**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАНИТИДИНА (ЗАНТАКА)**

**В ЛЕЧЕНИИ РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА**

**И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

В связи с созданием высокоэффективных медикаментозных препаратов, обладающих антикислотным действием, и уточнением этиологии и патогенеза кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта появились возможности успешного лечения и профилактики обострений и осложнений рефлюкс-эзофагита (РЭ), хронического активного гастрита (гастродуоденита) и язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированных с пилорическим хеликобактериозом.

В течение 10 лет для лечения кислотозависимых заболеваний используется блокатор Н2 - рецепторов гистамина париетальной клетки - зантак (ранитидин). Проведенные в нашей клинике исследования показали, что зантак обладает выраженным антикислотным эффектом. Так, по результатам 24-часового мониторинга интрапищеводного и интрагастрального уровня рН (Дигитраппер Mark III, Швеция), прием 150 мг препарата 2 раза в день купировал патологические желудочно-пищеводные рефлюксы, обеспечивал поддержание интрапищеводного уровня РН>4 на протяжении 98,3%, а интрагастрального - на 76% суточного времени, что практически исключает воздействие агрессивных факторов на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта.

Эффективность зантака нами изучена у 96 больных РЭ и у 350 больных ЯБ, ассоциированной с пилорическим хеликобактериозом. В данной работе основное внимание уделялось разработке оптимальных схем лечения, обеспечивающих быстрое купирование клинических симптомов болезни, рубцевание язв и эрозий, разрешение воспалительных процессов в слизистой оболочке пищевода и желудка, а также ликвидацию хеликобактерной инфекции.

РЭ (желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь) характеризуется воспалительно-дегенеративными изменениями пищевода, обусловленными забросом и длительной экспозицией в нем желудочного содержимого. В развитии РЭ важная роль принадлежит снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), нарушению пищеводной перистальтики и механизмов очищения пищевода от соляной кислоты (пищеводного клиренса), снижению резистентности слизистой оболочки (СО) пищевода к ацидо-пептическому повреждению. Определенное значение имеют увеличение объема желудочного содержимого за счет гиперсекреции и замедленного опорожнения, а также повышение внутрибрюшного давления (1,2). Однако несмотря на полиэтиологические и полипатогенетические механизмы, лежащие в основе желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР), ведущая роль в развитии РЭ принадлежит агрессивному воздействию соляной кислоты (HСl) на СО пищевода, и поэтому ключевым направлением в лечении является снижение желудочного кислотообразования (10).

Клинические симптомы РЭ: изжога, жжение и боли за грудиной и их усиление после еды, в положении лежа, при наклоне туловища, физической нагрузке, при переедании; отрыжки, заброс кислого и горького содержимого в рот, избыточная саливация во время сна. Реже встречаются жжение в горле с неприятным вкусом и избыточным слизеобразованием в гортани, чувство "комка" в горле, боли в ухе и челюсти, кашель, охриплость голоса, неприятный запах изо рта (6,10).

*Диагностические исследования.*

При проведении внутрипищеводной рН-метрии о наличии ЖПР свидетельствует падение интрапищеводного уровня рН ниже 4. Патологическим считается рефлюкс, если его продолжительность превышает 5 мин. Интенсивность рефлюкса оценивается по наименьшему внутрипищеводному значению рН, а его высота - по уровню рН в различных отделах пищевода (2,10).

