

**М. Г. Пляцко**Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Особливості впливу одноразового інтрагастрального введення блокаторів $H_2$ -гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) генерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

**Вступ.** Антисекреторні лікарські засоби (ЛЗ) посідають одне з чільних місць у комплексному лікуванні більшості хвороб верхніх відділів шлунково-кишкового каналу (ШКК) [1, 5]. Оскільки механізм секреції досить складний, має декілька етапів і напрямів, були синтезовані й декілька груп ЛЗ: М-холінолітики (неселективні та селективні), антагоністи гістамінових рецепторів, блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів і блокатори протонної помпи (БПП) [2, 4, 9].

У базових схемах лікування кислотозалежних хвороб ШКК переважають БПП завдяки більш високій кислотоблокувальній здатності [9]. Однак БПП мають низку недоліків, серед яких великий відсоток пацієнтів, резистентних до тих чи інших БПП, а також можливість так званого нічного кислотного прориву [5, 24]. Крім цього, застосовуючи БПП лікар-інтерніст мусить оцінювати не тільки кислотознижувальний ефект ЛЗ, а й інші впливи на організм [9]. Тривале застосування БПП може призвести до гіпергастринемії, яка своєю чергою стимулює гіперпластичні процеси, а тотальна блокада кислотної продукції суттєво порушує процес травлення, призводячи до ахілії, а також послаблює кислотний бар'єр, що може стати причиною дисбактеріозу або навіть інфікування кишківника [4, 6, 21]. Багато дослідників активно обговорюють тему атрофічних змін слизової шлунка після тривалого застосування БПП, але однозначної відповіді на це питання не знайдено [14, 21, 26]. Хоча логічно було б припустити, що втручання у внутріш-

ньоклітинний метаболізм блокуванням його основних енергетичних ланцюгів може призвести до втрати функції клітини та виникнення дегенеративних процесів [17, 18, 27].

Тому для лікування хворих старшого віку, у яких шлункова секреторна функція шлунка переважно скомпрометована, деякі дослідники рекомендують застосовувати  $H_2$ -блокатори гістамінових рецепторів. Не втручаючись у внутрішньоклітинні процеси і блокуючи рецептори секреторної клітини,  $H_2$ -блокатори гістамінових рецепторів реципроктно впливають на продукцію чинників захисту слизової, а саме, посилюють синтез мукоїдного компонента й гідрокарбонатів у шлунковому соці [6, 8, 10, 18, 19]. Найбільш застосовуваними з них у клінічній практиці є блокатори другої і третьої генерації. Визначення переваги ЛЗ однієї генерації перед іншою щодо впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію у хворих із кислотозалежними ураженнями ШКК вивчені недостатньо [3, 4, 15], а у хворих на виразкову хворобу (ВХ) дванадцятипалої кишки (ДПК) досі не досліджувалися.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів другої і третьої генерації за результатами одноразового інтрагастрального введення нізатидину та фамотидину.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ендоскопічно підтвердженого діагнозу ВХДПК (Наказ МОЗ № 613 від 03.09.2014) у фазі загострення на базі 5-ї міської лікарні м. Львова проведено дослідження впливу  $H_2$ -блокаторів гістамінових рецепторів другого і третього покоління на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію слизової шлунка. Усі пацієнти мали позитивний уреазний тест на гелікобактер пілорі.

Досліджували вплив на шлункову секрецію нізатидину у 26 хворих (ж/ч – 5/21 віком 18–68 років) і фамотидину – у 25 (ж/ч – 7/18 віком 21–70 років). Застосовували методику фракційного зондування [12, 23] у модифікованому нами варіанті, яка передбачає, що після аспірації шлункового вмісту натще через кожних 15 хв упродовж першої години відсмоктували базальний секрет, упродовж другої години – секрет після субмаксимальної стимуляції гістаміном за А. П. Н. Ламбленом (1952), який вводили підшкірно з розрахунку 0,008 мг/кг маси тіла, а впродовж третьої години – секрет після введення внутрішньошлунково 150,0 мг нізатидину (EliLilly, USA) або 40,0 мг фамотидину (КРКА, Словенія).

