

М.Е. Ничитайло, д.м.н., профессор, заведуючий відділом лапароскопічної хірургії і холелітиаза Національного інституту хірургії і трансплантології ім. А.А. Шалімова НАМН України, г. Київ

Применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в хирургической практике

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов наряду с кислотосупрессивным эффектом обладают антиоксидантным и антигипоксантным действием. Данные свойства выделяют их на фоне других антисекреторных препаратов, используемых в лечении таких заболеваний, как острый панкреатит, стрессовые язвы в послеоперационном периоде, с которыми часто приходится встречаться в хирургической практике.



М.Е. Ничитайло

В настоящее время среди неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости одно из ведущих мест занимает острый панкреатит. Распространенность этого заболевания в Украине составляет 6,7 на 10 тыс. населения (по регионам — от 3,03 до 11,78). Существует большое количество причин возникновения острого панкреатита, однако наибольшее значение придается алкоголю, который обладает рядом панкреатотоксических эффектов, и заболеваниям гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь).

Под действием повреждающего фактора усиливается тонус сфинктера Одди, повышается давление в протоках поджелудочной железы, затрудняется отток экзокринного секрета. Это способствует проникновению ферментов в панкреатическую паренхиму, активации протеолиза и аутолиза клеток поджелудочной железы. В очаги первичного некроза мигрируют лейкоциты, которые обуславливают развитие воспалительной реакции, сопровождающейся гиперемией и отеком. Для отграничения очагов некроза лейкоциты выделяют модуляторы воспаления (интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α), а также активные кислородные радикалы. В результате этого поврежденные участки поджелудочной железы подвергаются лизису с последующей элиминацией продуктов распада. Однако при обширном некрозе происходит гиперактивация лейкоцитов, и это приводит не только к отторжению некротических тканей, но и повреждению других участков поджелудочной железы и других органов. При данном состоянии отмечается усиление продукции активных форм кислорода, перекисного окисления липидов, быстрое истощение запасов антиоксидантов. В крови повышаются уровни супероксидных радикалов, малонового альдегида, фосфолипазы A₂ и эластазы. При стимуляции нейтрофилов активируется внутриклеточная миелопероксидаза, увеличивается потребление и окисление глюкозы и генерируются активные формы кислорода — супероксидный анион-радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород. Сочетанное действие активных форм кислорода и интерлейкинов приводит к изменениям гомеостаза, нарушению системы тромбообразования и повышению проницаемости сосудистой стенки. Лейкоциты и генерируемые ими активные формы кислорода не являются этиологическим фактором развития острого панкреатита, однако они способны значительно отягощать течение этого заболевания, так как являются медиаторами деструкции ацинарных структур поджелудочной железы.

В результате аутолиза паренхимы поджелудочной железы из поврежденных ацинусов в кровь поступает большое количество панкреатических ферментов — формируется гиперферментемия, обуславливающая развитие гиперферментурии, интоксикацию,

жировой некроз. Увеличение секреции соляной кислоты на фоне острого панкреатита стимулирует внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы посредством секретина и холецистокинина (панкреозимина), что значительно усугубляет течение острого панкреатита.

При выборе стратегии лечения острого панкреатита необходимо учитывать этиологию заболевания, степень тяжести, наличие осложнений. Первоочередной задачей является купирование болевого синдрома и спазма сфинктера Одди для уменьшения давления в протоках и обеспечения свободного оттока секрета поджелудочной железы. Следующим этапом в комплексном лечении является угнетение внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Для предотвращения гормональной стимуляции выделения ферментов полностью исключается прием пищи, проводится постоянная аспирация содержимого желудка через назогастральный зонд. Важную роль в угнетении секреторной функции играют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов.

Препараты этой группы способствуют угнетению кислотопродуцирующей функции желудка, а также опосредованно — ослаблению внешнесекреторной функции поджелудочной железы. При назначении блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов следует учитывать то, что на мембране ацинарной клетки (основной клетки поджелудочной железы, вырабатывающей ферменты) находится гистаминзависимая аденилатциклаза, связанная с рецепторами гистамина.

Влияя на гистаминовые рецепторы в поджелудочной железе, H₂-гистаминоблокаторы создают функциональный покой панкреатоциты и угнетают аутолитические процессы в поджелудочной железе.

Снижение кислотности желудочного сока обуславливает менее выраженное закисление двенадцатиперстной кишки, вследствие чего уменьшается выделение секретина — основного гормона, стимулирующего гидрокинетическую функцию поджелудочной железы. H₂-гистаминоблокаторы, в частности фамотидин (Квамател), стимулируют кровоток в слизистой оболочке желудка, усиливают слизеобразование и пролиферацию желудочного эпителия за счет усиления синтеза простагландинов, способствуя улучшению трофики слизистой оболочки (Н.Б. Губергриц, К.Н. Слесарева, 2000).

