

УДК 615.243.4

А. Н. БЕЛОВОЛ, И. И. КНЯЗЬКОВА

/Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина/

Клиническая фармакология антисекреторных препаратов. Фокус на блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Резюме

Цель обзора – осветить вопросы физиологии секреции соляной кислоты и клинической фармакологии блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, также известных как антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, H₂-гистаминоблокаторы, H₂-блокаторы.

Основные положения. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, лафутидин) избирательно блокируют гистаминовые рецепторы обкладочных клеток, препятствуя активации секреции кислоты гистамином, выделяемым энтерохромаффиноподобными клетками желудка. При применении средств этой фармакологической группы уменьшается как общее количество желудочного сока, так и его кислотность. H₂-гистаминоблокаторы быстро всасываются после приема внутрь и достаточно длительно ингибируют базальную и стимулированную кислотность слизистой желудка. Этот класс препаратов одобрен FDA для краткосрочного применения при лечении неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гиперсекреции желудка и легкой нечастой изжоги. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов *off-label* могут также использоваться для профилактики стрессовой язвы, эзофагита, гастрита, желудочно-кишечного кровотечения. Иногда H₂-гистаминоблокаторы включают в схему эрадикации *Helicobacter pylori*. Благодаря безопасности H₂-гистаминоблокаторы продаются без рецепта. Однако, постепенно их вытесняют еще более эффективные препараты – ингибиторы H⁺,K⁺-АТФазы (ИПП).

Заключение. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов подавляют базальную, ночную и стимулированную секрецию. Несмотря на наличие в арсенале врача мощных антисекреторных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы не утратили своего значения в клинической практике. Знания клинической фармакологии блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов позволяют грамотно подходить к выбору лечебной стратегии и мониторингу безопасности и эффективности терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, фармакологическое действие, показания, противопоказания, побочные эффекты

В мире на антисекреторную терапию ежегодно тратится около 3 миллиардов долларов [1]. Результаты клинических исследований [2] позволили установить, что изжога, в зависимости от выраженности симптома и проявлений в ночное время, являлась причиной сокращения продолжительности рабочего времени и уменьшения производительности труда пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Отмечено, что частая изжога была причиной отсутствия больного на работе до 7 часов ежемесячно и снижения производительности труда на 33 % [2]. При язвенной болезни желудка могут наблюдаться кровотечения и прободение язвенного дефекта с возможным летальным исходом. Причем, острые язвенные гастродуоденальные кровотечения остаются одной из самых актуальных проблем современной неотложной медицины [3, 4]. В США на лечение острых язвенных гастродуоденальных кровотечений расходуют 2 млрд долларов в год [1].

В арсенале антисекреторных средств присутствуют лекарства, различающиеся по механизму действия, эффективности применения при разных болезнях, побочным эффектам и фармакоэкономическим показателям. В снижении секреции соляной кислоты задействованы M-холиноблокаторы, блокаторы H₂-гистаминовых

рецепторов, ингибиторы протонной помпы, а также ингибирующие секрецию соляной кислоты гастроинтестинальные гормоны (соматостатин, секретин, глюкагон) [5]. В представленном обзоре рассмотрены вопросы физиологии секреции соляной кислоты и клиническая фармакология блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, также известных как антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, H₂-гистаминоблокаторы, H₂-блокаторы.

Физиология секреции соляной кислоты. Процесс секреции соляной кислоты париетальными (обкладочными) клетками желудка основан на трансмембранном переносе протонов и непосредственно осуществляется специфическим протонным насосом – H⁺,K⁺-зависимой АТФазой (рис. 1). При активизации молекулы этого фермента встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и за счет энергии АТФ переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, обменивая их на ионы калия из внеклеточного пространства. Из цитозоля париетальной клетки (благодаря градиенту концентраций K⁺) выходят хлорид-ионы (Cl⁻), в результате чего в просвете секреторного канальца обкладочной клетки появляется соляная кислота. Благодаря функционированию H⁺,K⁺-АТФазы создается существенный концентрационный градиент ионов водорода и устанавливается

значительная разница pH между цитозолем париетальной клетки (pH 7,4) и просветом секреторного канальца (pH~1).