Эндоскопическое исследование пищевода является ведущим в диагностике выраженности воспалительного процесса. При отсутствии РЭ СО дистальной части пищевода гладкая, блестящая, бледно-розовая, четко определяется желудочно-пищеводное соединение (ЖПС). Для РЭ I-й степени характерны: слабо выраженная гиперемия и рыхлость СО на уровне ЖПС, легкая сглаженность последнего, исчезновение блеска слизистой дистальных отделов пищевода. При II-й степени РЭ наряду с выраженной гиперемией и отеком на верхушках складок выявляюся единичные эрозии. О III-й степени РЭ свидетельствуют сливающиеся эрозии, покрытые экссудатом или отторгающимися некротическими массами, которые не распространяются циркулярно, и объем поражения СО дистального отдела пищевода составляет менее 50% площади пятисантиметровой зоны выше ЖПС. Для РЭ IV-й степени характерны циркулярно расположенные сливающиеся эрозии или экссудативно-некротические повреждения (изъязвления), занимающие всю пятисантиметровую зону и другие дистальные отделы СО пищевода выше ЖПС. При РЭ V-й степени обнаруживаются глубокие изъязвления и эрозии в дистальных отделах пищевода, стриктуры и фиброз его стенок, короткий пищевод (12).

*Лечение РЭ.*

Анализ литературных данных (11), а также результаты собственных исследований позволили разработать схемы лечения РЭ, включающие наряду с общими мероприятиями Зантак в виде монотерапии или в комплексе с буферными антацидами, прокинетиками и цитопротекторами, использование которых приводило к быстрому купированию симптомов болезни и достижению эндоскопической ремиссии у большинства больных. Так, к окончанию 6-8 недельного курса лечения по разработанным нами схемам у всех больных РЭ I-II степени и у 72% больных РЭ III-й степени достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия, и лишь у 5,2% больных РЭ IV-й степени существенной положительной динамики не наблюдалось.

Общие лечебные мероприятия включали ряд рекомендаций по изменению стиля жизни больного:

спать с поднятым головным концом кровати не менее, чем на 15 см; снизить вес, если имеется ожирение; не есть перед сном, не лежать после еды (принимать пищу более, чем за 3 часа до сна); избегать приема горячих блюд и алкоголя перед сном; уменьшить в рационе питания содержание жиров, не употреблять соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, мяту и др. аналогичные продукты; не переедать - необходим регулярный прием пищи малыми порциями; прекратить курение; избегать тесной одежды, тугих поясов; не использовать лекарств, оказывающих отрицательный эффект на моторику пищевода (нитраты, м-холиноблокаторы, антидепрессанты, антагонисты кальция, простагландины, седативные, эуфиллин и др.). или повреждающих СО пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

*Тактика медикаментозного лечения* определялась степенью выраженности РЭ. При РЭ I и II степени, наряду с изменением стиля жизни, на 4-6 недель назначался зантак по 150 мг 2 раза в день. Для купирования любого симптома рекомендовалось дополнительно принимать 1-2 дозы антацидного препарата до 3 раз в сутки (маалокс, фосфалюгель, ремагель и др.). При достижении клинико-эндоскопической ремиссии больному рекомендовалось прекратить прием зантака, но придерживаться предписанного стиля жизни и при появлении симптомов РЭ использовать антациды, а при их низкой эффективности - зантак по 150 мг в сутки до купирования симптомов болезни, обычно срок 5-7 дней (терапия "по требованию").

Если к исходу 6-недельного курса лечения не наступила ремисия РЭ, то к проводимой терапии зантаком по 150 мг 2 раза в сутки дополнительно назначался прокинетик - домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс) по 10 мг 3 раза в день и сукральфат (вентер и др. син.) по 0,5 - 1,0 г 4 раза в сутки. Лечение продлевалось до 8 нед. При сохраняющихся признаках РЭ к окончанию 8-недельного курса лечения дальнейший прием зантака прекращался и назначался омепразол (лосек) по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель.

При РЭ III степени зантак назначался в сочетании с прокинетиками (мотилиум или координакс) и сукральфатом в вышеуказанных дозах на 6 недель. Если в течение данного срока наступала ремиссия, то в дальнейшем больной переводится на непрерывную поддерживающую терапию зантаком (150 мг/сутки), принимаемым через 1 час после ужина (в 19-20 час) в течение 12 месяцев. При отсутствии ремиссии РЭ к окончанию 6-недельного курса лечения вместо зантака назначался омепразол по 20 мг 2 раза в день, и лечение продолжалось 4-6 недель. Продолжительность приема прокинетиков составляла не более 6 недель, а сукральфата - 8 недель. Отсутствие или незначительный эффект от данной терапии давали основание для обсуждения возможности хирургического лечения.

