

Российский государственный медицинский университет

Методы оценки
индивидуальной эффективности
антацидных и антисекреторных препаратов
в детской гастроэнтерологии

Опыт работы

С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.А. Коваленко

Москва 2001

ИСТОК-СИСТЕМА ГастроСкан

Внутрижелудочная рН-метрия и гастрография

ГастроСкан-5М



Внутрижелудочная
рН-метрия
и диагностика
состояния ЖКТ

ГастроСкан-24



Суточный
мониторинг
рН

ГастроСкан-ЭКГ



Суточный
мониторинг
рН и ЭКГ

ГастроСкан-ГЭМ



Гастрография
и рН-метрия

АГМ-03



Эндоскопическая
рН-метрия

ГастроСкан-Д



Многоканальная
манометрия ЖКТ

Научно-производственное предприятие «Исток-Система»
141195, Московская обл., г. Фрязино, ул. Вокзальная, д. 2-а.
Тел. (495) 465-8653, (916) 131-8778, тел./факс (495) 465-8684.
www.gastroscan.ru, e-mail: info@gastroscan.ru.

Содержание

1. ВВЕДЕНИЕ	3
2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ	3
3. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТАЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ	9
4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТАЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ	11
5. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ	16
6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ	17
7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	23

В брошюре представлено описание методов pH-метрической оценки эффективности антацидных и антисекреторных препаратов в практике детской гастроэнтерологии, а также собственные результаты изучения препаратов указанных групп.

Брошюра написана сотрудниками кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета, на протяжении многих лет разрабатывающими проблемы детской гастроэнтерологии, в т.ч. лечение язвенной болезни и хронического гастродуоденита. Рекомендуются для детских гастроэнтерологов, педиатров, студентов педиатрических факультетов.

1. Введение

Согласно современным представлениям о патогенезе язвенной болезни, хронического гастродуоденита, гастроэзофагеального рефлюксной болезни, одной из причин развития этих патологических состояний является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии и факторами защиты слизистой оболочки (1). Повышенное кислотообразование рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов язвообразования. Многие авторы подчеркивают, что правило К. Schwarz «нет кислоты – нет язвы» остается верным для большинства случаев язвенной болезни (2, 3, 4). По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, у больных ЯБДК гиперацидное состояние встречается в 82% случаев (5).

Лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, действуют преимущественно либо на агрессивное звено, подавляя секрецию соляной кислоты и пепсина, либо на защитное звено, стимулируя протективные свойства слизистой оболочки.

2. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний

Основные механизмы действия препаратов, подавляющих «агрессивное» влияние желудочного сока на слизистую оболочку, следующие:

- Блокада стимулирующих воздействий на уровне рецепторов – холинергических, H_2 -гистаминовых, гастриновых.
- Блокада внутриклеточных ферментов, участвующих в продукции (карбоангидраза) или выделении (H^+ -, K^+ -, АТФ-аза) HCl .
- Нейтрализация соляной кислоты (антациды) или связывание пепсина (антипептические средства) в полости желудка.

Холинолитики являются наиболее ранней, но мало популярной в настоящее время группой антисекреторных препаратов. На протяжении многих лет атропин был основным препаратом в лечении кислотозави

симых заболеваний, однако множество побочных эффектов заставили вести поиск новых средств. Так появился пирензепин (Гастроцепин) – селективный антагонист M_1 -холинорецепторов, который не оказывает влияния на холинорецепторы гладкой мускулатуры и сердца, благодаря чему снижается частота возникновения побочных эффектов. Он избирательно тормозит секрецию кислоты и пепсина в желудке, улучшает кровоток в его слизистой оболочке, стимулирует слизеобразование (33).

Данные о влиянии Гастроцепина на секреторную функцию желудка противоречивы. По данным А.Л. Гребенева и соавт. (6), суточная доза 75-100 мг снижает тощачковую кислотную продукцию у 51,2%, базальную – у 64,3% больных. В исследованиях Е.В. Мороз и соавт. (7), назначение Гастроцепина в дозе 50 мг отчетливо снижало рН в ночное время.

Недавно было показано (8) наличие M_3 -мускариновых рецепторов на париетальных клетках что, возможно, и объясняет относительно слабый эффект M_1 -холинолитиков. Помимо этого, следует отметить возможность образования антител к препарату со снижением эффективности при длительном применении (9).

Блокаторы **H_2 -рецепторов** относятся к числу наиболее распространенных антисекреторных препаратов. Особенностью применения блокатора тех или иных рецепторов обкладочных клеток слизистой оболочки желудка является то, что в целом кислотопродукция уменьшается за счет торможения работы этого рецептора, но остальные продолжают стимулировать выделение HCl. Некоторые авторы не исключают возможности увеличения кислотопродукции в качестве компенсаторной реакции теми рецепторами, на которые не оказывается соответствующего воздействия (10). Также продолжают работать гастриновые рецепторы, для ингибирования которых еще не создано избирательно действующего препарата.

В настоящее время в клинической практике применяются несколько поколений блокаторов H_2 -рецепторов. После циметидина, являвшегося в течение ряда лет единственным представителем H_2 -блокаторов, были последовательно синтезированы ранитидин, фамотидин, а несколько позже низатидин и роксатидин.

Несмотря на высокую эффективность, побочные эффекты циметидина не позволяют применять его у детей. В то же время, ранитидин и фамотидин достаточно широко применяются в детской гастроэнтерологии.

Фамотидин имеет ряд существенных преимуществ перед циметидином и ранитидином. В частности, это более длительное время элиминации. Продемонстрировано, что фармакокинетика и фармакодинамика внутривенного введения фамотидина не имеет различий у детей и взрослых. Рекомендуемая доза внутривенного фамотидина составляет

0,5 мг/кг каждые 8 и 12 часов (11). Однако другими авторами при применении фамотидина либо внутривенно, либо орально в рекомендуемой дозе дважды в день (максимум 40 мг/день) выявлено, что как внутривенное, так и оральное введение фамотидина нейтрализовало желудочную кислотность во время сна, но отсутствовало постоянное поддержание внутрижелудочной $pH > 5$ (12).

Рядом авторов отмечается, что фамотидин при внутривенном введении в сравнении с пероральным приемом обладает более коротким латентным периодом действия ($39,2 \pm 6,3$ мин.), более длительным периодом антисекреторного эффекта ($721,3 \pm 22,3$ мин.) и меньшей частотой развития рефрактерности к препарату (13).

В исследованиях, проведенных за рубежом, при приеме фамотидина средние значения pH составили 3,9 (1,5-7,6). Но авторами (14) отмечено, что надежное повышение внутрижелудочной pH фамотидином реализуется в первые 50-90 мин. У других исследователей внутривенная форма фамотидина в дозе 0,4 мг/кг поддерживает уровень pH больше 4 приблизительно в течение 9 часов. Причем при увеличении дозы средняя продолжительность значений pH равным или больше 4 уменьшается (15).

В то же время некоторыми исследованиями было установлено, что повышение фамотидином внутрижелудочного pH не зависит от дозы, продолжительность значений pH более 2,5 сопоставима при анализе различных дозировок препарата: 0,15 мг/кг; 0,3 мг/кг; 0,6 мг/кг. Наибольшая эффективность фамотидина отмечена в периоде с 1,5 до 6 часов после приема (16).

Антисекреторная активность H_2 -блокаторов проявляется преимущественно в условиях базальной секреции и значительно слабее выражена после приема пищи в дневное время (17). Так, эти препараты повышают pH в дневное время в среднем с 1,4 до 1,9. Такой сдвиг pH недостаточен для оптимального лечения дуоденальной язвы и тем более рефлюксной болезни.

