**ЗАНТАК В ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Соляная кислота ( HCl ) секретируется париетальными клетками, располагающимися в главных железах тела желудка. Основными функциями HCl являются: а) активация пепсиногена с превращением его в пепсин, котрый участвует в переваривании белков и соединительной ткани; б) стерилизация пищи; в) участие в абсорбции железа и витамина В12; г) стимуляция внешнесекреторной функции поджелудочной железы и сократительной функции желчного пузыря.

С избыточной секрецией соляной кислоты связывают развитие ряда заболеваний, основными из которых являются язвенная болезнь с локализацией язв в желудке и 12-перстной кишке, желудочно-пищеводная рефлюксная болезнь (рефлюкс-эзофагит), эрозивный гастродуоденит, синдром Золингера-Элисона (функциональная неязвенная диспепсия). Кроме того, HСl играет определенную роль в патогенезе острых и хронических панкреатитов: стимулируя внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, она тем самым отягощает их течение. Агрессивное воздействие HСl лежит в основе развития гастродуоденальных изъязвлений, возникающих при стрессовых состояниях и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Все эти кислотозависимые заболевания требуют коррекции кислотообразующей функции желудка. Уточнение механизмов секреции HСl и путей ее регуляции, а также создание препаратов, ингибирующих кислотообразование, позволило значительно повысить эффективность лечения данных заболеваний.

Известно, что конечный этап секреции HСl в париетальной клетке происходит с участием транспортного энзима Н+К+ - АТФазы ("кислотная помпа", "протонная помпа"). Этот фермент осуществляет гидролиз АТФ и за счет ее энергии происходит транспорт Н+ в секреторные канальцы, а К+ - в цитоплазму клетки. В состоянии покоя Н+К+АТФаза локализуется в мембранах цитоплазматических тубувезикул, в которых отсутствуют каналы переноса К+ и Сl. В функционирующей клетке происходит транслокация Н+К+АТФазы в микроворсинки секреторных канальцев, в результате чего осуществляется секреция HСl. Перемещение протонной помпы связано с повышением цитоплазматической концентрации Са++, уровня ЦАМФ и ряда других вторичных передатчиков, обусловленной возбуждением рецепторного аппарата клетки. Н+К+АТФаза состоит из 2-х составных субъединиц: в состав альфа-субъединицы входит 1030 аминокислот и бета-субъединицы - 300 аминокислот. Период полураспада белков протонной помпы составляет 30-48 часов, полное обновление белков - 72-96 часов. Блокирование помпы полностью выключает секреторный процесс в париетальной клетке.

С 70-х годов нашего столетия началось интенсивное изучение рецепторного аппарата париетальной клетки, и было показано, что в регуляции работы протонной помпы, а, следовательно, в кислотообразовании участвуют 3 вида рецепторов: ацетилхолиновые, гастриновые и гистаминовые. В настоящее время выделяют 5 типов мускариновых рецепторов, два из которых несомненно участвуют в секреции HСl: М1-холинорецепторы, локализованные в нервных сплетениях желудка, и М3 - на наружной мембране париетальной клетки. Возбуждение данных рецепторов (связь с ацетилхолином) приводит к повышению концентрации Са++ в цитозоле клетки, что через еще не изученные передатчики активизирует Н+К+АТФазу, а, следовательно, стимулирует кислотообразование.

Изучены три типа гистаминовых рецепторов, два из которых участвуют в регуляции кислотообразования: Н2-рецепторы локализуются на мембране париетальных клеток. Их возбуждение (связь с гистамином) приводит к активации аденилатциклазной системы париетальной клетки с последующим образованием циклического аденозина монофосфата (ЦАМФ). Последний выступает в качестве вторичного передатчика, активизирующего Н+К+АТФазу. Кроме того, в цитозоле клетки повышается концентрация Са++, который также активизирует протонную помпу. Н3-рецепторы локализуются на энтерохромоффиноподобных (ECl) клетках, секретирующих гистамин. Гистамин, связываясь с данными рецепторами по системе обратной связи, ингибирует продукцию гистамина.