При РЭ IV степени лечение начиналось с назначения омепразола по 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с прокинетиком и сукральфатом в вышеуказанных дозах в течение 6-8 недель. По достижении ремиссии больные продолжали непрерывную терапию зантаком (150 мг/сут), при появлении симптомов заболевания разрешался дополнительный прием антацидов. При отсутствии эффекта после 8-недельного курса лечения возникала необходимость обсуждения возможности хирургического лечения.

При РЭ V-й степени консервативная терапия проводилась в качестве вспомогательной, предшествующей оперативному лечению. Ее принципы аналогичны терапии РЭ IV-й степени.

*Язвенная болезнь (ЯБ)* - хроническое, рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, склонное к развитию осложнений. ЯБ возникает и рецидивирует на фоне хронического активного гастрита (ХГ) и дуоденита, ассоциированных с Helicobacter pylori (Hp) (3,5). Для уточнения диагноза наряду с клиническими исследованиями необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией (не менее 2 кусочков из различных отделов желудка) для выявления Нр (4).

Отсутствие в биоптате СО антрального отдела Нр является основанием предположить другие, более редкие причины гастродуоденальных изъязвлений: язвы, вызванные приемом лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота и др.); язвы, возникшие в результате резко выраженной желудочной гиперсекреции HCl (синдром Золлингера-Эллисона, гиперпаратиреоидизм, системный мастоцитоз); изъязвленный рак или лимфома; стрессовые язвы и др. (3).

Однако, согласно нашим данным, гастродуоденальные изъязвления гораздо чаще являются проявлением ЯБ и хронического активного гастродуоденита, ассоциированных с Нр. При эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки помимо язв выявляется Нр - ассоциированный ХГ, характеризующийся прежде всего выраженной воспалительной и сосудистой реакцией в виде яркой диффузной или очаговой (пятнистой) гиперемии и отеком нередко с множественными плоскими, иногда приподнятыми ("полными") эрозиями в антральном отделе.

Главной морфологической особенностью хеликобактерного гастрита является наличие в СО Нр, которые выявляются не только в бацилярной (вегетативной) форме, но и в виде кокков. Активность хронического гастродуоденита определяется по нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и (или) эпителия, а его выраженность - по наличию в инфильтрате плазматических клеток и лимфоцитов (3).

*Диагностика Нр - инфекции* основывается на результатах скрининговых обязательных тестов - цитологического и уреазного. Для цитологического исследования используются мазки отпечатки (1-2 и более) из биоптатов СО антрального отдела желудка, в которых после соответствующей обработки выявляются Нр. По скорости выявления Нр в СО цитологическому не уступает биохимический экспресс-метод, основанный на уреазной активности Нр, получивший название кампи-теста. При необходимости можно использовать дополнительные методы диагностики Нр: микробиологические, позволяющие высевать Нр из биоптатов СО, и гистологические, при которых Нр обнаруживаются при микроскопии после соответствующих окрасок микропрепаратов. Менее точным в оценке персистенции Нр оказался иммунологический метод, основанный на определении антител к Нр (4,5).

К настоящему времени предложено множество схем комбинированной терапии больных ЯБ, ассоциированной с Нр-инфекцией, включающих антисекреторный препарат ранитидин или фамотидин, или омепразол с одним или двумя, или даже тремя антибактериальными препаратами, преимущественно де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, метронидазолом, кларитромицином в различных сочетаниях (5, 7, 8, 9).

Нами изучена эффективность зантака 300 мг/сутки как в монотерапии, так и в сочетании с одним или с двумя антибактериальными препаратами (амоксициллин, коллоидный субцитрат висмута и кларитромицин в различныз сочетаниях) у 350 больных ЯБ Нр +.