Вимірювали кількість секрету в кожній порції, визначали базальну кислотну продукцію, вільну та загальну HCl, стимульовану гістаміном продукцію (СКП), а також кислотну продукцію після введення досліджуваного  $H_2$ -блокатора. У тих же порціях визначали концентрацію і дебіт пепсину, сіалові (нейрамінові) кислоти і натрій у розчинному та нерозчинному слизі шлункового соку.

Вільну й загальну кислотність шлункового соку визначали титраційним методом [7], а також проводили титрування шлункового соку з використанням рН-метра для оцінки активності іонів водню [14]. Уміст пепсиногену визначали колориметричним методом [11, 26], сіалових кислот (N-acetylneuraminic acid-NANA), як маркера мукоїдної секреції – резорциновим методом у шлунковому соці та нерозчинному слизі [13, 24]. Концентрацію натрію, як маркера гідрокарбонатної секреції, в шлунковому соці та нерозчинному слизі визначали полуменево-фотометричним методом [14].

На наступному етапі проводили порівняльний аналіз впливу одноразового інтрагастрального введення  $H_2$ -блокатора другої генерації нізатидину і третьої генерації фамотидину на показники кислотно-пептичної та мукоїдно-електролітної секреції після субмаксимальної стимуляції гістаміном. Зміни досліджуваних параметрів оцінювали у відсотках [15].

Отримані результати опрацьовували з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel. Отриману інформацію представлено як середнє арифметичне значення і статистичну похибку серед-

нього арифметичного ( $M \pm m$ ). Розбіжності між групами під час розподілу, близького до нормального, оцінювали за допомогою критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета). Статистично значущими вважали відмінності за  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення:

1. Вплив нізатидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном.

Результати оцінювання впливу нізатидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Дія внутрішньошлункового введення нізатидину на стимульовану гістаміном секрецію у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки ( $M \pm m; p$ )

Досліджувані показники	Базальна секреція	Секреція після субмаксимальної стимуляції гістаміном	Секреція після введення нізатидину
Кількість шлункового соку, мл	37,30 ± 2,20	78,20 ± 4,40*	53,60 ± 4,00#
Вільна кислотність, ммоль/л	9,30 ± 1,90	68,10 ± 4,10*	41,00 ± 3,60#
Загальна кислотність, ммоль/л	21,30 ± 2,2	82,90 ± 4,30*	54,50 ± 3,70#
Дебіт $H^+$ -іонів, ммоль/л	5,00 ± 2,00	50,3 ± 5,7*	22,30 ± 4,23#
Концентрація пепсину, мг/мл	0,35 ± 0,05	0,71 ± 0,06*	0,54 ± 0,06#
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	58,10 ± 3,90	41,30 ± 3,00*	51,40 ± 3,60#
Концентрація сіалових кислот в слизі, ммоль/л	105,20 ± 4,60	81,00 ± 3,30*	98,20 ± 4,90#
Концентрація іонів $Na^+$ у шлунковому соці, ммоль/л	43,20 ± 3,20	34,20 ± 2,20*	36,50 ± 2,00
Концентрація іонів $Na^+$ у нерозчинному слизі, ммоль/л	52,30 ± 2,50	41,60 ± 1,80*	46,60 ± 1,60

**Примітки.** \* –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників базальної секреції порівняно з величинами після субмаксимальної стимуляції гістаміном); # –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників стимульованої гістаміном секреції порівняно з величинами після інтрагастрального введення нізатидину).

Результати оцінювання показників шлункової секреції (табл. 1) свідчать, що через годину після внутрішньошлункового введення 150,0 мг нізатидину кількість секрету зменшилася на 31,2 % ( $p < 0,05$ ), середні значення загальної кислотності та дебіт-година HCl зменшилися на 33,1 % ( $p < 0,05$ ) і 55,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, а секреція пепсину – лише на 23,9 % ( $p < 0,05$ ).

За введення нізатидину вміст нейрамінових кислот у обох середовищах збільшився на 24,5 % ( $p < 0,05$ ) і 21,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Аналогічні зміни відбулися і в динаміці виділення  $\text{Na}^+$ , яка прямо корелює зі секрецією слизової шлунка гідрокарбонатних сполук. Продукція цього іона закономірно зменшилася зі збільшенням кислотої секреції під впливом гістаміну як у шлунковому соці, так і в нерозчинному слизі, а після одноразового введення нізатидину інтрагастрально збільшилась на 6,7 % ( $p > 0,05$ ) і 12,0 % ( $p > 0,05$ ) відповідно (рис. 1).