Роль гастриновых рецепторов париетальных клеток в кислотообразовании недостаточно ясна. В последнее время было показано, что они идентичны с рецепторами холецистокинина подтипа В. Возбуждение гастриновых рецепторов оказывает слабое влияние на секрецию HСl. Введение гастрина увеличивает концентрацию Са++ в цитозоле париетальной клетки, не влияя на уровень ЦАМФ. Связь гастрина с соответствующими рецепторами оказывает трофическое влияние на париетальные клетки, увеличивая их массу и скорость созревания.

В регуляции желудочного кислотообразования участвуют центральные и периферические механизмы. Центральная стимуляция желудочного кислотообразования опосредована активацией гипоталамических ядер вагуса. Далее по волокнам вагуса нервный импульс передается нервным сплетениям в желудке и через него париетальным, пепсинообразующим, эндокринным (G и D), энтерохромоффиноподобным клеткам слизистой оболочки желудка. Медиатором вагусной стимуляции является ацетилхолин, который связываясь с М1 и М3-холинорецепторами, активизирует протонную помпу. Вагусные влияния индуцируют также выделения гистамина ECl-клетками, что в свою очередь стимулирует секрецию HСl. Таким образом, в центральной регуляции желудочной секреции участвуют 2 медиатора ацетилхолин и гистамин и 3 типа рецепторов М1 и М3 -холинергические и Н2-гистаминовые.

Местные механизмы стимуляции желудочной секреции функционируют по следующей схеме: в ответ на поступление пищи в антральный отдел желудка или при повышении рН в желудке, т.е. при снижении кислотности G-клетками антрального отдела желудка вырабатывается гастрин, который поступает в кровь и в конечном итоге стимулирет желудочную секрецию. Существует множество гипотез, объясняющих влияние гастрина на желудочное кислотообразование, но наиболее убедительной кажется та, которая предполагает, что гастрин усиливает продукцию гистамина в результате связывания с рецепторами EСl-клеток. Это - так называемая гастринзависимая секреция гистамина.

Таким образом, на поверхностной мембране париетальной клетки существуют три основных рецептора: М3-холинорецепторы, Н2-гистаминовые рецепторы и гастриновые рецепторы, которые участвуют в регуляции кислотообразования. Поскольку и центральные и периферические механизмы стимуляции кислотообразования обусловлены увеличением образования гистамина, становится ясным, что Н2-рецепторы гистамина являются ключевыми в регуляции продукции HСl.

Определенная роль в регуляции кислотообразования принадлежит Helicobacter pylori (HP). Персистенция данного микроорганизма в слизистой антрального отдела желудка сопровождается развитием хронического активного гастродуоденита, снижающего защитные свойства слизистой оболочки, а также оказывает влияние на кислотообразующую функцию желудка. Предполагается, что постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности НР вызывает непрерывное защелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина, приводит к гиперпродукции последнего и гипергастринемии. Длительная гипергастринемия оказывает трофический эффект на париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Следовательно, сохранение высокой желудочной секреции после ликвидации НР-инфекции обусловлено, вероятно, увеличением массы париетальных клеток, которые являются морфологическим субстратом гиперсекреции HСl. Значительный рост числа данных клеток при гастриновой стимуляции - длительный процесс, и возникает, по данным литературы, через 3-9 лет от появления первых симптомов болезни. Следовательно, на ранних этапах развития язвенной болезни ликвидация НР приводит к стойкой ремиссии и даже к выздоровлению. Длительная персистенция НР приводит в конечном итоге к увеличению массы париетальных клеток, и ликвидация инфекции не оказывает существенного влияния на кислотность, хотя резко возрастает защитный потенциал слизистой, и частота рецидивов болезни уменьшается.

