лактулозу, антибиотики, с ВРВП 2–3-й степени – пропранолол.

Все больные получали фамотидин (Квамател компании «Рихтер Гедеон», Венгрия) в дозе 40 мг в сутки на протяжении всего периода стационарного лечения, с последующим приемом препарата в амбулаторных условиях в той же дозе на протяжении 8 недель – при ГЭРБ, 4 недель – при язвенной болезни в сочетании с сукральфатом по 4 г в сутки.

Повторную ЭФГДС проводили 24 больным после лечения (от 14 дней до 2 месяцев) в зависимости от формы заболевания и тяжести поражения. Больным с ВРВП 2–3-й степени контрольную ЭФГДС не проводили из-за риска развития кровотечения.

## Результаты и их обсуждение

При оценке клинической картины основными диагностическими критериями были: жалобы на изжогу (91%), отрыжку (74%), икоту (27%), чувство кома в горле (7%), рвоту (13%), тошноту (24%), которые усиливались после приема пищи, переедания, физических нагрузок, болезненность в эпигастральной области (66%), неинтенсивная боль и ощущение тяжести в правом подреберье (41%). У 79% больных диагностирован астено-невротический синдром, который был более выражен у больных с алкогольной болезнью печени.

Поскольку подавляющее большинство составляли пациенты с заболеваниями печени алкогольного генеза, то кроме данных анамнеза о длительности злоупотребления алкоголем особое внимание уделялось наличию характерного «облика алкоголика». Эти проявления были выявлены у 59% обследованных больных. Среди клинических синдромов, которые отмечались с различной частотой в каждой из обследованных групп, следует отметить холестатический, геморрагический, синдром гепатомегалии, которые встречались у значительного большинства больных ХЗП, а также отечно-асцитический синдром, синдром портальной гипер-

тензии и печеночно-клеточной недостаточности, спленомегалия, отмечаемые, в основном, у пациентов с ЦП.

Со стороны показателей гемограммы практически у всех больных определялся лейкоцитоз с увеличением количества нейтрофилов, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При биохимическом исследовании отмечалась гипербилирубинемия, повышение уровней АсАТ, АлАТ, ГГТП и ЩФ. Следует отметить, что алкогольный гепатит сопровождался увеличением печени без увеличения селезенки, превалированием уровня АсАТ над АлАТ, нарастанием ГГТП, позитивной динамикой при отказе от алкоголя. Вирусные гепатиты характеризовались умеренным увеличением печени или отсутствием ее увеличения, увеличением селезенки, превалированием активности АсАТ над АлАТ, отсутствием динамики клинико-лабораторных показателей при абстиненции. Наиболее значительные изменения клинико-лабораторных показателей выявлены при ЦП.

При проведении этиотропной и симптоматической терапии у 53% больных с ХЗП отмечалось улучшение клинико-лабораторных



Рис. 1. Частота встречаемости кислотозависимых заболеваний при хронических заболеваниях печени

Таблица. Влияние фамотидина на гастроинтестинальные симптомы

Симптом	Исходно		Купированы		Уменьшились		Без эффекта	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Боль в правом подреберье	17	40,5	11	26,2	3	7,1	3	7,1
Тяжесть в области эпигастрия	26	61,9	21	50	4	9,5	1	2,4
Изжога	37	88,1	32	76,2	5	11,9	0	0
Отрыжка	31	73,8	27	64,3	2	4,8	2	4,8
Тошнота	10	23,8	7	16,7	2	4,8	1	2,4
Рвота	6	14,3	6	14,3	0	0	0	0
Икота	11	26,2	9	21,4	2	4,8	0	0
Чувство кома в горле	3	7,1	3	7,1	0	0	0	0
Астено-невротический синдром	32	76,2	25	59,5	4	9,5	3	7,1

Квамател®  
(фамотидин)

Пригнічує синтез  
і секрецію НСІ у шлунку  
(базальну, стимульовану, нічну)

РІХТЕР ГЕДЕОН  
Заснована у 1962 році

показателей – снижение уровней билирубина, АсАТ и АлАТ, ГГТП и ЩФ на 7–14-й день лечения.

На фоне приема фамотидина на 3-й день значительно уменьшились или полностью исчезли боль в правом подреберье у 14 больных; тяжесть в эпигастриальной области – у 25; изжога, рвота, икота, чувство кома в горле – у всех пациентов; астено-невротический синдром был купирован у 25 больных с ХЗП в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями (таблица).

По данным рН-метрии у больных исходно отмечалось высокоинтенсивное базальное кислотообразование – рН от 0,9 до 1,2. После введения фамотидина наблюдалось повышение рН до 7,0 в среднем через 30 минут, что подтверждает выраженное влияние фамотидина на желудочную секрецию (рис. 2).

У 20 из 24 больных, у которых была диагностирована эрозия пищевода, желудка и/или ДПК, отмечалось их заживление по данным проведенной повторной ЭФГДС, у 4 – эрозии пищевода или желудка сохранялись. У всех этих больных отмечался дуоденогастральный рефлюкс желчи. Рубцевание язв наступило за 13 дней лечения у 100% больных при диаметре язвы до 0,5 см, за 18 дней – у 99% пациентов при размере язвы от 0,5 до 1 см, за 34 дня – у 96% больных при размерах язвы >1 см. В среднем у 92% больных язвы зарубцевались за 16 дней, у 8% – получена положительная динамика в виде уменьшения размеров язвы. Ни в одном из случаев течение заболевания не осложнилось кровотечением из верхних отделов ЖКТ, учитывая больных, которым были назначены кортикостероидные гормоны.