Еще одним аргументом в пользу назначения селективных блокаторов H₂-рецепторов являются их антиоксидантные свойства.

Они подавляют генерацию супероксид-аниона в нейтрофилах, замедляют

реакции, вызванные миелопероксидазой, кроме того, усиливают активность такого антиоксидантного фермента, как супероксиддисмутаза. Согласно данным исследования С.Г. Хомерики и соавт. (2004) при использовании Кваматела (фамотидина) в лечении пациентов с острым и хроническим панкреатитом улучшается их общее состояние, купируется болевой синдром, блокируется генерация активных форм кислорода в ответ на все индукторы. Результаты исследования А.И. Баранова и соавт. (2003), в котором пациентам с отечной формой острого панкреатита назначалось внутривенное введение Кваматела, показали, что использование этого препарата приводит к разрешению болевого синдрома в течение первых 3 суток и нормализации лабораторных показателей к 3-5-м суткам лечения.

Кроме того, преимуществом H₂-блокаторов является то, что они обладают свойством подавлять агрегацию тромбоцитов, способствуя улучшению реологических свойств крови, а также супрессорную активность Т-лимфоцитов и повышать продукцию ИЛ-2, активность натуральных киллеров.

Среди всех H₂-блокаторов особую роль занимает Квамател (фамотидин), так как этот препарат превосходит по своей активности циметидин, ранитидин, роксатидин. Поскольку Квамател не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не влияет на метаболизм в печени других лекарственных препаратов, его можно широко использовать при сочетанной патологии. При отмене Кваматела минимально выражены синдромы отмены и рикошета в отличие от H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов других поколений и ингибиторов протонной помпы.

При лечении острого панкреатита Квамател назначают внутривенно по 20 мг каждые 8 часов в течение 3-5 дней, затем после начала приема пищи переходят на пероральную форму препарата.

Для коррекции объема циркулирующей крови и детоксикации проводится инфузионная терапия с форсированием диуреза.

В лечении острого панкреатита также применяют перитонеальный лаваж, который позволяет не только определить степень тяжести заболевания, но и удалить из брюшной полости экссудат, богатый липолитическими и протеолитическими ферментами, кининами и другими цитотоксичными веществами. Данная процедура предупреждает всасывание токсических продуктов и уменьшает действие токсинов на паренхиматозные органы.

В некоторых случаях возникает необходимость в проведении оперативного вмешательства. Показаниями к оперативному лечению являются: неясный диагноз, присоединение вторичной инфекции (сочетание острого

панкреатита с деструктивным холециститом, инфицирование некротической ткани железы, гнойники в забрюшинной клетчатке, распространенный гнойный перитонит, абсцессы), прогрессирующее ухудшение состояния больного несмотря на интенсивное лечение. Целью оперативного вмешательства является удаление инфицированных некротизированных участков ткани до развития нагноения, оптимальное дренирование брюшной полости для лечения перитонита или удаление жидкости, которая содержит большое количество ферментов поджелудочной железы.

При выраженном многоочаговом панкреонекрозе в сочетании с перитонитом проводится поэтапная некрэктомия.

Еще одной проблемой, с которой сталкиваются врачи хирургических стационаров, является развитие стрессовых язв после оперативных вмешательств.

В раннем послеоперационном периоде, когда организм человека ослаблен и подвержен действию многих агрессивных факторов, особую опасность представляет развитие послеоперационных язв. Острые изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются в течение первых 3-5 суток после воздействия неблагоприятных факторов (оперативное вмешательство, сепсис, шоковое состояние). Главной причиной активации процессов язвообразования является нарушение взаимодействия между факторами агрессии и защитными свойствами слизистой оболочки желудка.

Повышенная секреция кортико-стероидов и катехоламинов при различных видах шока, травмах, операциях в условиях неадекватной анестезии вызывает увеличение секреции соляной кислоты, снижение продукции желудочной слизи, спазм артериол, ишемию, вследствие чего снижается резистентность слизистой к действию соляной кислоты и пепсина.

Особый вклад в развитие стрессовых язв вносят нарушения нервной и нейроэндокринной регуляции. Так, нарушение эвакуации кислого содержимого желудка приводит к длительному воздействию кислотно-пептического фактора на слизистую оболочку желудка, что значительно повышает риск образования язвы. Подобный механизм наблюдается при развитии истинных стрессовых язв, которые возникают в раннем послеоперационном периоде практически у 80% пациентов. У остальных 20% больных язвы возникают в фазе дистрофии слизистой оболочки в более отдаленные сроки после операции при осложненном послеоперационном периоде с развитием сердечно-сосудистой, почечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, а также гнойных и септических осложнений.