Внутрижелудочная кислотность - это конечный результат взаимодействия многих факторов: секреция HCl, бикарбонатов, количества и характера пищи, выпитой жидкости, скорости опорожнения желудка, дуоденальных рефлюксов и др. Исследование внутрижелудочной кислотности позволяет расшифровать особенности патогенетических механизмов язвообразования у конкретного больного, подобрать адекватные лекарственные препараты, их дозы и ритм приема. В последние годы для ее изучения предпочтение отдается суточному мониторированию интрагастральной кислотности с использованием надежных рН электродов с записью показателей на магнитную пленку и компьютерной обработкой полученных данных по специальным программам (Дигитраппер Mark III / Швеция, Гастроскан-24 / Фрязино).

При исследовании здоровых лиц в условиях 24 часового голодания выявлен суточный циркадный ритм интрагастральной кислотности: максимальный подъем ее наблюдается с 21 часа до 2 часов ночи, после чего отмечается снижение с минимальным уровнем в 8 часов утра, далее кислотность медленно возрастает до max значений к 21 часу. Соотношение min:max - 1:9,5. При приеме пищи у здоровых лиц циркадный ритм секреции HСl сохраняется, но max ее смещает к 23 - до 4 часов, а min к 7-8 утра. Прием пищи оказывает ощелачивающий эффект в течении 60 минут с последующим возвращением рН к исходному уровню и через 2 часа от момента приема пищи.

У больных язвенной болезнью с локализацией язвы в 12-перстной кишке также выявлен циркадианный ритм желудочной секреции, аналогичный здоровым лицам. Однако, желудочная кислотность у них оказалась более высокой, реакция на пищу была кратковременной. Подъем уровня рН наблюдался в среднем на 20 мин после обеда и незначительные колебания кислотности имели место после завтрака и ужина. Максимальная кислотность была выявлена с 23 часов - до 4 утра.

Вышеуказанный ритм кислотообразования выявляется у больных как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии язвенной болезни. На уровень интрагастральной кислотности не оказывают влияние пол, возраст больных, продолжительность заболевания, курение, наличие или отсутствие рН.

Основной успех в лечении кислотозависимых заболеваний был достигнут благодаря открытию лауреатом Нобелевской премии Блэком возможности блокады Н2-рецепторов париетальной клетки и синтезу блокаторов Н2-рецепторов. И вот уже свыше 15 лет для лечения кислотозависимых заболеваний используется блокатор Н2 - рецепторов гистамина париетальной клетки - зантак (ранитидин). К 1995 году более 200 миллионов пациентов принимали зантак. Во всем мире выписано более 300 миллионов рецептов. Зантак зарегистрирован и применяется в 120 странах. Опубликованные клинические исследования зантака включают данные 27000 пациентов. Проведенные 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. Аналогичные данные получены при парэнтеральном введении 50 мг препарата 4 раза в сутки.

Основными показаниями для назначения зантака являются:

1. рефлюкс-эзофагит;
2. язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки:

курсовое лечение - при обострении,

поддерживающая терапия - профилактика обострения,

терапия "по требованию";

1. симптоматическая язва:

синдром Золингера-Элисона,

гиперпаратиреодизм,

системный мастоцитоз;

1. язвенное кровотечение;
2. геморрагический гастрит;
3. с целью профилактики и лечения стрессовых и

медикаментозных гастродуоденальных изъязвлений;

1. для профилактики послеоперационных осложнений

 при недостаточности кардии и гастродуоденальном рефлюксе;

1. хронический активный гастрит и дуоденит

с язвенноподобной и рефлюксоподобной диспепсией;

1. острый и хронический панкреатит.

*Рефлюкс-эзофагит 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. Однако несмотря на полиэтиологические и полипатогенетические механизмы, лежащие в основе желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР), ведущая роль в развитии РЭ принадлежит агрессивному воздействию соляной кислоты на СО пищевода, и поэтому ключевым направлением в лечении является снижение желудочного кислотообразования .

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.

*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.

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.

*Лечение РЭ.* Основными направлениями, используемыми в лечении, были:

1.Уменьшение агрессивности рефлюксата

2.Повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера

3.Уменьшение времени контакта слизистой пищевода с кислотой.