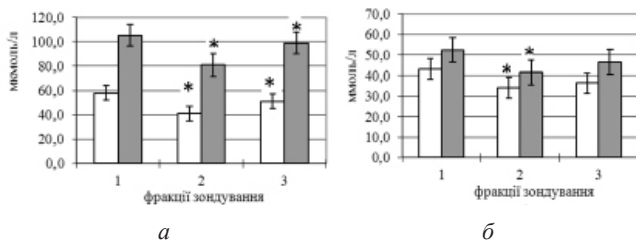


Рис. 1. Зміна концентрації N-ацетилнейрамінових кислот (а) та іонів натрію (б) у шлунковому соці – □ та нерозчинному слизі – ■ під впливом нізатидину після субмаксимальної стимуляції секреції гістаміном (1 – базальна секреція, 2 – секреція після введення гістаміну, 3 – секреція після введення нізатидину).

Примітка. \* –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента.

## 2. Вплив фамотидину на стимульовану гістаміном кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію.

Результати оцінювання впливу фамотидину на стан кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції після стимуляції гістаміном наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Дія внутрішньошлункового введення фамотидину на стимульовану гістаміном секрецію у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки ( $M \pm m; p$ )

Досліджувані показники	Базальна секреція	Секреція після субмакс. стимуляції гістаміном	Секреція після введення фамотидину
1	2	3	4
Кількість шлункового соку, мл	48,50 ± 4,70	75,30 ± 5,50*	46,30 ± 5,40#
Вільна НСІ, ммоль/л	17,80 ± 3,40	60,10 ± 5,50*	28,50 ± 5,40#
Загальна кислотність, ммоль/л	32,70 ± 3,90	75,80 ± 5,40*	41,70 ± 5,70#
Дебіт-година $\text{H}^+$ -іонів, ммоль	10,76 ± 4,70	45,50 ± 7,30*	15,60 ± 4,95#
Концентрація пепсину, мг/мл	0,54 ± 0,06	0,67 ± 0,06*	0,48 ± 0,04#
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	48,60 ± 2,60	34,20 ± 1,60*	42,60 ± 2,00#
Концентрація сіалових кислот у слизі, ммоль/л	90,60 ± 5,50	69,60 ± 4,50*	93,00 ± 4,30#

1	2	3	4
Концентрація іонів $\text{Na}^+$ у шлунковому соці, ммоль/л	48,00 ± 3,20	33,60 ± 1,90*	35,30 ± 1,96
Концентрація іонів $\text{Na}^+$ у нерозчинному слизі, ммоль/л	53,80 ± 2,50	38,00 ± 1,80*	43,90 ± 2,70

Примітки: \* –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників базальної секреції порівняно з величинами після субмаксимальної стимуляції гістаміном); # –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента (достовірність різниці показників стимульованої гістаміном секреції порівняно з величинами після інтрагастрального введення фамотидину).

Результати оцінювання показників шлункової секреції (табл. 2) свідчать, що через годину після внутрішньошлункового введення 40,0 мг фамотидину кількість секрету зменшилася на 48,5 % ( $p < 0,05$ ), середні значення загальної кислотності та дебіт-година НСІ – на 45,0 % ( $p < 0,05$ ) і 65,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, а секреція пепсину – лише на 28,4 % ( $p < 0,05$ ).

За введення фамотидину збільшився вміст нейрамінових кислот у обох середовищах (шлунковому соці та нерозчинному слизі) на 24,6 % ( $p < 0,05$ ) і 33,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Аналогічні зміни сталися і в динаміці виділення  $\text{Na}^+$ , яка прямо корелює зі секрецією слизової шлунка гідрокарбонатних сполук. Продукція цього іона закономірно зменшилася зі збільшенням кислотої секреції під впливом гістаміну як у шлунковому соці, так і в нерозчинному слизі, а після одноразового введення фамотидину інтрагастрально збільшилась на 5,1 % ( $p > 0,05$ ) і 15,5 % ( $p > 0,05$ ) відповідно (рис. 2).