Антибактериальные препараты амоксициллин 0,5 г 4 раза в день и кларитромицин 0,25 г 2 раза в сутки назначались во время еды в виде суспензии в течение 7-10 дней, а коллоидный субцитрат висмута (пилоцид или де-нол) принимался за 30-40 мин до еды в течение 3-4 недель. Во время приема антибиотиков зантак назначался по 150 мг 2 раза в день, с последующим переходом на прием 300 мг препарата через 1 час после ужина. Средние сроки купирования болевого синдрома у больных, получавших зантак в виде монотерапии (I группа), зантак + амоксициллин (II группа) и зантак + кларитромицин (клацид) + пилоцид или де-нол (III группа) существенно не различались и составили 3,5 дня. Частота рубцевания язв к окончанию 4-недельного курса лечения достигла 82%, 80% и 90,9% в I-й, II-й и III-й группах соответственно (различия несущественные).

Ликвидация Нр (отсутствие микроорганизма в биоптатах СО через 1 месяц после прекращения антибактериальной терапии) наблюдалась у 12,1%, 64,2% и 90,9% больных I-й, II-й и III-й групп соответственно. Больные, получавшие зантак как в виде монотерапии, так и в комплексе с антибактериальными средствами, практически не имели побочных эффектов.

*Заключение:* Зантак эффективно подавляет желудочное кислотообразование, обеспечивая снижение агрессивных факторов, участвующих в формировании РЭ и ЯБ, а так же создает оптимальный рН для действия антибактериальных средств. Препарат может широко использоваться для лечения кислотозависимых заболеваний, в том числе РЭ в индивидуально подобранных дозах и язвенной болезни по 300 мг/сутки в сочетании с двумя антибактериальными препаратaми. Зантак является безопасным препаратом, не оказывающим существенных побочных эффектов.

*Литература.*

.Геллер Л.И., Бессонова Г.А., Петренко В.Ф. Эрозивный рефлюкс-эзофагит и его лечение// Тер. архив, 1991, N1, c.81-84.

.Григорьев П.Я., Колодкин А.М. Желудочно-пищеводный рефлюкс и эзофагит// Врач, 1993, N10, с.8-11.

.Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. - М.: Медицина, 1996. - 508 с.

.ИльченкоА.А., Смотрова И.А., Жуховицкий В.Г., Аруин Л.И. Выявление пилорических кампилобактеров// Сов. мед. - 1990, N4, с. 19-23.

.Логинов А.С., Аруин Л.И., Ильченко А.А. Язвенная болезнь и Helicobacter pylori. Новые аспекты патогенетической терапии. - М., 1993 - 230 с.

.Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рефлюксная болезнь: понятие, клинические проявления, диагностика, лечение// Тер.архив, 1994, N2, с.80-82.

.Chiba N., Rao B.V., Radaemaker J.W., Hunt R.H. Meta-analisis of the efficacy of antibiotic therapy in eradication of Helicobacter pylori// Am. J. Gastroenterol., 1992, vol.87, pp.1716-1726.

.Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.G. et al. Simple noninvasive method to test efficacy of drugs in the eradication of Helicobacter pylori infection: the example of combined bismuth subsalicylate and nitroturation// Am. J. Gastroenterol., 1991, vol.89, pp.1158-1162.

.Hentschel E., Brandstatter G., Dragosics B. et al. Effect ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulser// N. Engl. J. Med., 1993, vol.328, pp.308-312.

.Hogan W.J., Dodds W.J. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management, 4th ed (Sleisenger M.N., Fordtran J.S. eds) W.B.Saunders, Philadelphia, 1989, pp.594-619.

.Pace F., Bianchi Porro G.: Medical treatment of reflux oesophagitis: Review of traditional therapies and omeprasole// Ital. J. Gastroenterol. 1988, 20 (Suppl), pp.23-29.

.Tytgat G.N.J. Endoscopy of the oesophagus. In Annual of Gastrointestinal Endoscory. P.B.Cotton, London, Current Science, 1989, pp.9-22.