Циметидин обладает серьезными побочными эффектами. Так, введение этого препарата стимулирует секрецию пролактина, что может вызвать появление гинекомастии. Наблюдается снижение уровня инсулина в плазме крови, что вызывает появление сниженной толерантности к глюкозе на фоне приема циметидина (18). Циметидин также блокирует периферические рецепторы мужских половых гормонов (19), блокирует систему цитохрома P-450, повышает уровень креатинина в крови, оказывает кардиотоксическое (20, 21) и иммуносупрессивное действие (22).

Ранитидин и препараты последующих поколений указанными для циметидина побочными эффектами не обладают. Многие авторы отме

чают меньшую частоту побочных эффектов при применении фамотидина по сравнению с ранитидином – в 10% и 17% соответственно (23).

К отрицательным последствиям приема H_2 -блокаторов относится и тот факт, что у пациентов достаточно быстро развивается толерантность к стандартным клиническим дозам. Так, при приеме 40 мг фамотидина на ночь среднее значение рН уменьшалось с 3,2 в 1-й день до 1,9 на 28-й день приема. После 7-дневного курса ранитидина в дозе 300 мг 4 раза в день среднее рН падало с 5,0 до 3,0 на 7-й день, в последующем до 2,2 на 28-й день приема 300 мг ранитидина на ночь. При трехкратном приеме 300 мг ранитидина среднее рН снижалось с 4,3 до 2,4 на 14-й день. Интересно, что при приеме вечерней дозы толерантность отмечалась лишь в ночное время, тогда как при 3-х или 4-х кратном приеме H_2 -блокаторов толерантность наблюдалась и днем, и ночью (24).

При анализе эффективности H_2 -блокаторов у детей с дуоденальной язвой на протяжении 13 лет обнаружено, что большинство язвенных повреждений резистентны к монотерапии и требуют эрадикации Н.р. или хирургического вмешательства (25).

Наконец, отмечается значительный подъем секреторной активности после отмены препаратов. Последний эффект частично обусловлен стимуляцией активности протонной помпы при частом приеме H_2 -антагонистов в высоких дозах, а также активацией негистаминовых путей стимуляции париетальных клеток, например, мускаринзависимого.

Последующим достижением в области разработки антисекреторных средств следует считать создание соединений, ингибирующих секреторный процесс на внутриклеточном уровне. Речь идет о дериватах бензимидазола, обладающих свойством избирательно блокировать конечную стадию синтеза и экскреции кислоты париетальной клеткой. Эти препараты – **ингибиторы протонной помпы** (ИПП) – эффективно тормозят как базальную, так и стимулированную секрецию. Они не требуют увеличения со временем дозировки и оказываются более эффективными, чем H_2 -блокаторы, при лечении кислотозависимых заболеваний. Поступая в желудок, ИПП, будучи слабыми основаниями, накапливаются во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, связывают ионы водорода и только тогда становятся собственно ингибиторами, которые взаимодействуют с SH-группами протонной помпы, расположенными на поверхности апикальной мембраны, которая обращена в просвет желудочных желез. Время действия ИПП зависит от скорости восстановления (синтеза) новых молекул протонной помпы, поэтому такие ИПП называются необратимыми.

Одним из первых представителей этого класса, который вошел в клиническую практику, был омепразол (Лосек, Омез, Амепрол, Амезол, Зероцид).

Омепразол имеет латентный период 3,5 часа, а максимальное действие 11 часов (5).

Исследования показали, что низкие дозы (0,6 мг/кг в сутки) омепразола оптимальны для большинства пациентов. Средний внутрижелудочный рН у пролеченных омепразолом больных был значительно выше, чем у пациентов, получавших H₂-блокаторы, и составлял 5,2 (от 3,0 до 6,6). (26). По данным П.Я. Григорьева и соавт. (27), у больных ЯБДК средний уровень рН за сутки повысился до 4, средняя продолжительность времени с рН>4 составила 10 часов.

Сравнительный анализ омепразола, фамотидина и ранитидина показал, что секреция соляной кислоты угнеталась у всех больных, получавших омепразол, оставалась рефрактерной на прием фамотидина у 2,2% больных и на прием ранитидина у 5,6% больных (28).

Первоначально существующее мнение об отсутствии у омепразола побочных явлений оказалось не совсем верным. Выяснилось, что при длительном (многочесном) его применении в дозе 400 мг/сут. повышается уровень гастрин в крови, наблюдается гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток. Кроме того, полное подавление секреции хлористоводородной кислоты приводит к заселению слизистой оболочки желудка бактериями, синтезирующими N-нитрозосоединения, которые считают канцерогенными.

Также выявлены некоторые особенности при морфологическом исследовании биоптатов из края язвы до и после лечения омепразолом. К концу лечения Омезом в дозе 40 мг у 60 % больных уменьшалось число железистых клеток в среднем на 30%, причем в основном за счет роста числа фибробластов. Выявлена прямая зависимость между длительностью заболевания и ростом количества стромальных компонентов после лечения омепразолом (29).

К 1994 г. был синтезирован, а затем и применен в клинической практике блокатор протонной помпы нового поколения - пантопразол (Контролок). В то время как все насосные ингибиторы быстро реагируют в высококислых условиях (рН=1-3), пантопразол проявляет свою активность и стабильность при слабокислом рН, что является приемлемым у пациентов с пониженной кислотностью.

Биодоступность пантопразола значительно выше, чем омепразола, она остается постоянной при приеме повторных доз препарата и не зависит от приема пищи. Особенно важно, что пантопрозол не влияет на активность печеночного цитохрома P450 и потому не взаимодействует с другими, одновременно назначенными препаратами. Это выгодно отличает его от омепразола.

Исследования показали, что оптимальный терапевтический эффект достигается при ежедневном приеме 40 мг пантопразола. В этом

случае в течение суток сохраняется уровень $pH=3,9$. Самые большие индивидуальные вариации снижения кислотности наблюдаются при дозе пантопразола 20 мг раз в день (30). При этом физиологический около-суточный ритм выделения хлористоводородной кислоты существенно не нарушается. Возврат секреции к исходному уровню после прекращения лечения наступает через 7 дней.

В сравнении с омепразолом стандартная доза пантопразола (40 мг) подавляет суточную секрецию хлористоводородной кислоты на 18% больше, достигая уровня 98%. Прием пантопразола может вызывать подъем гастрина. Уровень плазменного гастрина возвращался к норме через 7 дней после отмены препарата.

Обратимые ИПП взаимодействуют с К-связывающим участком H^{+} -, K^{+} -, АТФ-азы. Длительность действия этих средств зависит от времени распада препарата. В настоящее время препараты этой группы подвергаются активному изучению. К этой группе препаратов относятся имидазопиридин SCH-28080, SK-96936 и BY 841 (Пумапразол). Кроме того, идет разработка нового класса антисекреторных препаратов, которые уже не являются собственно ИПП, а лишь ингибируют перемещение (перераспределение) H -К-АТФазы. Представителем этой новой группы препаратов является ME-3407 (31).

Самые последние разработки в области ИПП – рабепразол (Парие-ет) и эзомепразол (Нексиум) – ждут своего применения в педиатрии.

Опыт применения антацидных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний насчитывает не одно столетие. На протяжении почти 80 лет антациды были практически незаменимыми средствами при лечении язвенной болезни, особенно ее дуоденальной локализации.

До последнего времени более широкое использование антацидов в качестве основных противоязвенных средств сдерживалось их влиянием только на один фактор язвообразования (кислотность), возможностью побочных эффектов при попытках лечения обострения повышенными дозами.

В последние годы в ряде исследований продемонстрирована эффективность монотерапии невсасывающимися алюминий содержащими антацидами, не вызывающими побочных реакций (3, 32). Зарубежные исследователи отмечают, что сроки рубцевания язв при монотерапии Маалоксом вполне сопоставимы с таковыми при применении блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, М-холинолитиков, сукральфата (33). В среднем частота заживления дуоденальных язв за 4 недели лечения антацидами составляет 73%, что достоверно превышает эффективность плацебо (27).