Слизистая желудка в среднем содержит один триллион париетальных клеток. Каждая клетка содержит около одного миллиарда кислотных насосов, причем около 30 % из них регенерируют каждые 24 часа. Париетальная клетка не является обособленной структурой (рис. 1). Она находится под влиянием вегетативной нервной системы, тесно связана с G-клетками, продуцирующими гастрин, и D-клетками, синтезирующими соматостатин. Стимуляция рецепторов париетальной клетки (M_3 ацетилхолином, H_2 гистамином, G гастринном) с помощью группы вторичных сигнальных молекул активизирует работу протонных помп. Рецепторы для соматостатина, простагландинов, эпидермального фактора роста участвуют в обратном процессе ингибирования кислотной продукции.

Соляная кислота и активируемый ею пепсин играют ключевую роль в патогенезе ряда заболеваний, включая рефлюкс-эзофагит, язвенную болезнь, лекарственные и стрессовые язвы, синдром Золлингера-Эллисона и неязвенную диспепсию. Очевидно, симптомы этих болезней в большинстве случаев обусловлены повреждающим действием соляной кислоты, поэтому лечение основано на снижении кислотности желудочного содержимого, хотя оно обычно и не влияет на причину болезни.

Механизм действия блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов

Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов угнетают секрецию соляной кислоты путем обратимого конкурентного связывания с рецепторами гистамина II типа, расположенными на базолатеральной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка, и, таким образом, ингибируют связывание и действие эндогенного лиганда гистамина. Обычно после еды выделяется гастрин, который стимулирует высвобождение гистамина, связывающегося с H_2 -рецепторами гистамина, и приводит к секреции соляной кислоты. H_2 -гистаминоблокаторы подавляют как стимулированную гастринном, так и базальную секрецию соляной кислоты [7].

Классификация блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов

Антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов в соответствии с фармакологическими свойствами делятся на:

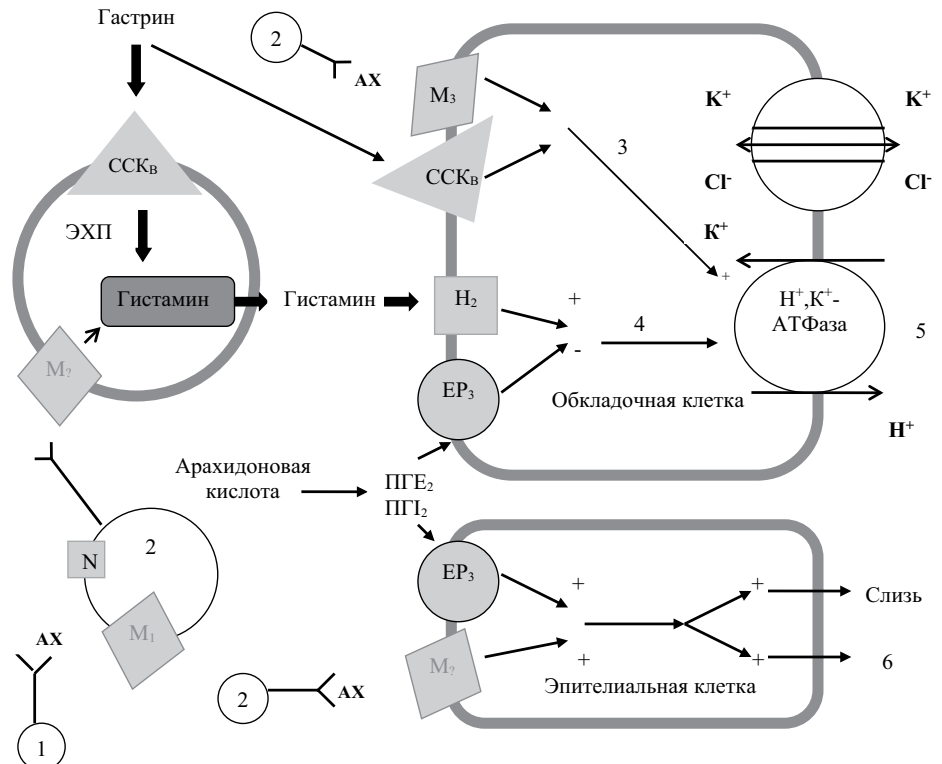


Рис. 1. Физиология желудочной секреции и точка приложения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы. Представлены взаимоотношения между enterochromaffin-like клетками, выделяющими гистамин, обкладочными клетками, образующими соляную кислоту, и эпителием, который вырабатывает слизь и ионы бикарбоната, обеспечивая защиту слизистой. Стрелками обозначены стимулирующие (+) и тормозные (-) регуляторные влияния