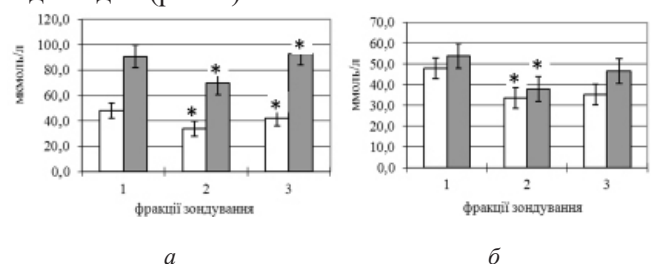


Рис. 2. Зміна концентрації N-ацетилнейрамінових кислот (а) та іонів натрію (б) у шлунковому соці – □ та нерозчинному слизі – ■ під впливом фамотидину після субмаксимальної стимуляції секреції гістаміном (1 – базальна секреція, 2 – секреція після введення гістаміну, 3 – секреція після введення фамотидину).

Примітка. \* –  $p < 0,05$  за критерієм Стьюдента.

## 3. Порівняльна характеристика впливу нізатидину і фамотидину на стимульовану гістаміном кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію.

Параметри кислотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції, що їх фіксували після субмаксимальної стимуляції гістаміном, зазнали істотних змін



після одноразового інтрагастрального введення нізатидину та фамотидину впродовж години. Отримані результати наведені в табл. 3.

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика змін параметрів  
кисотно-пептичної і мукоїдно-електролітної секреції  
під впливом нізатидину та фамотидину**

Досліджувані показники	Нізатидин, %	Фамотидин, %	<i>p</i>
Кількість шлункового соку, мл	-31,2	-48,5	<0,05
Вільна НСІ, ммоль/л	-39,8	-52,6	<0,05
Загальна кислотність, ммоль/л	-34,3	-45,0	<0,05
Дебіт-година Н <sup>+</sup> -іонів, ммоль	-55,7	-65,7	<0,05
Концентрація пепсину, мг/мл	-23,9	-28,4	>0,05
Концентрація сіалових кислот у шлунковому соці, ммоль/л	+24,5	+24,6	>0,05
Концентрація сіалових кислот у слизі, ммоль/л	+21,2	+33,6	>0,05
Концентрація іонів Na <sup>+</sup> у шлунковому соці, ммоль/л	+6,7	+5,1	>0,05
Концентрація іонів Na <sup>+</sup> у нерозчинному слизі, ммоль/л	+12,0	+15,5	>0,05

**Примітка.** *p* – різниця впливів нізатидину та фамотидину за критерієм Стьюдента.

Отримані результати показали, що за введення нізатидину зменшувалася кількість шлункового соку на 31,2 %, вільна НСІ – на 39,8 %, загальна кислотність – на 34,3 %, дебіт-година Н<sup>+</sup>-іонів – на 55,7 %, концентрація пепсину – на 23,9 %, тоді як фамотидин блокував кислотно-пептичну секрецію ефективніше. За його впливу кількість шлункового соку зменшилась на 48,5 %, вільна НСІ – на 52,6 %, загальна кислотність на – 45,0 %, дебіт-година Н<sup>+</sup>-іонів на – 65,7 %, кон-

центрація пепсину на – 28,4 %. За всіма наведеними вище параметрами фамотидин переважав за ефективністю нізатидин (*p* < 0,05).

Порівняльний аналіз впливу досліджуваних ЛЗ на мукоїдно-електролітну секрецію показав, що нізатидин підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,5 %, концентрацію сіалових кислот у слизі на 21,2 %, концентрацію іонів Na<sup>+</sup> у шлунковому соці – на 6,7 %, концентрацію іонів Na<sup>+</sup> у нерозчинному слизі – на 12,0 %, а фамотидин своєю чергою підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,6 %, концентрацію сіалових кислот у слизі на 33,6 %, концентрацію іонів Na<sup>+</sup> у шлунковому соці на – 5,0 % і концентрацію іонів Na<sup>+</sup> у нерозчинному слизі – на 15,5 %. Отримані результати різняться в межах статистичної похибки.