Кроме того, современные антациды уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (как посредством адсорбции пепсина, так

и за счет повышения рН среды, в результате чего пепсин становится неактивным), связывают лизолецитин и желчные кислоты.

Цитопротективный эффект гидроксида алюминия связан с повышением содержания простагландинов в стенке желудка. Антацидные препараты, содержащие гидроксид алюминия, стимулируют секрецию бикарбонатов и увеличивают выработку желудочной слизи, обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым пролиферацию клеток, развитие сосудистой сети и регенерацию тканей.

Данные о продолжительности действия антацидных препаратов противоречивы. По данным П.Я. Григорьева и соавт. (34), их прием у больных ЯБДК снижает внутрижелудочную кислотность не более, чем на 10-15 минут. По сведениям А.С. Белоусова (35), продолжительность действия Фосфалюгеля составляет от 7 до 30 минут. В другой работе прием гидроксида магния вызывает немедленное повышение рН до 5, продолжительностью до 40 минут (36).

В то же время результаты А.Л. Гребенева (37) у больных рефлюкс-эзофагитом и пептической язвой пищевода, показывают, что введение Фосфалюгеля вызывает быстрое повышение рН и быстрое (в течение 5-10 минут) его снижение, тогда как гидроксид алюминия поддерживает рН за пределами пептической активности в течение 1-1,5 часов. Прием препарата Маалокс вызывал повышение рН до 8-9, эффект препарата сохранялся в течение 1-1,5 часов (38).

S. Hurlimann и соавт. (39), по данным 24-часовой рН-метрии, при 4-кратном приеме Маалокса получили следующие результаты. В течение первого часа после приема препарата рН составляла 2,9 (2,5-3,6), в течение второго часа уровень рН снижался до 1,8 (1,6-2,2).

Таким образом, в настоящее время гастроэнтерологи располагают значительным арсеналом лекарственных средств, влияющих на желудочную секрецию, однако вопросы выбора этих препаратов остаются неразработанными. Современные схемы назначения антацидных и антисекреторных средств не предусматривают учета индивидуального характера желудочной секреции, что в одних случаях приводит к назначению недостаточной, а в других избыточной доз препаратов.

3. Критерии оценки эффективности антацидных препаратов

Исторически, наиболее ранним показателем оценки эффективности следует считать щелочное время – промежуток между двумя колебаниями рН в ответ на введение раствора питьевой соды (40, 41).

За рубежом широко используется один из наиболее важных показателей – AUC (area under the curve) – площадь под рН-метрической

кривой (42, 38), которому в отечественной литературе соответствует показатель площади ощелачивания (43). Кроме этого, оценивается время наступления ощелачивающего эффекта, максимальный уровень рН (44).

В 1986 г. предложен (45) более чувствительный и достаточно простой показатель – индекс ощелачивания.

В последнее время исследования показали, что для максимально эффективного лечения кислотозависимых заболеваний уровень рН больше 4,0 должен сохраняться в течение 18 часов в сутки (42). После достижения оптимального уровня интрагастрального рН дальнейшее повышение значений рН уже не увеличивает частоту (в %) благоприятных исходов.

Однако до сих пор не выработаны единые стандарты. Так, многие исследователи используют время, при котором рН составляет более 3 за определенные интервалы (46, 47); другие критерием эффективности считают время, при котором рН превышает 5 (48).

Нами был предложен модифицированный метод оценки эффективности антацидных препаратов.

Сущность модификации заключается в следующем. После 30-минутной регистрации базального рН больным с нормацидностью или гиперацидностью дают принять антацидный препарат, после чего в течение 30 мин. определяют реакцию секреторного аппарата желудка по следующим критериям:

- адекватная (повышение значений рН до 4 и выше, сохраняющееся в течение 30 мин. и более);
- неадекватная (незначительное повышение значений рН – ниже 4 и/или быстрое возвращение к исходным показателям);
- отсутствие реакции.

При отсутствии значимой реакции на 1 дозу препарата в течение 5-10 минут осуществляется повторное назначение антацида. Недостаточная реакция на три дозы препарата расценивается как показание к назначению антисекреторных средств.

Для анализа реакции пациента на антацидный препарат рекомендуется использовать следующие параметры:

ΔpH – величина, характеризующая увеличение показателя рН от исходного уровня $pH_{исх}$;

$t_{\Delta pH}$ – время, за которое происходит увеличение рН от исходного уровня;

t – время ощелачивающего действия препарата;

S_1 – площадь достижения ощелачивающего эффекта;

S_2 – площадь ощелачивающего действия препарата;

S – общая площадь ощелачивания,

I – индекс ощелачивания.

Для расчета параметров используются формулы:

$$S_1 = \Delta pH \times t_{\Delta pH} / 2$$

$$S_2 = \Delta pH \times (t - t_{\Delta pH}) / 2$$

$$S = S_1 + S_2$$

$$I = S / pH_{исх.}$$

В качестве адекватных значений этих параметров рекомендуются: $\Delta pH \geq 4$; $t_{\Delta pH} \leq 5$ мин.; $t \geq 30$ мин.; $S_1 \leq 10$ ед.; $S_2 \geq 50$ ед.; $S \geq 60$ ед. (1 единица площади здесь и далее равна произведению $pH \times$ мин., индекс ощелачивания измеряется в мин.) Для правильной оценки площади достижения ощелачивающего эффекта предложен коэффициент $k = \Delta pH / t_{\Delta pH}$. При значении $k \geq 0,8$ он отражает адекватность значения $S_1 \leq 10$ ед.

pH АНТАЦИД

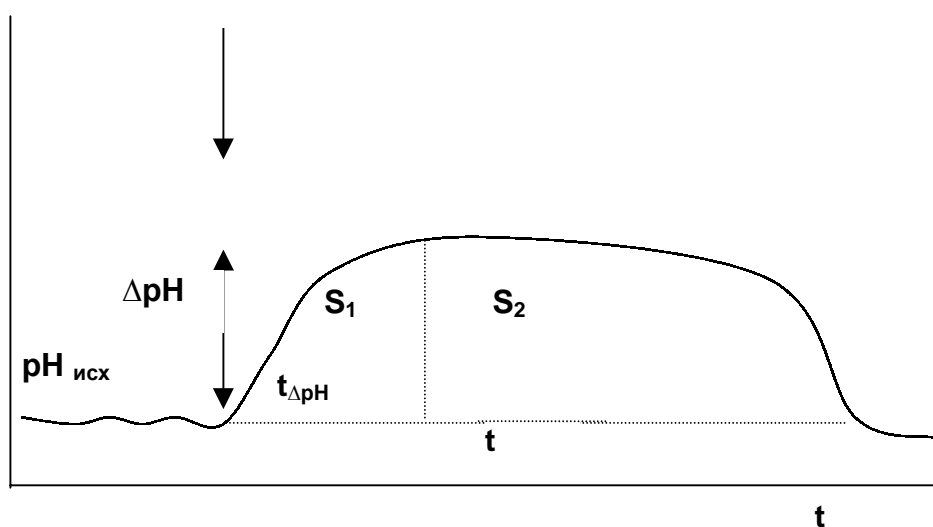


Рисунок 1. Основные параметры оценки желудочной кислотности (краткосрочная pH-метрия)

4. Результаты исследования эффективности антацидных препаратов

В качестве примера оценки эффективности антацидных препаратов можно привести результаты нашего исследования эффективности Маалокса и Алмагеля¹. Отсутствие реакции на антацидный препарат Маалокс выявлено у 37 детей (24,67%), значительно чаще при ХГД (в 86,5% случаев), чем при ЯБДК. У остальных детей были оценены параметры эффективности антацидного действия препарата.