Примечания. 1 – преганглионарные парасимпатические нейроны; 2 – постганглионарные парасимпатические нейроны; 3 – Ca^{2+} -зависимый путь; 4 – цАМФ-зависимый путь; 5 – точка приложения ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы; 6 – защитное действие HCO_3^- ; АХ – ацетилхолин; ПГЕ₂ – простагландин E₂; ПGI₂ – простагландин I₂; ЭХП – enterochromaffin-like клетки; ССКВ – рецепторы гастрин (холецистокининовые ССКВ-рецепторы); EP₃ – EP₃-рецепторы; H – гистаминовые рецепторы; M – M-холинорецепторы; N – холинорецепторы [7].

- I поколение – циметидин;
- II поколение – ранитидин;
- III поколение – фамотидин;
- IV поколение – низатидин;
- V поколение – роксатидин.

В некоторых классификациях роксатидин и низатидин относят к препаратам III поколения. Также в ряде стран применяется лафутидин (Япония). Препараты эбротидин, ниперотидин, мифентидин не входят в представленную классификацию по поколениям и не зарегистрированы в нашей стране [8].

Особенности фармакокинетики блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов представлены в таблице 1.

Большинство блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов быстро всасываются после приема внутрь; максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1–3 ч [10]. В отличие от ингибиторов H^+,K^+ -АТФазы, они мало связываются с белками плазмы и лишь на 10–35 % метаболизируются в печени. Исходные вещества и их метаболиты выводятся почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При снижении скорости клубочковой фильтрации дозы H_2 -блокаторов следует уменьшать. Гемодиализ и перитонеальный диализ удаляют лишь очень небольшую часть этих препаратов. Болезни печени сами

Таблица 1. Сравнительная характеристика H₂-гистаминоблокаторов [9]

Показатель	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Низатидин
Биодоступность, %	60–70	50	40–45	70
Активность, относительные единицы	1	5–10	32	5–10
T _{1/2} , ч	Per os: 2,0 Парентерально: 1,6–2,1	Per os: 2,5 Парентерально: 2–2,5	Per os/ парентерально: 2,3–3,5	Per os: 1–2
Длительность действия, ч	6	8	12	8
Ингибирование цитохрома P450	1	0,1	0	0
Экскреция	Преимущественно с мочой	Преимущественно с мочой	С мочой: 65–70 % С калом: 30–35 %	С мочой: >90 % С калом: <6 %

по себе не требуют снижения доз, но это необходимо в тяжелых случаях, когда одновременно нарушается функция почек [11].

H₂-гистаминоблокаторы применяются внутрь и внутривенно. Внутривенное введение быстро создает терапевтическую концентрацию в сыворотке крови, которая сохраняется несколько часов (4–5 ч для циметидина, 6–8 ч для ранитидина, 10–12 ч для фамотидина). H₂-блокаторы можно вводить струйно или путем длительной инфузии.

Особенности фармакодинамики блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

Различия в строении антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов влияют на лекарственные взаимодействия и побочные эффекты, но мало отражаются на эффективности. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов уменьшают секрецию соляной кислоты, конкурируя с гистамином за H₂-гистаминовые рецепторы базолатеральной мембраны обкладочных клеток [10].

При применении H₂-блокаторов уменьшается как общее количество желудочного сока, так и его кислотность, причем, снижение концентрации H⁺ может достигать 68 % [12].