Порівняльна характеристика противиражкових ЛЗ групи H<sub>2</sub>-блокаторів гістамінових рецепторів на кислотно-пептичну функцію слизової шлунка показує вищу ефективність ЛЗ третього покоління (фамотидину) ніж ЛЗ другого покоління (нізатидину) щодо блокування кислотно-пептичної секреції, натомість впливи цих двох ЛЗ на продукцію сіалових кислот, як маркера мукоїдної секреції, та іонів натрію, як показника гідрокарбонатної секреції, суттєво не різнилися.

**Висновки.** H<sub>2</sub>-блокатори гістамінових рецепторів другого (нізатидин) і третього (фамотидин) покоління гальмують кислотну продукцію (на 39,8 і 52,6 % відповідно) та секрецію пепсину (на 23,9 і 28,4 % відповідно). Ці лікарські засоби підвищують середні значення концентрацій N-ацетиленейрамінових кислот у шлунковому соці та нерозчинному слизі на 20,0–26,0 % (*p* < 0,05) та іонів Na<sup>+</sup> (*p* > 0,05), що свідчить про їх стимулювальний вплив на процеси цитопротекції в системі шлунковий сік – нерозчинний слиз. Фамотидин ефективніше блокував кислотну та пептичну секрецію, ніж нізатидин, натомість їх вплив на мукоїдно-електролітну секрецію достовірно не відрізнявся.

## Список літератури

1. Аруин ЛИ. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии. Сучасна гастроентерологія. 2013;5(73):92–103 (Aruin LI. The quality of gastroduodenal ulcers healing: functional morphology. The role of pathogenetic therapy methods. Contemporary Gastroenterology. 2013;5(73):92-103) (Ukrainian).
2. Бурчинский ГИ, Дегтярева ИИ. Соотношение факторов агрессии и защиты у больных язвенной болезнью. Тез. докл. XIX съезда терапевтов. 1987;2:124–125 (Burchinskyj GI, Dehtjareva II. Relationship of aggressive and protective factors in patients with peptic ulcer. Abstracts. doc. XIX Congress of Therapists. 1987; 2:124-125) (Russian).
3. Вдовиченко ВІ, Склярєва ОЄ. Стан чинників агресії та захисту у хворих на пептичну виразку до і після антигелікобактерної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2010;3(53):31–34 (Vdovichenko VI, Sklyarova OJ. The state of the aggression and defensive factors in patients with peptic ulcers before and after antihelicobacter therapy. Contemporary Gastroenterology. 2010;3(53):31-34) (Ukrainian).
4. Зуб РІ, Бичкова СВ, Бичков МА. Вміст сіалових кислот і пепсину у слині та шлунковому соку пацієнтів із захворюваннями шлунка і стравоходу. Фізіологічний журнал. 2017;63(6):99–105 (Zub RI, Bychkova SV, Bychkov MA. Sialic acids and pepsin content in saliva and gastric juice in patients with the stomach and esophagus diseases. Fiziologichnyi Zhurnal. 2017;63(6):99-105) (Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/fz63.06.099>
5. Крайдашенко ОВ, Кремзер ОО, Михайлик ОА. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології: навч. посіб. для студентів ВМНЗ МОЗ України. Запоріжжя; 2016. 187 с. (Krajdashenko OV, Kremzer OO, Myhailik OA. Clinical pharmacology and pharmacotherapy in gastroenterology. Tutorial for students of the High medical scientific institutions (Health Ministry of Ukraine). Zaporizhzhia; 2016. 187 с. (Ukrainian).