При сопоставимых исходных значениях кислотности эффект Маалокса по отношению к подъему рН в среднем не отличается у детей с ХГД и ЯБДК и составляет около 4,2. Общее время действия препарата составляет в среднем 21-23 минуты как при ХГД, так и при ЯБДК.

Адекватная реакция на Маалокс наблюдается у 31,86% обследованных детей.

Оценка отдельных параметров реакции на препарат показывает достаточно большую частоту адекватных эффектов. Так, у 59% детей препарат Маалокс вызывает адекватный подъем рН от исходного уровня, у 53% время этого подъема не превышает 5 минут. Однако адекватные значения общей площади ощелачивания отмечаются лишь у 42% детей, а продолжительность действия препарата у 1/2 больных составляет менее 30 минут (Таблица 1).

Таблица 1. Частота адекватных и неадекватных параметров оценки антацидного действия Маалокса (* $p < 0,0001$; ** $p < 0,1$).

Параметры адекватные	Частота (в %)	Параметры неадекватные	Частота (в %)
$\Delta pH \geq 4$	59,29	$\Delta pH < 4$	40,71*
$T_{\Delta pH} \leq 5$ мин.	53,1	$t_{\Delta pH} > 5$ мин.	46,9
$t \geq 30$ мин.	43,36	$t < 30$ мин.	56,64
$S_1 \leq 10$ ед.	38,94	$S_1 > 10$ ед.	61,06*
$S_2 \geq 50$ ед.	32,74	$S_2 < 50$ ед.	67,26*
$S \geq 60$ ед.	41,59	$S < 60$ ед.	58,41**

Для правильной оценки площади достижения ощелачивающего эффекта предложен коэффициент $k = \Delta pH / t_{\Delta pH}$. При значении $k \geq 0,8$ он

¹ Здесь и далее: Все исследования проводились с использованием отечественных ацидогастрометров «Гастроскан-5» и «Гастроскан-24» производства ГНПП «Исток-Система» (г. Фрязино Московской обл.)

отражает адекватность значения $S_1 \leq 10$ ед. Адекватные значения площади достижения ощелачивающего эффекта отмечаются лишь у 38,94% больных, получавших Маалокс.

Неадекватная реакция на Маалокс отмечалась у 43,47% детей.

У 41% детей это связано с недостаточным подъемом рН от исходного уровня, у 47% время подъема рН превышает 5 минут. У 58% детей наблюдается неадекватная площадь ощелачивания. У 57% детей продолжительность действия препарата не превышает 30 минут (Таблица 1).

При приеме стандартной дозы Алмагеля отсутствие реакции на препарат выявлено у 19 детей (30,65%), одинаково часто как у детей с ЯБДК (47,37%), так и у детей с ХГД (52,63%).

На фоне приема Алмагеля подъем рН от исходного уровня составляет в среднем 4 и достигается за 5-6 минут. Средняя продолжительность действия препарата не превышает 21 минуту.

Адекватная реакция на Алмагель наблюдается у 18,6% детей.

Таблица 2. Частота адекватных и неадекватных параметров оценки антацидного действия Алмагеля.

Параметры адекватные	Частота (в %)	Параметры неадекватные	Частота (в %)
$\Delta pH \geq 4$	46,51	$\Delta pH < 4$	53,49
$t_{\Delta pH} \leq 5$ мин.	65,12*	$T_{\Delta pH} > 5$ мин.	34,88
$t \geq 30$ мин.	23,26*	$T < 30$ мин.	76,74
$S_1 \leq 10$ ед.	30,23*	$S_1 > 10$ ед.	69,77
$S_2 \geq 50$ ед.	34,88*	$S_2 < 50$ ед.	65,12
$S \geq 60$ ед.	34,88*	$S < 60$ ед.	65,12

* $p < 0,0001$

У большинства детей, принимавших Алмагель, ощелачивающий эффект достигается быстро, в течение первых 5 минут. Однако адекватный подъем рН от исходного уровня наблюдается менее, чем у 1/2 больных. Ощелачивающее действие Алмагеля более 30 минут отмечается лишь у 23% больных. Частота адекватных значений площади ощелачивания не превышает 35% (Таблица 2).

У 50,75% обследованных больных наблюдалась неадекватная реакция на Алмагель. Неадекватность антацидного действия выражалась в недостаточном подъеме рН в ответ на прием Алмагеля более чем у 1/2 больных, непродолжительности ощелачивающего действия Алмагеля у

77% больных и незначительной площади ошелачивания у большинства больных (Таблица 2).

Помимо исследования параметров эффективности каждого антацидного препарата, была проведена сравнительная оценка Маалокса и Алмагеля у детей с ХГД и ЯБДК.

При более низком исходном уровне рН время и площадь достижения ошелачивающего эффекта Маалокса выше, чем у Алмагеля, что говорит о постепенном действии Маалокса. Но более высокие показатели общей площади ошелачивания и индекса ошелачивания свидетельствуют о несомненной эффективности Маалокса. На фоне приема Алмагеля ошелачивающий эффект препарата возникает раньше, но он менее продолжительный и, следовательно, менее эффективный.

У детей с ЯБДК сравниваемые параметры достоверно не отличаются у обоих антацидных препаратов. У детей с ХГД различия ошелачивающего действия Маалокса и Алмагеля более выражены и подтверждают выявленные особенности эффективности этих препаратов.

На прием Маалокса в 2 раза чаще наблюдается адекватная реакция ($p < 0,05$), тогда как на прием Алмагеля у 80% детей антацидный эффект неадекватный или отсутствует (Рисунок 2).

При этом Маалокс чаще оказывает адекватный ошелачивающий эффект у детей с ХГД, чем Алмагель. У детей с ЯБДК оба антацидных препарата чаще оказываются недостаточно эффективными для подавления выделенной кислоты. (Рисунок 3).

Алмагель уступает Маалоксу по некоторым показателям. Так, адекватный подъем рН от исходного уровня отмечается у 60% обследованных детей, получавших Маалокс, адекватное время достижения антацидного эффекта отмечается более, чем у половины детей, у достоверно большего процента детей адекватная продолжительность действия препарата ($\chi^2 = 11,55$ при $p < 0,0005$). У большинства детей, получавших Алмагель, быстро наступает антацидный эффект, тем не менее остальные показатели ниже, чем на фоне Маалокса (Рисунок 4).

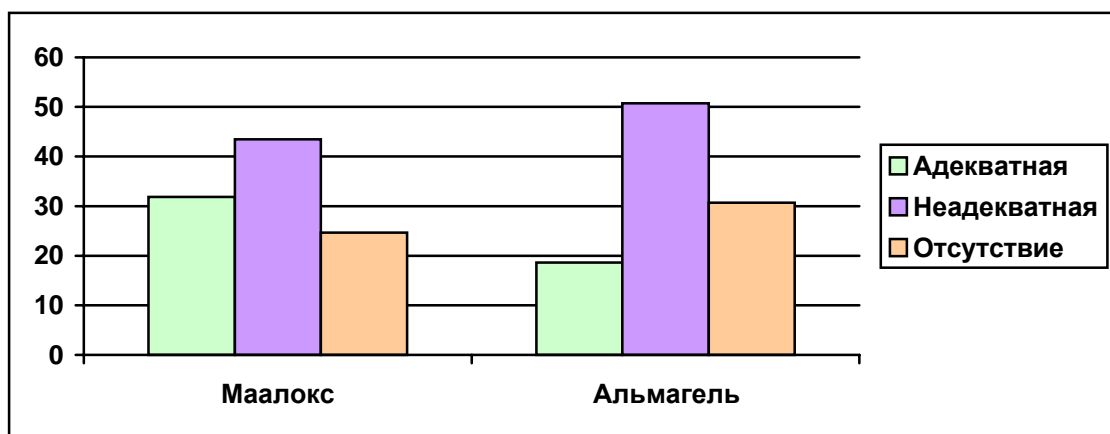


Рисунок 2. Частота типов реакции на фоне приема Маалокса и Алмагеля.