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, прежде всего, угнетают базальную секрецию соляной кислоты, но существенно снижают и стимулированную секрецию (в ответ на прием пищи, введение гастрина, гипогликемию или раздражение блуждающего нерва). Соответственно, они лучше подходят для подавления ночной секреции, и таким больным достаточно назначить H₂-гистаминоблокатор 1 раз в сутки на ночь (после ужина). У некоторых больных рефлюкс-эзофагитом, получающих ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы, сохраняется ночная секреция соляной кислоты, и в этих случаях может помочь добавление блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов на ночь [13].

В меньшей степени угнетается вызванная секреция пепсиногена и, возможно, внутреннего фактора Касла. Объем желудочного сока уменьшается.

H₂-гистаминоблокаторы оказывают дополнительные эффекты:

- увеличивают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка;

- способствуют активации кровообращения в слизистой оболочке желудка;
- повышают секрецию бикарбонатов, нейтрализующих соляную кислоту желудочного сока;
- способствуют восстановлению клеток поврежденного эпителия слизистой оболочки желудка в зоне эрозии или язвенного дефекта.

Показания к применению блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

Этот класс препаратов одобрен FDA для краткосрочного применения при лечении неосложненной ГЭРБ, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гиперсекреции желудка и легкой нечастой изжоги [14]. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов могут также использоваться *off-label* для профилактики стрессовой язвы, эзофагита, гастрита, желудочно-кишечного кровотечения. Иногда H₂-гистаминоблокаторы включают в схему эрадикации *Helicobacter pylori* [15].

Установлено, что противоязвенная активность H₂-гистаминоблокаторов в большей степени проявляется в отношении язв двенадцатиперстной кишки, тогда как выраженное влияние на регенерацию пептических язв желудка наблюдается лишь при применении высоких доз препаратов (фамотидин в дозе 80 мг/сут, что вдвое больше стандартной суточной дозы) [16].

Препарат ранитидин висмут цитрат сочетает в себе свойства блокатора H₂-гистаминовых рецепторов с высокой бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Он обладает выраженной терапевтической эффективностью при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Сообщается о том, что лафутидин, синтезированный в Японии, по скорости развития антисекреторного эффекта сопоставим с ИПП. Показано, что у лафутидина гастропротекторная активность реализуется через капсаицин-чувствительные TRPV1-каналы, что позволяет предположить более высокое качество заживления язвенных дефектов при терапии лафутидином, по сравнению с фамотидином [17].

Побочные эффекты блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

В клинической практике H₂-гистаминоблокаторы зарекомендовали себя как достаточно безопасные средства, применение которых хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты: головная боль, утомляемость, сонливость, абдоминальная боль, запор или диарея, аритмия (только при быстром внутривенном введении); реакция гиперчувствительности (кожная сыпь, артралгия, миалгия, анафилактический шок) [18, 19].

Редко возможно угнетение кроветворения, в том числе панцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

При применении этого класса препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, а также у лиц в возрасте старше 50 лет, возможны более тяжелые осложнения со стороны ЦНС (оглушенность, делирий, галлюцинации, дизартрия, сильная головная боль) [20].

Описаны острый панкреатит, брадикардия, гипотензия, атрио-вентрикулярные блокады, удлинение интервала Q-T, остановка сердца (при быстром внутривенном введении). Более часто указанные побочные эффекты встречаются при приеме циметидина [21].

Представитель I поколения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов циметидин блокирует андрогенные рецепторы и нарушает гидроксигирование эстрадиола цитохромом P450, что может вызывать гинекомастию у мужчин и галакторию у женщин; описаны случаи олигозооспермии и импотенции. Обычно эти явления возникают при длительном лечении высокими дозами циметидина [21].

Применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов достаточно часто обуславливает такие побочные эффекты как «синдром рикошета» или «синдром отмены». Так, постоянная блокада H₂-гистаминовых рецепторов приводит к повышению выработки гастрина G-клетками, последующей стимуляции париетальных клеток с увеличением выработки соляной кислоты. При резкой отмене препаратов данной группы освобождаются рецепторы гистамина и гастрин, что приводит к их стимуляции свободно циркулирующими в крови гастрином и гистамином с резким повышением уровня соляной кислоты. Иногда уровень соляной кислоты после «синдрома отмены» превышает исходный показатель. Развитие толерантности к антагонистам H₂-гистаминовых рецепторов наблюдается в период от 7 до 14 дней непрерывной терапии. Прерывистое применение этого класса препаратов может предупредить развитие тахифилаксии [21]. Известно, что у современных блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов побочные эффекты менее выражены [22].