6. Кононов АВ. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;3:12–16 (Kononov AV. Cytoprotection of gastric mucosa: molecular cellular mechanisms. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2006;3:12-16) (Russian).
7. Мыш ВГ. Определение кислотности желудочного сока. Лабораторное дело. 1986;4:212–215 (Mysh VG. Determination of gastric juice acidity. Laboratory Practice. 1986;4:212-215) (Russian).
8. Опарин АГ, Опарин АА, Яковенко ЕЛ. Роль и патогенетические механизмы повреждения защитного слизистого барьера при язвенной болезни. Проблемы медичної науки та освіти. 2002;1:35–36 (Oparin AG, Oparin AA, Jakovenko JL. Role and pathogenetic mechanisms of protective mucous barrier damage in peptic ulcer. Problems of Medical Sciences and Education. 2002;1:35-36) (Russian).
9. Передерий ВГ, Чернявский ВВ, Ситников АС. Ингибиторы протоновой помпы 1-го и 2-го поколения: омепразол и рабепразол в клинической практике – преимущества и недостатки. Медицина сегодня. 2006;5:20 (Perederiy VG, Cherniavsky VV, Sitnikov AS. Proton pump inhibitors 1 and 2nd generation, omeprazole and rabeprazole in the clinical practice – advantages and disadvantages. Medicine Today. 2006;5:20) (Russian).
10. Склярів СЯ, Шалько ІВ, Варивода ВІ. Фактори агресії та захисту при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. Практична медицина. 2004;3:65–67 (Sklyarov JJ, Shalko IV, Varivoda VI. Factors of aggression and protection in gastric and duodenal peptic ulcer. Pract Med. 2004;3:65-67) (Ukrainian).
11. Тин ВП. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии. Лабораторное дело. 1976;11:656–657 (Tin VP. Method for determination of pepsin in gastric juice using colorimetry. Laboratory Practice. 1976;11:656-657) (Russian).
12. Циммерман ЯС. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011;21(5):4–16 (Zimmerman JS. Modern methods of stomach functions research and their diagnostic possibilities. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2011;21(5):4-16) (Russian).
13. Шараев ПН. Визначення сіалових кислот резорциновим методом. Лабораторное дело. 1990;11:38–40 (Sharaev PN. Determination of sialic acids by resorcinol. method. Laboratory Practice. 1990;11:38-40) (Russian).
14. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа. Пер. с англ. 5-е изд. Москва: Мир; 1989. 608 с. (Jung G. Instrumental methods of chemical analysis. T. English. Ransl. 5th ed. Moskow: Mir; 1989. 608 p.) (Russian).
15. Adachi K, Komazawa Y, Mihara T et al. Comparative study of the speed of acid-suppressing effects of oral administration of cimetidine and famotidine. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:1012-1015. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03917.x>
16. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong I, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018;67(1):28-35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>
17. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. Toxicol Lett. 2020;318:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.016>
18. Ichikawa T1, Ota H, Sugiyama A, Maruta F, Ikezawa T, Hotta K et al. Effects of a novel histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, lafutidine, on the mucus barrier of human gastric mucosa. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(11):1800-1805. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04721.x>
19. Kagoshima, Kodaira H, Shimada H. Effects of FRG-8813, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, on gastric mucus in rats. Nihon Yakurigaku Zasshi. 1994;104(5):379-389. <https://doi.org/10.1254/fpj.104.379>
20. Mimaki H1, Kawauchi S, Kagawa S, Ueki S, Takeuchi K. Bicarbonate stimulatory action of nizatidine, a histamine H(2)-receptor antagonist, in rat duodenums. Physiol Paris. 2001;95(1-6):165-171. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00022-5](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00022-5)
21. Nehra AN, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. Mayo Clinic Proceedings. 2018;93(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>
22. Okazaki M, Shimizu I, Ishikawa M, Fujiwara S, Yamamoto H, Shiraishi T et al. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine. J Med Invest. 2007;54(1-2):83-90. <https://doi.org/10.2152/jmi.54.83>
23. Rosenfeld L. Gastric tubes, meals, acid, and analysis: rise and decline. Clin Chem. 1997;43(5):837-842. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.5.837>
24. Schwartz NRM, Hutfless S, Herrinton LJ, Amsden LB, Fevrier HB, Giefer M et al. Proton Pump Inhibitors, H<sub>2</sub> Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. Pediatr Pharmacol Ther. 2019;24(6):489-496. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.6.489>
25. Tanaka M, Banba M, Joko A, Moriyama Y. Pharmacological and therapeutic properties of lafutidine (stogar and protecadin), a novel histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist with gastroprotective activity. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2001;117(6):377-386. <https://doi.org/10.1254/fpj.117.377>
26. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(12):1706-1719. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018>
27. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(2):182-196. <https://doi.org/10.5056/jnm18001>

Стаття надійшла до редакції журналу 21.11.2019 р.