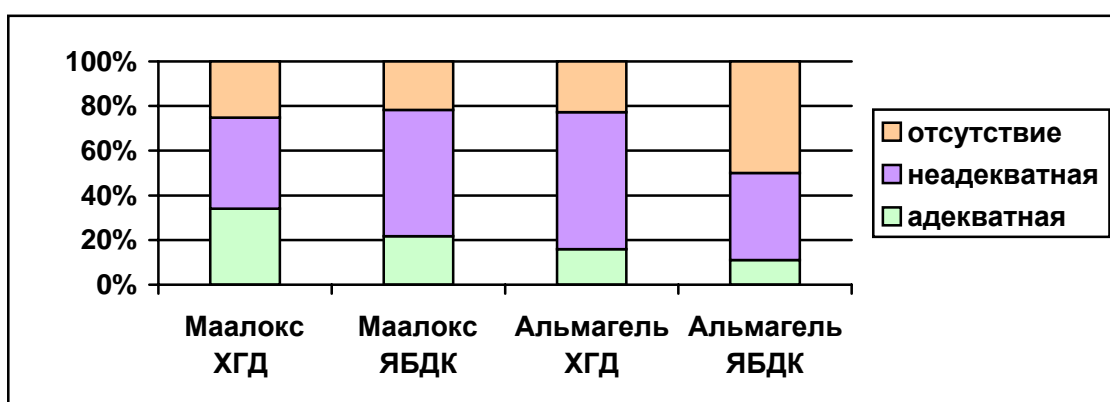


Рисунок 3. Частота типов реакции на фоне приема Маалокса и Алмагеля у детей с ХГД и ЯБДК.

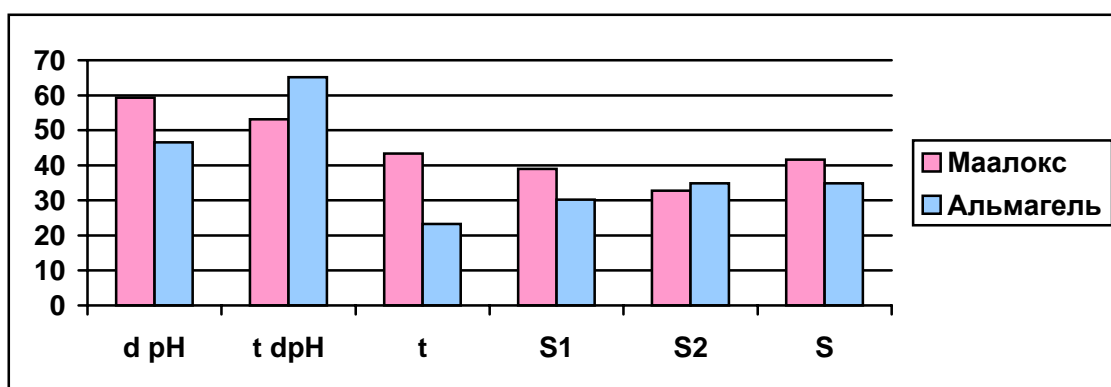


Рисунок 4. Частота параметров адекватной реакции на Маалокс и Алмагель (в %).

Описанные преимущества в эффективности Маалокса хорошо прослеживаются в группе детей с ХГД. Однако у детей с ЯБДК адекватные подъем рН от исходного уровня, продолжительность действия препаратов, время достижения ощелачивающего эффекта и площадь ощелачивания наблюдаются с одинаковой частотой как на фоне Маалокса, так и на фоне Алмагеля. Единственный показатель, по которому Маа

локс превосходит Алмагель у детей с ЯБДК, – площадь достижения ощелачивающего эффекта. При ЯБДК у более 60% детей отмечается ее адекватный показатель, тогда как количество детей с ХГД, имеющих аналогичный показатель, не достигает и 50% ($\chi^2=10,71$ при $p < 0,001$).

Неадекватность реакции на прием Алмагеля зависит, в основном, от большей частоты низкого подъема рН от исходного уровня и меньшей продолжительности действия этого препарата по сравнению с Маалоксом.

Таким образом, Маалокс и Алмагель демонстрируют высокую эффективность ощелачивающего действия. Однако можно отметить, что у детей с ХГД ощелачивающее действие препаратов превосходит таковое у детей с ЯБДК, при этом Маалокс оказывает более выраженный эффект, чем Алмагель. У детей с ЯБДК оба антацидных препарата все же недостаточно эффективны, что требует назначения антисекреторных средств.

5. Критерии оценки эффективности антисекреторных препаратов

Оценка эффективности антисекреторных препаратов требует длительного многочасового мониторинга рН, в связи с чем целесообразно применение прибора [«Гастроскан-24»](#). Суточный мониторинг желудочной кислотности проводится с соблюдением следующих условий:

- отмена приема препаратов, влияющих на интрагастральную кислотность, не менее, чем за 72 часа до исследования;
- стандартная диета (стол 1) и стандартное время приема пищи.

В течение первых 30 мин. исследования оценивается базальная секреция (расчеты по значениям тела желудка), в течение дня – буферное действие пищи, наличие гастроэзофагеальных рефлюксов, а также эффективность и оптимальное время приема антисекреторного препарата. При оценке антисекреторного эффекта того или иного препарата используются такие понятия, как латентный период R, период действия T, процент времени значений рН > 4 ед. в период действия, площадь ощелачивания S и индекс ощелачивания I (Рисунок 5).

Следует отметить, что в практической деятельности врача-гастроэнтеролога целесообразно проведение мониторинга в течение двух суток. Так, первое исследование позволяет оценить индивидуальные физиологические особенности и суточные ритмы секреторной активности у данного пациента, а повторное исследование – определить эффективность назначаемых лекарственных средств.

Для обработки данных мониторинга целесообразно оценивать получаемые показатели за сутки, в дневное и ночное время, а также в ночные периоды с 20 до 0 часов, с 0 до 4 часов и с 4 до 8 часов.

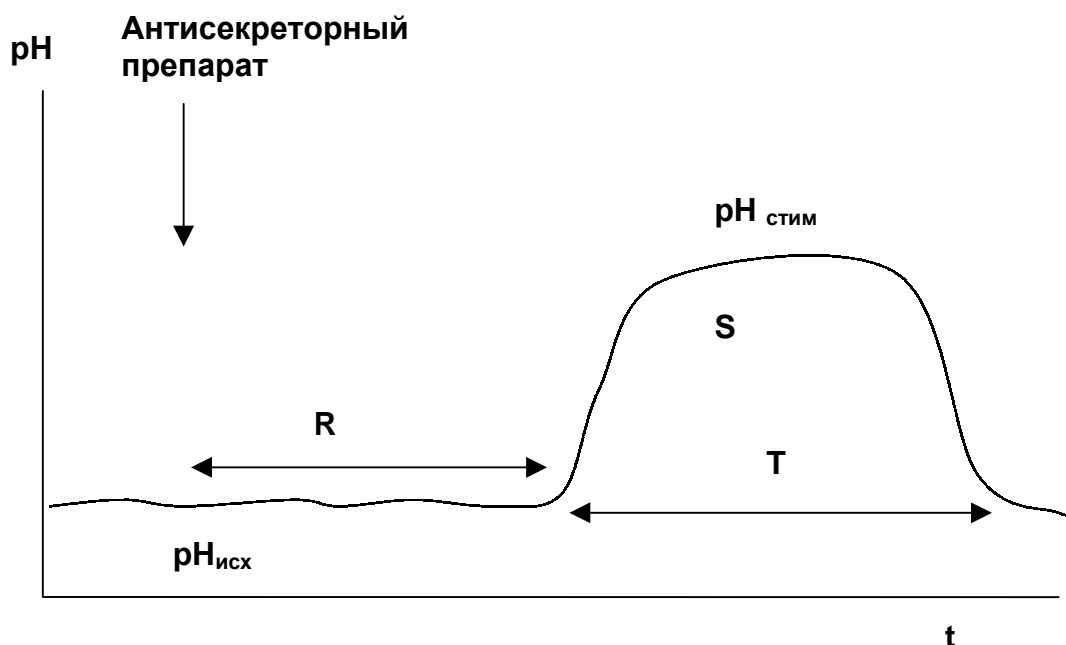


Рисунок 5. Основные параметры оценки желудочной кислотности (суточная pH-метрия).