Всем больным даются рекомендации по изменению стиля жизни.

**РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЬНЫМ РЭ ПО ИЗМЕНЕНИЮ СТИЛЯ ЖИЗНИ**

**Рекомендации Примечания**

1. Спать с поднятым головным концом кровати не менее, чем на 15 см Уменьшает продолжительность закисления пищевода

2. Диетические ограничения:

-снизить содержание жира Жиры снижают давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС)

-повысить содержание белка Белки повышают давление НПС

-снизить объем пищи Уменьшается объем желудочного содержимого и рефлюксы

-избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад, алкоголь, мята и др.) Прямой повреждающий эффект. Кофе, чай, шоколад, алкоголь, мята также снижают давление НП.

3. Снизить вес при ожирении Избыточный вес - предполагаемая причина рефлюкса

4. Не есть перед сном, не лежать после еды Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении

5. Прекратить курение Курение значительно уменьшает давление НПС

6. Избегать тесной одежды, тугих поясов Повышают внутрибрюшное давление, усиливает рефлюкс

7. Избегать приема ряда лекарств: антихолинергетиков, седативных, транквилизаторов, теофиллина, антагонистов кальция, простагландинов Снижают давление НПС или замедляют перистальтику пищевода

*Тактика медикаментозного лечения* определяется степенью выраженности РЭ. При РЭ I и II степени, наряду с изменением стиля жизни, на 4-6 недель назначается зантак по 150 мг 2 раза в день. Для купирования любого симптома рекомендуется дополнительно принимать 1-2 дозы антацидного препарата до 3 раз в сутки (маалокс, фосфалюгель, ремагель и др.). При достижении клинико-эндоскопической ремиссии больному рекомендуется 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 в течение 5-7 дней (терапия "по требованию").

Если к исходу 6-недельного курса лечения не наступила ремисия РЭ, то к проводимой терапии зантаком дополнительно назначается 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 продлевается до 8 нед. При сохраняющихся признаках РЭ к окончанию 8-недельного курса лечения дальнейший прием зантака прекращается и назначается омепразол (лосек) по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель.

При РЭ III степени зантак назначается в сочетании с прокинетиками (мотилиум или координакс) и сукральфатом в вышеуказанных дозах на 6 недель. Если в течение данного срока наступает 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 и более. При отсутствии ремиссии РЭ к окончанию 6-недельного курса лечения вместо зантака назначается омепразол по 20 мг 2 раза в день, и лечение продолжалось 4-6 недель. Продолжительность приема прокинетиков составляет не более 6 недель, а сукральфата - 8 недель. Отсутствие или незначительный эффект от данной терапии дают основание для обсуждения возможности хирургического лечения.

При РЭ IV степени лечение должно начинаться 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 продолжают непрерывную терапию зантаком (150 мг/сут), при появлении симптомов заболевания разрешается дополнительный прием антацидов. При отсутствии эффекта после 8-недельного курса лечения возникает необходимость обсуждения возможности хирургического лечения.

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

Использование зантака как виде монотерапии, так и в комплексном лечении приводит к быстрому купированию ведущих симптомов рефлюкс-эзофагита. К окончанию 6-недельного курса лечения клинико-эндоскопическая ремиссия наблюдается при рефлюкс-эзофагите I-II степени у 74-76% больных и почти у половины больных с III степенью активности.

*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 (HР). Для уточнения диагноза наряду с клиническими исследованиями необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией (не менее 2 кусочков из различных отделов желудка) для выявления НР в слизистой оболочке (СО) желудка.

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 Золингера-Элисона, гиперпаратиреоидизм, системный мастоцитоз); изъязвленный рак или лимфома; стрессовые язвы и др.

Однако, согласно нашим данным, гастродуоденальные изъязвления гораздо чаще являются проявлением ЯБ, ассоциированной хроническим активным хеликобактерным гастродуоденитом. 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 в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

*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.

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.