## Особливості впливу одноразового інтрагастрального введення блокаторів $H_2$ -гістамінових рецепторів другої (нізатидину) і третьої (фамотидину) генерації на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

М. Г. Пляцко

**Вступ.**  $H_2$ -блокатори гістамінових рецепторів є рекомендованими препаратами для лікування хворих із гіперацидними станами, зокрема, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. На відміну від блокаторів протонної помпи вони не впливають на метаболізм секреторної клітини шлунка, що в деяких випадках є аргументом на користь їх застосування. Для комплексної оцінки дії цієї групи препаратів важливо знати не тільки їх кислотоблокувальну функцію, а й вплив на секрецію захисних чинників слизової (мукоїдну, гідрокарбонатну). Найбільш вживаними у клінічній практиці є  $H_2$ -блокатори гістамінових рецепторів другої і третьої генерації. Переваги цих лікарських засобів однієї генерації перед іншою щодо впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-гідрокарбонатну секрецію у хворих із кислотнозалежними ураженнями шлунково-кишкового каналу вивчені недостатньо, а у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки досі не були досліджені.

**Мета.** Дослідити особливості впливу на кислотно-пептичну та мукоїдно-електролітну секрецію шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки блокаторів  $H_2$ -гістамінових рецепторів другої і третьої генерації за результатами одноразового інтрагастрального введення нізатидину та фамотидину.

**Матеріали й методи.** Для дослідження дії нізатидину 26 пацієнтам (ж/ч – 5/21) і фамотидину – 25 пацієнтам (ж/ч – 7/18) проводили фракційне зондування шлунка зі субмаксимальною стимуляцією гістаміном із подальшим уведенням внутрішньошлунково 150,0 мг нізатидину або 40,0 мг фамотидину. Вимірювали показники кислотно-пептичної та мукоїдно-електролітної секреції у трьох порціях: базальній, після субмаксимальної стимуляції гістаміном і після введення досліджуваного блокатора. Проведено порівняльний аналіз препаратів другої (нізатидин) і третьої (фамотидин) генерації щодо їх гальмівного впливу на кислотно-пептичну секрецію та стимуляції мукоїдно-електролітного компонента.

**Результати.**  $H_2$ -блокатор другого покоління нізатидин під час фракційного зондування шлунка знижував загальну кислотність на 34,3 %, концентрацію пепсину – на 23,9 %, підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,5 %, у нерозчинному слизі – на 21,2 %; вміст іонів натрію у шлунковому соці та нерозчинному слизі збільшувався на 6,7 і 12,0 % відповідно. Натомість  $H_2$ -блокатор третього покоління фамотидин під час фракційного зондування шлунка знижував загальну кислотність на 45,0 %, концентрацію пепсину – на 28,4 %, підвищував концентрацію сіалових кислот у шлунковому соці на 24,6 %, у нерозчинному слизі – на 33,6 %; вміст іонів натрію у шлунковому соці та нерозчинному слизі збільшувався на 5,1 та 15,5 % відповідно. Порівняльний аналіз досліджуваних препаратів показав, що фамотидин достовірно ефективніше знижував кислотну та пептичну секрецію, а їх вплив на мукоїдно-електролітну продукцію був у межах статистичної похибки.

**Висновки.**  $H_2$ -блокатори гістамінових рецепторів другого (нізатидин) і третього (фамотидин) покоління гальмують кислотну продукцію та секрецію пепсину. Ці лікарські засоби підвищують середні значення концентрацій N-ацетилнейрамінових кислот та іонів  $Na^+$  у шлунковому соці й нерозчинному слизі, що свідчить про їх стимулювальний вплив на процеси цитопroteкції в системі шлунковий сік – нерозчинний слиз. Фамотидин ефективніше блокував кислотну та пептичну секрецію порівняно з нізатидином, натомість їх вплив на мукоїдно-електролітну секрецію достовірно не відрізнявся.

**Ключові слова:** виразкова хвороба дванадцятипалої кишки,  $H_2$ -блокатори гістамінової секреції, мукоїдно-електролітна секреція.