Еще одним источником неблагоприятных последствий, характерным для всех антисекреторных средств, является устойчивая фармакогенная гипохлоргидрия, которая создает условия для распространения различных болезнетворных бактерий в условиях недостаточных антисептических свойств желудочного сока. В результате в небольшом проценте случаев у пациентов может наблюдаться энтерит, бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, чаще – аспирационная пневмония [23].

Мета-анализ [24], проведенный I. M. Teuĵeh и соавт., был посвящен оценке гипотезы о наличии связи между применением блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Анализ баз данных Medline, Current Contents, Embase, ISI Web of Science и Elsevier Scopus за период с 1990 по 2012 г. выявил 35 наблюдений (в 6 странах, 9 из них были многоцентровыми) с участием 201 834 пациентов. Длительность терапии блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов в большинстве исследований была не указана. Установлено, что суммарная оценка эффекта составила 1,44 (95 % доверительный интервал [ДИ] от 1,22 до 1,7, I(2)=70,5 %). Причем, связь была постоянной при анализе различных подгрупп (по дизайну исследования и стране). Продемонстрировано, что количество пациентов, которых надо пролечить блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов для развития 1 случая *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи к 14 дню после выписки из стационара у пациентов, получавших или не получавших антибиотики, составило 58 (при 95 % ДИ от 37 до 115) и 425 (при 95 % ДИ от 267 до 848) соответственно. Таким образом, выявлена связь между применением

блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и развитием *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. Абсолютный риск развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, был максимальным у госпитализированных пациентов, получавших антибиотики.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов проникают через плаценту и выводятся с молоком. Сведений о тератогенных свойствах H₂-блокаторов нет.

Противопоказания к назначению блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- беременность;
- кормление грудью.

С осторожностью препараты нужно применять у детей до 12 лет, при заболеваниях печени и почек (дозу следует уменьшить на 50–75 %).

Пациентам старше 75 лет необходимо корректировать дозу. Риск кардиотоксических эффектов повышен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции печени и/или почек, при быстром внутривенном введении и применении высоких доз.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия свойственны главным образом циметидину. Циметидин сильнее других H₂-блокаторов ингибирует цитохром P450, из-за чего может нарушать метаболизм и повышать концентрацию в сыворотке крови препаратов, выступающих субстратами цитохрома P450, включая варфарин, фенитоин, некоторые β-адреноблокаторы, хинидин, кофеин, трициклические антидепрессанты, теофиллин, хлордиазепоксид, карбамазепин, метронидазол, антагонисты кальция и производные сульфонилмочевины. Циметидин ингибирует канальцевую секрецию прокаида, повышая концентрацию в сыворотке крови этого препарата и его активного метаболита N-ацетилпрокаида. Особая осторожность нужна при сочетании циметидина с другими препаратами, метаболизм которых он может нарушать, а также при его назначении пожилым со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Всасывание блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов может снижаться до 30 % при совместном приеме с алюминийсодержащими антацидами, а также сукральфатом. Антациды целесообразно применять через 2 часа после блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

Лекарственные взаимодействия описаны с рядом лекарственных средств [9, 10]:

- наркотические анальгетики (угнетение их метаболизма, повышение концентрации в плазме крови);
- анксиолитики и снотворные (угнетение метаболизма бензодиазепинов, повышение концентрации в плазме крови);
- антиаритмические (повышение концентрации в плазме крови амиодарона, прокаида, хинидина);
- макролиды (повышение концентрации в плазме крови эритромицина с увеличением токсичности);

- нейролептики (может усиливаться действие клозапина и хлорпромазина);
- противотуберкулезные (рифампицин – ускорение метаболизма, снижение концентрации в плазме крови);

Клиническое применение

В 70–80 годы XX века блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов открыли новые возможности медикаментозной терапии язвенной болезни и ее осложнений. Создалось впечатление, что они способны если не излечить пациента от язвенной болезни, то добиться ее стойкой ремиссии. Терапия блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, именуемая многими «медикаментозной ваготомией», заставила пересмотреть вопрос о показаниях к хирургическому лечению больных язвенной болезнью, поставив под сомнение необходимость выполнения ваготомий и значительно снизив их количество [25].