Нами изучена эффективность зантака 300 мг/сутки как в монотерапии, так и в различных комбинациях с антибактериальными препаратами, признанными эффективными для ликвидации НР. У 256 больных язвы локализовались в луковице 12-перстной кишки и у 102 - в теле и выходном отделе желудка. В исследование включались мужчины (241 больной) и женщины (117 больных) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 42 года) с эндоскопически подтвержденной язвой без признаков рубцевания, диаметр которой превышал 5 мм, с клиническими симптомами обострения заболевания (боли. изжога и др.) и с наличием в анамнезе не менее 2-х обострений болезни.

***Методы лечения***. В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 5 рондамизированных групп:

*Первая группа* (З) - 124 больных, из них 83 - с ЯБДК и 41 - с ЯБЖ получали Зантак (3) по 300 мг в сутки в 19-20 часов (через 1 час после ужина) в виде монотерапии в течение 4 недель, при отсутствии полного заживления язв лечение продолжалось еще 2-4 недели. Если в течение 8 недель язва не рубцевалась, прием Зантака прекращали и назначалось другое лечение.

*Вторая группа* (З + КСВ) - 25 больных, из них 15 - с ЯБДК и 10 - ЯБЖ, принимали Зантак по вышеуказанной схеме, а в дневное время им назначался коллоидальный субцитрат висмута (КСВ) по 120 мг 4 раза в день за 30 мин до еды в течение 4 недель.

*Третья группа* (З + АМО) - 105 больных, из них 90 - с ЯБДК и 15 - ЯБЖ, получали Зантак 150 мг 2 раза в сутки в 8 и 20 часов в течение 14 дней, затем по 300 мг в вечерние часы по схеме для больных первой группы. Одновременно с Зантаком в течение первых 14 дней принимался амоксициллин (АМО) по 500 мг 4 раза в день в виде суспензии с едой.

Больные *четвертой группы* (З + КСВ + АМО + МТЗ) - 87 больных, из них 57 - с ЯБДК и 30 - с ЯБЖ, получали Зантак также, как больные первой группы в сочетании с классической "тройной" терапией, включающей прием коллоидального субцитрата висмута по 120 мг 4 раза в день 4 недели с одновременным приемом амоксициллина по 500 мг 4 раза в день и метранидазола (МТЗ) по 250 мг 4 раза в день, оба в течение 14 дней во время еды.

*Пятую группу* (З + КСВ + КРМ) составили 17 больных, 11 - ЯБДК и 6 - ЯБЖ, получавших Зантак по 300 мг в вечернее время по такой же схеме, как и больные первой группы в сочетании с коллоидальным субцитратом висмута по 120 мг 4 раза в день 4 недели и с кларитромицином (КРМ) по 250 мг 2 раза в сутки в виде суспензии в течение 7 дней.

При наличии болевого синдрома, изжоги и эпигастрального дискомфорта всем больным дополнительно разрешалось принимать 1-2 дозы любого буферного антацида (маалокс, фосфалюгель, актал и др.) в период появления симптомов.

Всем больным до начала курсового лечения, через 2, 4, 6, а при незарубцевавшейся язве и через 8 недель проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Гистологические, цитологические и биохимические (уреазный тест) исследования не менее двух биоптатов из желудка на НР и активность воспалительного процесса проводились до начала лечения и через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии. Суточное мониторирование интрагастральной кислотности изучалось выборочно на фоне назначения зантака в виде моно- и комбинированной терапии.

При первичном исследовании и каждые 2 недели в процессе наблюдения больным проводились общий анализ крови, мочи и биохимические пробы печени. Больные вели дневник с ежедневной самооценкой выраженности клинических симптомов и отметкой количества используемых антацидных препаратов.

В оценке эффективности проводимой терапии учитывались:

1. сроки купирования симптомов заболевания;
2. средние сроки заживления язв (в днях);
3. частота рубцевания язв к окончанию 4-х недельного курса лечения;
4. частота ликвидации НР - инфекции (количество НР - отрицательных больных через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии);
5. частота разрешения активного гастродуоденита (количество больных, у которых в биоптатах слизистой оболочки желудка не определялась нейтрофильная инфильтрация через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии).