При обработке полученных результатов мониторинга рекомендуется использование такого понятия, как процент (доля) времени с определенной кислотностью в определенный промежуток времени (например, % времени с $pH < 1,5$ в период с 20 до 0 часов). Этот показатель отражает преобладание частоты гиперацидности, нормацидности или гипоацидности во временном периоде.

Буферное действие оценивается после каждого приема пищи (5-6 раз в день). Критериями выраженного действия являются следующие показатели: подъем значений pH от первоначального уровня не менее 4 и продолжительность действия не менее 20 минут.

6. Результаты исследования эффективности антисекреторных препаратов

По нашим данным при исследовании эффективности блокатора H_2 -гистаминовых рецепторов Фамотидина с применением описанных выше критериев показало, что у детей с ХГД латентный период препарата более длительный, чем у детей с ЯБДК и составляет около 4 часов. Период действия Фамотидина в обеих группах продолжается около 7 часов. При сопоставимых исходных значениях кислотности у детей с ХГД достоверно выше уровень стимулированного pH, площадь и индекс ощелачивания, а также процент времени с $pH > 4$ (Таблица 3). Таким об

разом, у детей с ХГД кислотоподавляющее действие Фамотидина наступает более постепенно, но и более эффективно, чем у детей с ЯБДК.

Таблица 3. Средние значения показателей реакции на Фамотидин у детей с ХГД и ЯБДК.

Показатель	ХГД (M±m)	ЯБДК (M±m)
R (ч)	4,07±0,66	2,71±0,82*
pH _{исх}	2,37±0,32	2,09±0,46
pH _{стим}	7,30±0,18	6,24±1,05*
T (ч)	6,79±0,38	7,33±0,33*
S _{ощел} (ед.)	16,89±1,57	7,85±2,74**
I _{ощел} (мин.)	8,73±2,04	3,77±1,48**
% времени с pH>4	66,57±2,91	50,42±2,1***

* p<0,5; ** p<0,05; *** p<0,0005

При этом в период с 20 до 0 часов у детей с ХГД процент времени с гиперацидностью составляет 25,4% . Но, начиная с 0 часов, этот показатель резко снижается (p<0,0001), уступая место щелочным значениям внутрижелудочного pH. При этом на протяжении более 70% времени регистрируются значения pH>4.

У детей с ЯБДК, получавших Фамотидин, не наблюдается столь значительного ощелачивания, около 20% временного промежутка регистрируется гиперацидность. Однако процент времени с pH>2 довольно высок, занимая более 50% времени с 0 до 4 и с 4 до 8 часов. При этом 2/3 этого показателя составляет доля значений pH>4.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у детей с ЯБДК и, в большей степени, у детей с ХГД Фамотидин оказывает значительное ощелачивающее действие, начиная с 0 часов ночи.

Латентный период препарата Гастроцепин из группы M₁-холинолитиков незначительно отличается у детей с ХГД и ЯБДК и составляет в среднем около 3 часов. Период действия Гастроцепина продолжается в среднем 6 часов у детей с ХГД и 5 часов у детей с ЯБДК. Хотя у детей с ХГД уровень стимулированного pH несколько выше, чем у детей с ЯБДК, но подъем pH от исходного уровня в обеих группах составляет 4. Площадь и индекс ощелачивания, а также процент времени с pH>4 сопоставимы в обеих группах (Таблица 4). Таким образом, достоверно значимых отличий эффективности Гастроцепина у детей с ХГД и с ЯБДК не выявлено.

Таблица 4. Средние значения показателей реакции на Гастроцепин у детей с ХГД и ЯБДК.

Показатель	ХГД (M±m)	ЯБДК (M±m)
R (ч)	2,75±0,56	3,81±1,07
pH _{исх}	2,58±0,74	1,93±0,35
pH _{стим}	6,02±0,99	4,98±1,75
T (ч)	6,4±1,37	4,81±1,99
S _{ощел} (ед.)	12,72±5,02	12,57±6,19
I _{ощел} (мин.)	7,36±3,68	8,05±3,72
% времени с pH>4	49,8±3,08	55,5±6,98

При этом в период с 20 до 0 часов у детей с ХГД процент времени с гиперацидностью составляет 19%. Однако при этом до 74% увеличивается время, на протяжении которого регистрируются щелочные значения внутрижелудочного pH. Начиная с 0 часов, наибольший процент времени соответствует значениям pH>2, достигая 84%, при этом на протяжении более 50% времени регистрируются значения pH>4. Доля гиперацидности снижается до минимальной (2%) в период с 4 до 8 часов.

У детей с ЯБДК, получавших Гастроцепин, период с 20 до 0 часов характеризуется наименьшим процентом времени с pH<1,5 (13%) и наибольшей долей щелочных значений pH (82%) за весь ночной период. Однако с 0 часов отмечается значительное преобладание кислых значений pH по сравнению с предыдущим промежутком времени и значениями pH в дневное время (46% времени с pH<1,5). Позже, с 4 до 8 часов, процент времени с pH<1,5 снижается, но, тем не менее, кислые значения внутрижелудочного pH регистрируются в течение 33% времени. Процент времени с pH>2 в период с 0 до 4 часов не превышает 50%, однако преобладают значения pH>4, которые регистрируются на протяжении 40% времени. С 4 до 8 часов щелочные значения pH определяются в течение 67% времени, при этом процент времени с pH>4 составляет 64%.

Анализируя описанные данные, можно отметить, что у детей с ХГД Гастроцепин оказывает достаточное ощелачивающее действие, наиболее выраженное, начиная с 0 часов ночи. У детей с ЯБДК эффективность препарата оказалась недостаточной в период с 0 до 4 часов, когда агрессивность кислотности желудочного содержимого наиболее выражена.

Результаты исследования эффективности омепразола из группы блокаторов протонного насоса не дали однозначного ответа об эффективности данного лекарственного средства у детей с ЯБДК.

Латентный период препарата составляет в среднем около 4 часов. Период действия омепразола продолжается в среднем 5 часов. Подъем рН от исходного уровня составляет около 4. Площадь и индекс ощелачивания составляют около 10 ед. и 6 мин. соответственно. В течение 38% времени на фоне приема омепразола регистрируются значения рН>4 (Таблица 5).

Таблица 5. Средние значения показателей реакции на омепразол у детей с ЯБДК.