Эрозивно-язвенные поражения пищевода наиболее часто обусловлены рефлюксом желудочного содержимого и встречаются практически у всех пациентов при длительном применении назогастрального зонда. Возникновение острых изъязвлений слизистой оболочки желудка на таком фоне не зависит от кислотно-пептической агрессии. Дистрофия слизистой оболочки сопровождается угнетением секреции соляной кислоты и микробной гиперколонизацией, проявляющейся анаэробным ростом. В основе снижения резистентности слизистой оболочки лежат метаболические (трофические) расстройства, обусловленные сосудистыми нарушениями.

По данным эндоскопических обследований в первые часы после операции слизистая оболочка желудка представляет собой чередование очагов гиперемии и бледности, затем в течение 24 часов на слизистой появляются множественные плоские точечные субэпителиальные кровотокающие дефекты слизистой оболочки. На вторые сутки после хирургического вмешательства повреждения становятся более выраженными и обширными. Эрозии могут сливаться и образовывать значительные дефекты слизистой оболочки без четких границ. При развитии острых язв процесс может достигать мышечного слоя.

При анализе результатов эндоскопических исследований наиболее часто (72%) эрозивно-язвенное поражение локализуется в желудке, несколько реже (54%) – в двенадцатиперстной кишке и пищеводе (20%). У 38% больных эти эрозии и язвы обнаруживаются одновременно в различных органах, причем у 12% обследуемых отмечается синхронное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Некоторые острые язвы и эрозии способны к самостоятельному заживлению, однако в 75% случаев течение острых язв осложняется развитием кровотечения и перфорацией полого органа. Большинство послеоперационных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта развивается у пациентов, которые перенесли обширные вмешательства по поводу тяжелых заболеваний органов панкреатобилиарной зоны (опухоли и рубцовые стриктуры желчных протоков, первичные и метастатические опухоли печени, опухоли поджелудочной железы, псевдотуморозный панкреатит, желчнокаменная болезнь, осложненная желтухой, холангитом и холедохолитиазом, панкреонекроз и др.), после проведения трансплантации почки и операций на сердце и крупных сосудах. Кровотечение, особенно в раннем послеоперационном периоде, ухудшает состояние больного, влияет на дальнейший прогноз основного заболевания, а также увеличивает риск летального исхода.

Основными принципами профилактики развития острых эрозий и язв является поддержание желудочного $\text{pH} > 4$, нормализация кровоснабжения и оксигенации слизистой оболочки и повышение активности факторов защиты слизистой оболочки. Таким образом, профилактика стрессовых язв и эрозий включает лечение основного заболевания, обеспечение функций дыхания и кровообращения, коррекцию гомеостаза (кислотно-основного состояния, электролитного баланса, объема циркулирующей крови) и снижение влияния факторов агрессии на слизистую оболочку желудка.

На сегодняшний день основным компонентом в профилактике образования острых эрозивных поражений желудочно-кишечного тракта в остром

посттравматическом и послеоперационном периоде является назначение антисекреторных препаратов, в частности блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов. Эти препараты подавляют базальную и стимулированную секрецию пепсина, не влияют на моторику желудка. Также блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов увеличивают выработку желудочной слизи, тем самым снижая действие кислотно-пептической агрессии.

В многочисленных контролируемых исследованиях доказано преимущество антагонистов H_2 -рецепторов гистамина перед антацидами и сукральфатом при профилактике массивных кровотечений из острых эрозий и язв. Наиболее эффективным является болюсное и

продолжительное внутривенное введение препаратов. С целью профилактики обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки Квамател назначают в дозе 20 мг 1 раз в сутки перед сном.

В настоящее время наметилась тенденция к замещению в схемах лечения блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов ингибиторами протонной помпы. Однако эти изменения не всегда улучшают результат лечения. Так, по данным исследования А.Э. Дорофеева (2008), при использовании омепразола частота развития «кислотных прорывов» была значительно больше, чем при использовании Кваматела. Также было отмечено, что продолжительность временных периодов, когда pH пищевода составляла менее 4, была

меньшей у пациентов, которые принимали Квамател.

Согласно данным В.Т. Ивашкина и соавт. резистентность к ингибиторам протонной помпы у взрослых в первые сутки приема препарата колеблется от 25,7% до 42,4%, а на четвертые сутки – от 5,6% до 27,8%.

Таким образом, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов обладают не только кислотосупрессивным эффектом, но и являются цитопротекторами и антиоксидантами, что определяет их высокую эффективность и целесообразность применения для профилактики и лечения стрессовых эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а также в терапии острого и хронического панкреатита.

Квамател®

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

pH

Нормальна

кислотність

фамотидин
 H_2 -блокатор
третьего
покоління



ефективність,
безпека,
вигода



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

Представництво "Ріхтер Гедеон" в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-б.
Тел./факс: (044) 492-99-10, тел.: (044) 492-99-19 (-11), e-mail: ukraine@richter.kiev.ua www.richter.com.ua