При изучении динамики субъективных и объективных симптомов заболевания выявлено, что независимо от используемого метода лечения средние сроки купирования болевого синдрома, изжоги, пальпаторной эпигастральной болезненности оказались практически одинаковыми у всех групп. Несколько длительнее эти симптомы сохранялись у больных с желудочной локализацией язв, однако эти различия оказались статистически недостоверными.

**Средние сроки купирования симптомов язвенной болезни при дуоденальной и желудочной локализации язв в процессе лечения Зантаком**

 Симптомы Средние сроки у больных исчезновения симптома (в днях)

 с дуоденальными язвами с желудочными язвами

Эпигастральные боли 2.9 3,8

Изжога 3,1 2,6

Пальпаторная эпигастральная болезненность 7,1 8,4

Использование антацидных препаратов 2,1 1,9

Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли Зантака в купировании клинических симптомов обострения заболевания и в улучшении качества жизни больных в короткие сроки от начала лечения.

**Результаты курсового лечения ЯБЖ, ЯБДК, ассоциированной с НР, зантаком в виде монотерапии и в комбинации с антибактериальными препаратами**

Группы больных Частота рубцевания язв за 4 нед., % Средние сроки рубцевания язв, в днях Частота подавления активности гастродуоденита, % Частота исчезновения из СО антрума НР, %

**ЯБДК**

I n - 83 (З) 81,9 22,3 19,8 12,1

II n - 15 (З + КСВ) 86,6 21,5 69,2 60,5

III n - 90 (З + АМО) 80,0 21,2 67,9 64,2

IV n - 57 (З+КСВ+АМО+МТЗ) 82,4 21,1 79,2 82,1

V n - 11 (З+КСВ+КРМ) 100,0 20,4 90,9 90,9

**ЯБЖ**

I n -41 (З) 70,7 27,9 22,5 14,2

II n - 10 (З + КСВ) 80,0 24,7 65,4 60,7

III n - 15 (З + АМО) 73,3 25,2 66,6 60,0

IV n - 30 (З+КСВ+АМО+МТЗ) 80,0 24,3 76,6 73,3

V n - 6 (З+КСВ+КРМ) 83,3 24,1 83,3 83,3

Частота рубцевания дуоденальных язв к окончанию 4-х недельного курса лечения при использовании зантака как в виде монотерапии, так и в различных сочетаниях с антибактериальными препаратами существенно не различалась и составляла от 80% до 100%, то же касается и желудочных язв, которые оказались зарубцованными у 70,7% - 83,3% больных. Средние сроки рубцевания язв оказались практически одинаковыми при использовании различных лечебных комплексов и составляли от 20 до 22 дней для дуоденальной и от 24 до 27 дней для желудочной локализации язв.

Это свидетельствует о том, что включение антибактериальной терапии не ускоряет темпы рубцевания язв и что ведущая роль в их заживлении принадлежит зантаку, который существенно снижает желудочную кислотную продукцию.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка выявлено, что исчезновение нейтрофильной инфильтрации наблюдалось лишь у незначительной части больных, получавших Зантак в виде монотерапии. Включение в комплексную терапию коллоидального субцитрата висмута и антибактериальных средств значительно повышало противовоспалительный эффект. Наиболее выраженным противовоспалительным действием обладал медикаментозный комплекс, включающий зантак, коллоидальный субцитрат висмута и кларитромицин, назначение которого приводило к подавлению активности гастродуоденита у 90,9% больных с дуоденальными и у 83,3% - с желудочными язвами.