Показатель	ЯБДК (M±m)
R (ч)	4,13±0,86
рН _{исх}	1,71±0,17
рН _{стим}	5,30±0,76
T (ч)	4,70±0,83
S _{ощел} (ед.)	10,17±2,63
I _{ощел} (мин.)	6,37±1,43
% времени с рН>4	38,02±2,87

В период с 20 до 0 часов у детей, получавших омепразол, процент времени с гипер-, норма- и гипоацидностью составляют соответственно 20%, 17% и 63%. В период с 0 часов доля гиперацидности даже увеличивается по сравнению с предыдущим периодом времени и дневным показателем – до 42% ($\chi^2=11,31$ при $p<0,0005$). Однако одновременно увеличивается и процент времени, на протяжении которого отмечается нормацидность, и составляет 34% ($\chi^2=7,61$ при $p<0,01$). Щелочные значения рН регистрируются лишь на протяжении 23% времени, что достоверно ниже аналогичного показателя в предыдущий период ($\chi^2=31,12$ при $p<0,0001$). Однако 1/2 этого показателя приходится на значения рН>4. Начиная с 4 часов, наибольший процент времени соответствует значениям рН>2, достигая 52%, при этом на протяжении 48% времени регистрируются значения рН>4. Доля гиперацидности снижается до 30% .

Таким образом, омепразол начинает ощелачивающее действие уже в течение 4 часов после приема, однако в период с 0 до 4 часов препарат не оказывает эффективного ощелачивающего действия; значения рН, в основном, не превышают 2 в этот промежуток времени.

Полученные результаты могут свидетельствовать о неоднозначной реакции обследованных детей на данный препарат. Так, в повторных обследованиях одного из детей после приема омепразола наблюдалась парадоксальная реакция: значения рН были ниже, чем в исходном состоянии.

Остальные показатели реакции, оценивающие эффективность действия препаратов, значительно не отличаются у Фамотидина и Гастроцепина. Стимулированный рН составляет у обоих препаратов 6-7. Латентный период несколько продолжительнее у Фамотидина, но различия мало достоверны. Период максимального действия обоих препаратов составляет в среднем 6 часов.

Процент гиперацидности ночью на фоне приема препаратов достоверно не различается, составляя 24-31%. У детей, получавших омепразол, выше доля нормацидности по сравнению с Фамотидином (22,7% и 8,9% соответственно, $\chi^2=7,29$ при $p<0,01$) и по сравнению с Гастроцепином (22,7% и 3,5% соответственно, $\chi^2=15,46$ при $p<0,0005$). В то же время на фоне приема омепразола значительно ниже, чем у Фамотидина (44% и 58% соответственно, $\chi^2=3,92$ при $p<0,05$) и у Гастроцепина (44% и 72% соответственно, $\chi^2=16,09$ при $p<0,0005$) процент времени с $pH>2$. Эти же различия прослеживаются и в показателях времени, когда $pH>4$. У омепразола они составляют 38%, тогда как на фоне действия Фамотидина - 50% ($\chi^2=2,92$ при $p<0,1$), на фоне действия Гастроцепина – 56% ($\chi^2=6,5$ при $p<0,05$).

В период с 20 до 0 часов на фоне омепразола значения $pH>4$ отмечаются намного реже, чем на фоне Фамотидина (24,3% и 39% соответственно, $\chi^2=5,21$ при $p<0,05$) и на фоне Гастроцепина (24,3% и 60,5% соответственно, $\chi^2=28,01$ при $p<0,0001$). Действие Фамотидина в этот период также уступает Гастроцепину (39% и 60,5% соответственно, $\chi^2=9,68$ при $p<0,005$). В период с 0 до 4 часов значения $pH>4$ наиболее короткое время регистрируются на фоне действия омепразола по сравнению с Гастроцепином (12,4% и 41% соответственно, $\chi^2=21,59$ при $p<0,0001$) и по сравнению с Фамотидином (12,4% и 56% соответственно, $\chi^2=43,14$ при $p<0,0001$). После 4 часов эти различия выравниваются.

Анализируя показатели эффективности (Таблица 6), следует отметить, что наибольший период действия у больных ЯБДК отмечается у Гастроцепина, а наименьший процент времени с $pH>4$ – у омепразола. По остальным показателям эффективности препараты мало различаются.

Латентный период препаратов составляет от 2,7 до 4 часов. период действия Гастроцепина – 7 часов, тогда как максимальное действие Фамотидина и омепразола не превышает в среднем 5 часов. Площадь и индекс ощелачивания различаются недостоверно, позволяя говорить о сопоставимой эффективности этих препаратов

Таблица 6. Средние значения показателей реакции на препарат у детей с ЯБДК.

Показатель	Фамотидин	Гастроцепин	Омепразол
R (ч)	2,71±0,82	3,81±1,07	4,13±0,86
pH _{исх}	2,09±0,46	1,93±0,35	1,71±0,17
pH _{стим}	6,24±1,05	4,98±1,75	5,30±0,76
T (ч)	7,33±0,33	4,81±1,99	4,70±0,83
S _{ощел} (ед.)	7,85±2,74	12,57±6,19	10,17±2,63
I _{ощел} (мин.)	3,77±1,48	8,05±3,72	6,37±1,43
% времени с pH > 4	50,42±2,1	55,5±6,98	38,02±2,87

Таким образом, антисекреторные средства всех трех основных групп являются высокоэффективными в отношении их влияния на внутрижелудочный pH. У всех препаратов, примерно в равной степени, выражено влияние на pH в ночное время, что доказывается сопоставлением общепринятых фармакокинетических показателей.

Следует отметить, что омепразол несколько выделяется среди препаратов, т.к. оказывает максимальное действие при стандартной схеме его назначения в период с 4 до 8 ч, в отличие от H₂-блокаторов и M₁-холинолитиков, эффективно действующих в наиболее важный с точки зрения подавления желудочной секреции период – с 0 до 4 ч.

В заключение хотелось бы отметить, что, используя современную pH-метрическую аппаратуру и специально разработанные алгоритмы, можно проводить глубокие исследование особенностей действия различных антацидных и антисекреторных препаратов, сравнивать их между собой и, на основе полученных данных, определить место каждого препарата в лечении кислотозависимых состояний как у детей, так и у взрослых.

7. Список литературы

Кислотозависимые состояния у детей. Под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Таболина. М., 1999 г., 112 с.

Бельмер С.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей. Новые аспекты патогенеза и дифференцированной терапии. Дисс. ...д-ра мед. наук. Москва. 1997 г. 210 с.

Охлобыстин А.В. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке эффективности ингибиторов секреции соляной кислоты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Дисс. ...канд. мед. наук, Москва, 1997 г. 221 с.

Хэндerson Джозеф М. Патофизиология органов пищеварения. Москва - Санкт-Петербург. 1997 г. 287 с.

Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке секреторных и моторных нарушений желудка. // Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. - №4. - с.69.

Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Куртянц Б.Н. и др. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки гастрोцепином. Новые возможности в лечении гастрोцепином: мат. симпозиума, г. Москва, 30 мая 1985 г. Под общ. ред. чл-корр. АМН СССР проф. А.С. Логинова. 1985. с. 32-35.

Мороз Е.В., Логинов А.Ф., Долинский А.Г. и др. Суточное мониторирование рН желудка для обоснования лечебной тактики. мат.1-ой Российской Гастронедели 27 ноября-2 декабря 1995 г. С-Пб. Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1995. т.5 №3. Прилож.1. с. 160.

Mohamed A., Hunt R. The rational of acid supression in the treatment of acid-related disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 1994. №8. (Suppl 1). p. 3-10.

Бендиков Э.А., Логинов А.С., Сильвестрова С.Ю. и др. Клиническая фармакокинетика гастрोцепина, циметидина и ранитидина. Новые возможности в лечении гастрोцепином. Материалы симпозиума 30 мая 1985 г. Москва. 1985. с.7-22.

Логинов А.С., Васильев Ю.В., Касьяненко В.И. Эффективность сочетанного применения ранитидина и гастрोцепина при язвенной болезни. //Рос. гастроэнтерологический журнал. - 1998.-№1. с.29-34.

James L.P., Kearns G.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in paediatric patients. - Clin. Pharmacokinet. -1996. -31 (2). p. 103-10.

Nagita A., Manago M., Aoki S., Mino M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine with gastroduodenal ulcers. - Ther. Drug. Monit. 1994. 16 (5). p. 444-9.