В дальнейшем было установлено, что блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов не осуществляют полного контроля над блокировкой выработки соляной кислоты, так как воздействуют только на часть механизма, участвующего в ее продукции. Они снижают секрецию, вызванную гистамином, но не влияют на такие стимуляторы секреции, как гастрин и ацетилхолин.

Первым антагонистом H₂-гистаминовых рецепторов является циметидин, применение которого в настоящее время прекращено в связи с многочисленными побочными эффектами. В гастроэнтерологической практике применяются ранитидин и фамотидин, у которых побочные эффекты менее выражены. Благодаря безопасности H₂-блокаторы в итоге стали продаваться без рецепта. Однако, постепенно их вытесняют еще более эффективные, хотя и более дорогие, ингибиторы H⁺,K⁺-АТФазы (ИПП).

Ряд двойных слепых рандомизированных исследований применения ИПП и антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов в заживлении рефлюкс-эзофагита через 8 недель после терапии и контроле симптомов через 4 недели лечения показал в 1,5 раза большую эффективность ИПП [26]. Результаты мета-анализа работ, посвященных сравнительной оценке эффективности использования блокаторов желудочной секреции, показали, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения составляет при применении ИПП более 80 %, а при использовании блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов – менее 50 % [27].

В недавнем мета-анализе [28], включавшем 10 рандомизированных контролируемых исследований (472 участника с хронической сердечной недостаточностью, ХСН), изучено влияние H₂-блокаторов на сердечно-сосудистую систему в сравнении с плацебо или другими лекарственными средствами. Установлено, что на фоне терапии H₂-гистаминоблокаторами отмечены существенные отрицательные инотропный и хронотропный эффекты. Так, у пациентов с ХСН отмечено снижение частоты сердечных сокращений на 3,90 (при 95 % ДИ: от -7,07 до -0,73, p=0,02). Аналогичный эффект показан и у здоровых добровольцев: урежение ЧСС составило 3,00 (при 95 % ДИ от -5,06 до -0,94; p=0,004). Кроме того, у пациентов с ХСН наблюдалось значительное снижение артериального давления: систолического на 6,44 (при 95 %

ДИ: от -7,68 до -5,20, p<0,001), диастолического – на 3,56 (при 95 % ДИ от -6,88 до -0,23, p=0,04). При этом у здоровых добровольцев подобный эффект не наблюдался. Это позволило авторам заключить, что H₂-блокаторы у пациентов с ХСН оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие, снижая частоту сердечных сокращений и артериальное давление, подобное бета-адреноблокаторам, а также, по-видимому, способны уменьшать потребность миокарда в кислороде и, в конечном итоге, вести к улучшению симптомов ХСН.

Заключение

Блокаторы H₂-рецепторов гистамина все еще являются широко применяемым классом антисекреторных препаратов. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов подавляют базальную, ночную и стимулированную секрецию, тогда как ИПП блокируют протонную помпу, находящуюся на апикальной мембране париетальных клеток, угнетая последний этап синтеза соляной кислоты, что определяет их большую эффективность. Несмотря на наличие в арсенале врача мощных антисекреторных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы не утратили своего значения в клинической практике. Знания клинической фармакологии блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов позволяют грамотно подходить к выбору лечебной стратегии и мониторингу безопасности и эффективности терапии пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Список использованной литературы