Частота ликвидации НР - инфекции также зависила от метода проводимого лечения. Так, монотерапия зантаком приводила к исчезновению НР лишь у 12,1% больных с дуоденальными и у 14,2% - с желудочными язвами. Наиболее эффективная ликвидация НР наблюдалась у больных, принимавших зантак в сочетании с коллоидальным субцитратом висмута и с кларитромицином. Высокая частота исчезновения НР отмечалась также при использовании зантака с коллоидальным субцитратом висмута, амоксициллином и метронидазолом. Однако, проведение данного лечения лимитировалось высокой стоимостью терапии, неудобствами ее проведения, связанными с необходимостью приема большого количества таблеток.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют, что зантак является высокоэффективным препаратом для лечения рецидивов язвенной болезни с локализацией язв в желудке и 12-перстной кишке, а в сочетании с антибактериальными препаратами - для ликвидации НР-инфекции.

Больные, получавшие зантак в виде монотерапии практически не имели побочных эффектов, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости данного препарата.

**Частота выявления побочных эффектов в процессе лекарственной терапии у наблюдаемых больных.**

 Побочный эффект Частота побочных эффектов в группах (%)

 I n -124 (З) II n - 25 (З+КСВ) III n - 105 (З+АМО) IV n- 87 (З+АМО+КСВ+МТЗ) V n- 17 (З+КСВ+КРМ)

Головная боль 0,8 1,1

Головокружение 0,9

Тошнота и рвота 0,8 4 3,4

Поносы 1,9

Запоры 0,9

Жжение в полости рта 2,3

Металлический вкус 4 2,3 1

Дисбактериоз кишечника 1,9 1,1

Аллергические реакции 1,9 1,1

Нарушение гематологических и биохимических показателей 1,1

Всего 1,6 8 7,6 12,6 5,8

Наибольшее число побочных эффектов наблюдалось у больных, получавших зантак с "тройной" терапией, включающей амоксициллин, коллоидальный субцитрат висмута и метронидазол. Все побочные эффекты лекарственной терапии возникали в конце курсового лечения, были слабо выраженными и не требовали его прекращения.

ЯБ характеризуется рецидивирующим течением на протяжении многих лет. Отказ от курения, соблюдение режима и ритма питания, ограничение приема лекарственных средств, повреждающих слизистую оболочку желудка - все это содействует уменьшению числа обострений ЯБ. Частота рецидивов заболевания резко снижается после успешной ликвидации НР-инфекции. Для профилактики обострений ЯБ используется зантак по 2-м методикам: прерывистая терапия "по требованию" и непрерывная поддерживающая терапия. Профилактическое лечение "по требованию" назначается при ЯБ с неосложненным течением, коротким анамнезом (не более 4-х лет), с числом рецидивов в анамнезе не более 2-х в году, с наличием при последнем обострении типичных болей и язвенного дефекта без грубых деформаций стенки пораженного органа, а также быстром наступлении ремиссии под влиянием курсового лечения и при согласии больного активно выполнять предписания врача. Его сущность состоит в том, что при появлении первых субъективных проявлений обострения заболевания (боли или даже неприятные ощущения в эпигастральной облати, возникающие натощак, в ночное время и др.) больной сразу же самостоятельно возобновляет прием зантака по 300 мг в сутки. Если субъективная симптоматика купируется полностью в течение 4-6 дней, то больной после этого самостоятельно переходит на поддерживающую дозу (150 мг) препарата и через 2-3 недели прекращает лечение, а при отсутствии эффекта в первые дни больному рекомендуется обратиться к врачу. Лечение "по требованию" может предписываться на срок до 2-3 лет. Эндоскопический контроль рекомендуется проводить только при затяжном симптомном обострении, особенно если оно возникло в первые 3 месяца после окончания курсового противоязвенного лечения.

Показаниями к непрерывной поддерживающей терапии зантаком являются: 1) безуспешное использование прерывистого курсового лечения, когда после его окончания возникали частые рецидивы (3 и более раз в году); 2) осложненное течение язвенной болезни (в анамнезе кровотечение или перфорация); 3) сопутствующий ЯБ эрозивный рефлюкс-эзофагит; 4) больные старше 50 лет; 5) наличие сопутствующих заболеваний, требующих постоянного применения нестероидных противовоспалительных и других лекарственных препаратов, повреждающих гастродуоденальную слизистую оболочку; 6) наличие грубых рубцовых изменений в стенках пораженного органа с явлениями перивисцерита. Методика данной терапии состоит в назначении зантака по 150 мг в 19-20 часов (через 1 час после ужина) ежедневно до 12 и более месяцев. Непрерыная поддерживающая терапия зантаком способствует сохранению ремиссии более чем у 90% больных ЯБ в течение 3-х лет как при желудочной , так и при дуоденальной локализации язв.