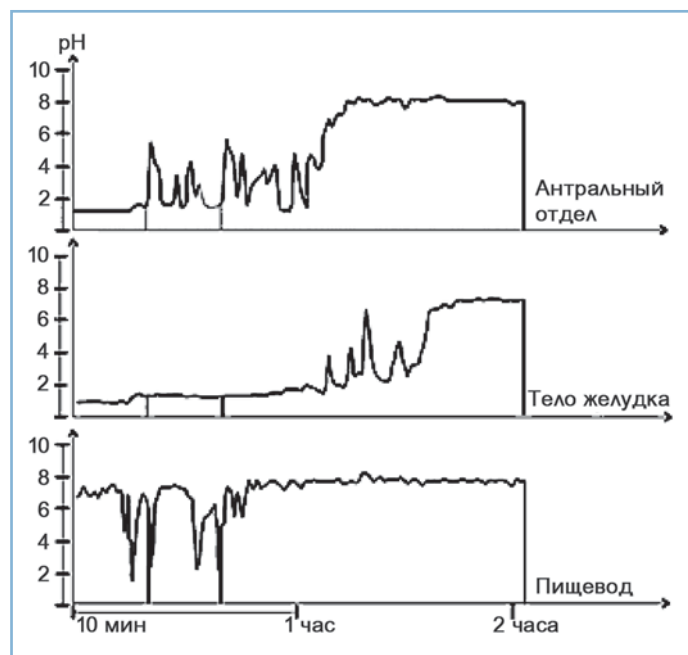


Рис. 2. Динамика рН-метрии у больных язвенной болезнью на фоне лечения фамотидином

Все больные хорошо переносили фамотидин, не отмечалось ухудшение течения заболеваний печени, учитывая формы ее поражения, также не было отмечено ухудшения биохимических показателей, характеризующих состояние печени, по сравнению с исходными.

Таким образом, применение фамотидина является эффективным при ХЗП в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями, поскольку препарат уменьшает симптомы заболевания и положительно влияет на процессы эпителизации слизистой оболочки при эрозивных и язвенных дефектах, уменьшает сроки заживления эрозий и язв слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК. Использование фамотидина особенно привлекательно с учетом критерия стоимость/эффективность. Несмотря на имеющиеся более мощные ингибиторы кислотообразования – ИПП, ниша использования фамотидина может быть расширена, в том числе для лечения пациентов с ХЗП, длительной поддерживающей терапии и профилактики различных кислотозависимых заболеваний. Одновременное использование фамотидина и гепатопротекторных препаратов не приводит к развитию гепатотоксических реакций.

## Литература

1. Дегтярева И.И. Лечение квамателом больных с острыми атаками хронического панкреатита/ И.И. Дегтярева, И.Н. Скрипник, Н.Н. Козачок // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – С. 87–92.
2. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (вопросы для размышления)/ Ю.В. Васильев, А.А. Чурикова // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. – Абакан, 2004. – С. 66–70.
3. Лазебник Л.Б. Проект. Терапия кислотозависимых заболеваний (Первое Московское соглашение, 5 февр. 2003 г.) / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – № 4. – С. 3–18.
4. Лазебник Л.Б. с соавт. H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов в терапии начальных стадий гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев, А.А. Машарова с соавт. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – № 3.
5. Моздран Хусейн. Радиопротекторные свойства блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов: настоящее и будущее/ Хусейн Моздран // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С. 59–60.
6. Палиброда Н.М. Патогенетична роль порушення портального кровообігу у виникненні уражень слизової оболонки шлунка при цирозі печінки/ Н.М. Палиброда // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 15–17.
7. Ткач С.М. Сравнительная эффективность различных препаратов в лечении функциональной диспепсии/ С.М. Ткач // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2008. – № 239. – С. 77–79.
8. Томаш О.В. Приоритеты антисекреторной терапии, насколько они однозначны? / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилюк // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 53–58.
9. Хомерики С.Г. Квамател (фамотидин) против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики, В.Г. Сафронов // Здоров'я України. – 2004. – № 18. – С. 18–19.
10. Beique L. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review / L. Beique, P. Giguere, C.J. la Porte // Angl. Hiv. Med. – 2007. – № 8 (6). – P. 335–345.
11. Furuta K. Tolerance to H<sub>2</sub>-receptor antagonist correlates well with the decline in efficacy against gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease/ K. Furuta, K. Adachi, Y. Komasaawa et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – № 21 (10). – P. 581–585.
12. Quigley E.M. The factors that determine the success of symptomatic therapy in patients with gastroesophageal reflux / E.M. Quigley // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98 (Suppl.3). – S.24–S.30.

РІХТЕР ГЕДЕОН  
Засновано у 1963 році

**Квамател**<sup>®</sup>  
(фамотидин)

Пригнічує синтез  
і секрецію HCl у шлунку  
(базальну, стимульовану, нічну)

RGD: 66452/UK