1. Gralnek I. M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer / I. M. Gralnek, A. N. Barkun, M. Bardou // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – P. 928–937.
2. Dean B. B. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity / B. B. Dean [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17 (10). – P. 1309–1317.
3. Kuipers E. J. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy / E. J. Kuipers, I. L. Holster // *Endoscopy*. – 2013. – Vol. 45. – P. 63–66.
4. Timing or Dosing of Intravenous Proton Pump Inhibitors in Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Has Low Impact on Costs [Электронный ресурс] / Y. Lu, V. Adam, V. Teich, A. Barkun // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140030>.
5. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов [руководство] / Нац. акад. мед. наук Украины, ГУ «Ин-т терапии им. Л. Т. Малої НАМН України»; [авт. сост. Бабак О. Я. и др.]; под ред. акад. НАМНУ А. Н. Беловола. – К.: Здоров'я України, 2013. – 703 с.
6. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей редакцией А. Г. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
7. Беловол А. Н. Омепразол: от фармакологических свойств к клиническому применению / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // *Здоров'я України*. – 2009. – № 6/1. – С. 41–42.
8. Tuskey A. The use of H₂-antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage / A. Tuskey, D. Peura // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 1–7.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практикующих врачей / [В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина и др.] – М.: Литера, 2003. – 1046 с.
10. Клинічна фармакологія: підручник / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекмана. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Медицина, 2013. – 774 с.
11. Ткач С. М. Диагностика и лечение кислотозависимой патологии у больных сахарным диабетом / С. М. Ткач // *Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія*. – 2017. – № 3. – С. 21–27.
12. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / за ред. Харченко Н. В., Бабака О. Я. – 2-е вид., переробл., доповн. – Кіровоград: Поліум, 2016. – Т. 1. – 488 с.

13. Fox R. K. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases / R. K. Fox, T. Muniraj // *Med. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 100 (4). – P. 827–850.
14. MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective / B. MacFarlane // *Integr. Pharm. Res. Pract.* – 2018. – Vol. 7. – P. 41–52.
15. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of non-prescription ranitidine 75 mg in the prevention of meal-induced heartburn / K. A. Pappa, B. O. Williams, J. E. Payne [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13 (4). – P. 467–473.
16. Gargallo C. J. Is NSAIDs-related gastrointestinal damage preventable? / C. J. Gargallo, A. Lanás // *J. Dig. Dis.* – 2013. – Vol. 14 (2). – P. 55–61.
17. Protective effect of lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, against loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats / K. Amagase, A. Ochi, T. Sugihara [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. S111–S118.
18. H₂-histamine antagonist (famotidine) induced adverse CNS reactions with long-standing secondary mania and epileptic seizures / R. W. von Einsiedel, D. Roesch-Ely, K. Diebold [et al.] // *Pharmacopsychiatry.* – 2002 – Vol. 35 (4). – P. 152–154.
19. Untersmayr E. Acid suppression therapy and allergic reactions / E. Untersmayr // *Allergo. J. Int.* – 2015. – Vol. 24 (8). – P. 303–311.
20. Werbel T. Ranitidine-Associated Sleep Disturbance: Case Report and Review of H₂ Antihistamine-Related Central Nervous System Adverse Effects / T. Werbel, P. R. Cohen // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10 (4). – P. e2414.
21. Ben-Joseph R. Risk for adverse events among patients receiving intravenous histamine₂-receptor antagonists / R. Ben-Joseph, R. Segal, W. L. Russell // *Ann. Pharmacother.* – 1993. – Vol. 27 (12). – P. 1532–1537.
22. Katz P. O. Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: state of the art / P. O. Katz // *Reviews in gastroenterological disorders.* – 2003. – Vol. 3 (2). – P. 59–69.
23. Carroll C. Polypharmacy in the Elderly-When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment / C. Carroll, A. Hassanin // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177 (6). – P. 871.
24. The Association between Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / I. M. Tleyjeh, A. A. Abdulhak, M. Riaz [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (3). – P. e56498.
25. Евсеев М. А. Эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы при гастродуоденальных язвенных кровотечениях / М. А. Евсеев, И. М. Клишин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 55–62.
26. Stanghellini V. Unsolved problems in the management of patients with gastroesophageal reflux disease / V. Stanghellini [et al.] // *Digest Liver Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 843–848.
27. Holtmann G. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview / G. Holtmann, A. Shah, M. Morrison // *Digestive diseases.* – 2017. – Vol. 35. – P. 5–13.
28. Cardioprotective effect of histamine H₂ antagonists in congestive heart failure. A systematic review and meta-analysis / J. Zhang, W.-K. Cai, Z. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97(15). – P. e0409.