Независимо от вида профилактического лечения, если у больного сохраняется хронический активный гастродуоденит, ассоциированный с НР, оправдано проведение повторных 10-14 дневных курсов антибактериальной терапии, например, гастростатом (де-нол+тетрациклин+метронидазол) в течение 10 дней , или другими комбинациями антибактериальных средств.

Помимо язвенной болезни, можно использовать зантак при любой клинико-морфологической форме НР-инфекции (латентная, острый гастрит, хронический активный гастродуоденит, эрозии желудка и 12-перстной кишки) по следующей схеме: зантак 150 мг 2 раза в день в сочетании с двумя (метронидазол+амоксициллин или метронидазол+тетрациклин), а лучше с тремя антибактериальными препаратами (гастростат), назначаемыми в течение 10-14 дней.

Важную роль играет зантак в профилактике стрессовых язв. Так, при печеночной недостаточности, тяжелых ожогах, выраженной дыхательной недостаточности, множественных травмах, травмах головы, сепсисе последние возникают у 80-100% больных, и несколько реже они выявляются после тяжелых операций, при почечной недостаточности, остром панкреатите, инфаркте миокарда и других тяжелых состояниях. Обязательное лечение зантаком показано больным, имеющим два и более вышеуказанных фактора риска. Препарат назначается внутривенно по 50 мг каждые 6 часов до стабилизации состояния больного.

Одной из важных проблем гастроэнтерологии является предупреждение развития и лечение гастро- и энтеропатий, возникающих при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Наиболее грозным проявлением последних являются острые гастродуоденальные язвы и эрозии, часто осложняющиеся кровотечением. Согласно литературным данным, частота развития желудочных язв составляет 36%, дуоденальных - 29%. Риск развития гастропатий и их осложнений возрастает при наличии отягощающих факторов: возраст старше 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе, развитие язв на фоне проводимого ранее лечения НПВП, использование любых НПВП кроме ибупрофена, одновременный прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов, курение, употребление алкоголя. Частота побочных эффектов увеличивается пропорционально продолжительности приема и дозам НПВП, а также при их внутримышечном введении.

Для лечения язв и эрозий гастродуоденальной зоны используется зантак по 150 мг 2 раза в день. Как правило, зантак назначается одновременно с НПВП, так как последние у большинства больных с ревматическими заболеваниями отменить не удается. Эффективность зантака значительно выше при дуоденальной локализации язв и эрозий. Частота рубцевания желудочных язв и дуоденальных язв у больных, продолжающих прием НПВП, составляет соответственно через 4 недели от начала лечения 54% и 57%.; через 8 недель - 63% и 84% и через 12 недель - 79% и 92%. В последнее время при желудочных язвах рекомендуется начинать лечение с омепразола по 20 мг 2 раза в день. В ряде случаев можно использовать мизопростол по 200 мкг 4 раза в день, но часто возникающие побочные эффекты лимитируют его прием.

Длительное профилактическое лечение показано больным, принимающим НПВП, при наличии трех, а у ослабленных тяжелых больных - двух из вышеперечисленных факторов риска развития гастропатий. а также после рубцевания язв и эрозий в виде поддерживающей терапии. Зантак назначается по 150 мг 1 раз в день в утренние часы на весь период приема НПВП. При этом следует отметить, что если степень повреждения слизистой оболочки желудка превалирует над дуоденальной, препаратами выбора являются омепразол (лосек), который назначается по 20 мг в сутки или мизопростол 200 мкг 2 раза в сутки.