## Peculiarities of Influence of Single Intra-gastric Administration of $H_2$ -histamine Receptor Blockers of the Second (Nizatidine) and Third (Famotidine) Generation on Acid-Peptic and Mucoïd-Electrolyte Secretion of the Stomach in Patients with Duodenal Ulcer

M. Pliatsko

**Introduction.** Antisecretory drugs are commonly used in the complex treatment of most diseases of the upper gastrointestinal tract. Today, proton pump inhibitors (PPI) have a priority in the basic treatment for acid-dependent

diseases of the gastrointestinal tract due to its higher acid-blocking ability. However, PPI have a number of disadvantages, including resistance, nocturnal acid breakthrough, hyperplastic processes stimulation, mucosa atrophic changes and dysbiosis. To eliminate these undesirable effects H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers which do not interfere in intracellular metabolism are recommended. Moreover, it was shown that H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers have a reciprocal effect on the production of mucosal defense factors, namely enhancing the synthesis of mucoid component and bicarbonate in gastric juice. Blockers of the second and third generation are the most commonly used in clinical practice. The impact of the H<sub>2</sub>-histamine blockers (second and third generation) on acid-peptic and mucoid-bicarbonate secretion in patients with acid-dependent lesions of the gastrointestinal tract has not been sufficiently studied, but comparative estimation of their impact on the gastric protective factors in both media (gastric juice and insoluble mucus) have not been studied before.

**The aim of the study.** To investigate the peculiarities of the impact of H<sub>2</sub>-histamine receptors blockers (second and third generation) on gastric acid-peptic and mucoid-electrolyte secretion in patients with duodenal ulcer after single intragastric administration of nizatidine and famotidin.

**Materials and methods.** 51 randomized patients with endoscopically confirmed diagnosis of duodenal ulcer in the exacerbation phase were investigated: nizatidine administered in 26 patients (f/m - 5/21) aged 18-68 years and famotidine – in 25 patients (f/m - 7/18) aged 21-70 years. All patients had a positive urease test for *Helicobacter pylori*. Fractional gastric tubing with submaximal histamine stimulation with further intragastral administration of H<sub>2</sub>-histamine blocker was performed. Hydrochloric acid and pepsin in the gastric juice and N-acetylneuraminic acid and Na<sup>+</sup> ions in the gastric juice and insoluble mucus were analyzed in three portions: basal, after histamine stimulation and after nizatidine or famotidine administration. Finally, comparison between impacts of these preparations on the acid-peptic and mucoid-electrolyte secretion of the stomach was carried out.

**Results.** Intragastric administration of 150.0 mg nizatidine after submaximal histamine stimulation decreased total acidity by 33.1 % and pepsin secretion decreased by 23.9 %, meanwhile it increased N acetylneuraminic acid content in gastric juice and insoluble mucus by 24.5 % and 21.2 % respectively. Analogous changes are also revealed in the dynamics of Na<sup>+</sup> release, which directly correlates with the secretion of gastric mucosa of hydrocarbonate compounds. The production of this ion both in gastric juice and insoluble mucus increased by 6.7 % and 12.0 % respectively.

Intragastric administration of 40.0 mg famodine after submaximal histamine stimulation decreased total acidity by 45.0 % and pepsin secretion decreased by 28.4 %, meanwhile it increased N-acetylneuraminic acid content in gastric juice and insoluble mucus by 24.6 % and 33.6 % respectively. Analogous changes are also revealed in the dynamics of Na<sup>+</sup> release, which directly correlates with the secretion of gastric mucosa of hydrocarbonate compounds. The production of this ion both in gastric juice and insoluble mucus increased by 5.1 % and 15.5 % respectively.

The comparative characteristic of H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers impact on acid-peptic function shows higher efficiency of third-generation (famotidine) drug against second-generation drug (nizatidine) in acid-peptic secretion blocking, their influence on production of N-acetylneuraminic acids as a marker of mucoid secretion and sodium ions as an indicator of hydrocarbon secretion did not differ significantly.

**Conclusions.** Famotidine more effectively blocked acid and peptic secretion compared to nizatidine, but their stimulating impact on mucoid-electrolyte secretion was not significantly different.

**Keywords:** duodenal ulcer, H<sub>2</sub>-secretion blocker, mucoid-electrolyte secretion.