Резюме

Клінічна фармакологія антисекреторних препаратів. Фокус на блокатори H₂-гістамінових рецепторів

О. М. Біловол, І. І. Князькова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Мета огляду – висвітлити питання фізіології секреції соляної кислоти та клінічної фармакології блокаторів H₂-гістамінових рецепторів, відомих також як антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, H₂-гістаміноблокатори, H₂-блокатори.

Основні положення. Антагоністи H₂-гістамінових рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин, лафутидин) вибірково блокують гістамінові рецептори обкладкових клітин шлунка, запобігають активації секреції кислоти гістаміном, що виділяється ентерохромафіноподібними клітинами. При використанні препаратів цієї фармакологічної групи зменшується як загальна кількість шлункового соку, так і його кислотність. H₂-гістаміноблокатори швидко всмоктуються після прийому всередину і досить довго пригнічують базальну і стимульовану кислотність слизової оболонки шлунка. Цей клас препаратів схвалений FDA для короткочасного застосування при лікуванні неускладненої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гіперсекреції шлунка і легкої печії. Блокатори H₂-гістамінових рецепторів *off-label* можуть також використовуватись для профілактики стресової виразки, езофагіту, гастриту, шлунково-кишкової кровотечі. Іноді H₂-гістаміноблокатори включають у схему ерадикації *Helicobacter pylori*. Завдяки безпечності H₂-гістаміноблокатори продаються без рецептів. Однак, поступово їх витісняють ще ефективніші препарати – інгібітори H⁺,K⁺-АТФази (ППІ).

Висновок. Антагоністи H₂-гістамінових рецепторів пригнічують базальну, нічну та стимульовану секрецію кислоти. Не дивлячись на наявність у лікаря потужних антисекреторних препаратів, таких як інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори не втратили свого значення в клінічній практиці. Знання клінічної фармакології блокаторів H₂-гістамінових рецепторів дозволяють грамотно підходити до вибору лікувальної стратегії, моніторингу безпечності та ефективності терапії пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями

Ключові слова: антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, фармакологічна дія, показання, протипоказання, побічні ефекти

Summary

Clinical pharmacology of antisecretory drugs. Focus on H₂-histamine receptor blockers

A. N. Belovol, I. I. Kniazkova

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

The purpose of the review is to illuminate the physiology of hydrochloric acid secretion and the clinical pharmacology of H₂-histamine receptor blockers, also known as H₂-histamine receptor antagonists, H₂-histamine blockers, and H₂-blockers.

The main provisions. Antagonists of H₂-histamine receptors (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, lafutidine) selectively block the histamine receptors of parietal cells, preventing the activation of acid secretion by histamine secreted by enterochromaffin-like cells of the stomach. When using the means of this pharmacological group, both the total amount of gastric juice and its acidity decrease. H₂-histamine blockers are rapidly absorbed after oral administration and for a long time inhibit the basal and stimulated acidity of the gastric mucosa. This class of drugs is approved by the FDA for short-term use in the treatment of uncomplicated gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer or duodenal ulcer, hypersecretion of the stomach and mild infrequent heartburn. Off-label H₂-histamine receptor blockers can also be used to prevent stress ulcers, esophagitis, gastritis, and gastrointestinal bleeding. Sometimes H₂-histamine blockers are included in the *Helicobacter pylori* eradication regimen. Due to their safety, H₂-histamine blockers are sold over the counter. However, they are gradually replaced by even more effective drugs – inhibitors of H⁺,K⁺-ATPase (PPI).

Conclusion. H₂-histamine receptor antagonists inhibit basal, nocturnal and stimulated secretion. Despite the presence of powerful antisecretory drugs in the doctor's arsenal, such as proton pump inhibitors, H₂-histamine blockers have not lost their importance in clinical practice. The knowledge of the clinical pharmacology of H₂-histamine receptor blockers allows a competent approach to the choice of a treatment strategy and monitoring the safety and effectiveness of treatment of patients with acid-dependent diseases.

Key words: H₂-histamine receptor antagonists, pharmacological effect, indications, contraindications, side effects