Алексеев С.А., Никонов Е.Л., Колтунов С.С. и др. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта пероральной и внутривенной формы Кваматела (Фамотидина) по данным суточного мониторирования интрагастрального pH.// Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. - №4. с. 95-96.

Oikkonen M., Erkola O., Collan R. Ranitidin suspension or famotidin resorbiblette and gastric fluid volume and pH. - Can. J. Anaesth. -1995 Sep. 42(9). p. 793-796.

Treem W.R., Davis P.M., Hyams J.S. Suppression of gastric acid secretion by intravenous administration of famotidine in children. -J. Pediatr. 1991. May. 118 (5). p.812-6.

Kraus G.B., Braun G.G., Gotz H., Raithel S., Danner U. Famotidine dosage in children. The effect of different doses the pH and volume of the gastric juice. -Anaesthetist. -1990. -39 (11). p.587-92.

Передерий В.Г., Рейнгардт Б.К. Ингибиторы протонного насоса хлористоводородной кислоты и их использование в лечении кислотозависимых заболеваний.// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 6. с. 26-29.

Смагин В.Г., Минушкин О.Н., Булгаков С.А. и др. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.// Тер. архив, 1986. т. 58. №2. с. 25-30.

Дедов И.И., Шилин Д.Е., Арефьева О.А. Эндокринные эффекты циметидина.// Клиническая медицина. 1993. т. 71. №2. с. 11-16.

Гребенев А.Л., Шептулин А.А., Смаков Г.М. и др. Эффективность применения лецедила (фамотидина) в лечении больных язвенной болезнью.// Клиническая медицина. 1993. т. 71. №6. с. 30-32.

Шептулин А.А. Современные антисекреторные препараты в лечении язвенной болезни.// Клиническая медицина. 1994 г. т.72. №1. с. 12-15.

Серебрянская М.В., Масенко В.П. Динамика содержания ПГЕ у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при различных видах лечения.// Клиническая медицина. 1993 г. т.71. №7. с. 45-47.

Степченко А.А., Прибылова Н.Н., Безносков Н.С. и др. Сравнительная эффективность ранитидина и кваматела в комбинированной терапии больных язвенной болезнью.// Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. -№4. с.138.

Wilder-Smith C.H., Ernst T., Gennoni M., Zeyen B., Halter F., Merki H.S. Tolerance to oral H₂-receptor antagonists. -Dig. Dis. Sci. -1990. -35 (8). -p. 976-83.

Chan K.I., Tam P.K., Saing H. Long-term follow-up of childhood duodenal ulcers. -J. Pediatr Surg. 1997. -32 (11). p.1609-11.

Kato S., Ebina K., Fujii K., Chiba H., Nakagawa H. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty-four-hour intragastric acidity. - J.Pediatr. 1996. -128 (3). p.415-21.

Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Колодкин А.М. и др. Суточное мониторирование интрагастрального pH у здоровых и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Развитие идей академика В.Х. Василенко в современной гастроэнтерологии. Москва. 1993. т.1. с.109-110.

Терехов А.Я., Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. и др. Сравнительная эффективность фамотидина, ранитидина и омепразола в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.// Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. № 4. с.139-140.

Смирнов В.Я., Конышко Н.А., Котиленков Н.Н. Применение омепразола, ранитидина и антихеликобактерных препаратов в лечении больных язвенной болезнью с учетом личностных особенностей и состояний сознания.// Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. -№4. с.137.

Savarino V., Mela G.S., Zentilin P., Bisso G., Pivari M. et all. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer. -Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. -12 (12). -p.1241-7.

Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: A review of its Pharmacological properties and Therapeutic Use in Acid-related Disorders. Drugs 1996. 51 (3), p. 460-482.

Шептулин А.А. Фармакологические свойства и клиническое применение Маалокса. Современные аспекты антацидной терапии. Материалы научно-практической конференции. Москва, 1996.

Therapeutische Möglichkeiten bei Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts: Antacida im Blickpunkt. Materialien des Internationalen Symposiums. Munch. Med. Wschr., 1992, Bd. 134, Beilage 138, 1-9.

Rosch W. (Hrsg) Der Einsatz von Antacida in der gastroenterologie. Braunschweig-Wiesbaden. 1995. -1. -64.

Белоусов А.С., Кожевникова Т.Л., Харьковский Н.Н. и др. Оценка терапевтической эффективности препарата Фосфалюгель в лечении

больных язвенной болезнью. Результаты клинического изучения лекарственного препарата Фосфалюгель. Материалы симпозиума 11 декабря 1974 г. Москва. 1975 г. с. 33-35.

Passaretti S., Mazzotti G., Franzoni et all. Effetto della somministrazione di idrossido in magnesio sulla acidità gastrica in volontari sani. *Minerva Gastroetrel. Dietol.* 1992. Apr.-Jun. vol. 38 №2, p.105-8.

Гребенев А.Л., Шабельная Н.Ф., Голочевская В.С. Фосфалюгель в лечении рефлюкс-эзофагита и пептической язвы пищевода. Результаты клинического изучения лекарственного препарата Фосфалюгель. материалы симпозиума 11 декабря 1974 г. Москва. 1975 г. с. 61-62.

Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Внутрижелудочная рН-метрия в оценке эффективности антацидных препаратов. Материалы 1-ой Российской Гастронедели. 27 ноября-2 декабря 1995 г. Санкт-Петербург. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1995 г. т.5, №3. Прил.1, с. 103.

Hurlimann S., Michel K., Ivauen W., et all. No gastric acid rebound often intake of calcium-carbonate containing antacid rennie liquid: a double-blind comparison of placebo, Renee liquid and Maalox liquid. Abstract from *Digestive Disease Week* May 13-19, 1995. -San Diego.

Ногаллер А.М., Рябинкина Л.Ф. Эффективность амбулаторного лечения больных первичным хроническим гастродуоденитом.// *Тер. архив.* 1991. № 63 (2). с. 129-133.

Фишзон, Рысс Ю.И., Тимаков В.А. Клиническая фармакология желудка и ее радиотелеметрическое исследование.// *Клиническая медицина.* 1967. т. 45. №5. с.136.

Loser C., Burlage M/ et all. Einfluss von Ranitidin und Famotidin auf das intragastrale pH-profil von gesunden Probanden Randomisierte Crossover-Prutung mit Ranitidin-Brausetabletten (300 mg) versus Famotidin - Filmtabletten (40 mg). *Azweimittelforschung.* 1994. May. №44 (5)/ tabletten. p. 626 -629.

Thomson A., Kirdeikis P., et all. Tagamet (Cimetidin) 200 mg Tablets and Suspension are Superior to Maalox in Juareasing intragastric pH in Healthy Volunteers. 10-th World Congress of gastroenterology, Los Angeles, October 2-7, 1994. 649 p.

Циммерман Я.С., Будник Ю.Б., Сымак Л.Н. Индивидуальный подбор антисекреторных средств при язвенной болезни с помощью острого лекарственного теста. Материалы 1-ой Российской Гастронедели. 27 ноября-2 декабря 1995 г. Санкт-Петербург.// *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1995 г. т.5, №3. Прил.1, с. 250.

Агафонова Г.А., Холопов А.П. Математическая обработка рН-гастрограмм и определение индекса ощелачивания.// Лабораторное дело. 1986. №6. с. 350-352.

Mela G., Savarino V., Vigveri S. Optimizing the information obtained from continuous 24-hour gastric pH monitoring. Am. J. Gastroenterol. 1992. vol. 87. №8. p. 961-966.

Wyeth J., Pouder R., Snell C. Decrease of intragastric acidity following low doses of zanitidin. Abstract from Digestive Disease Week May 13-19, 1995. -San Diego.

Schmittenebecher P. Intragastrale Langzeit-pH-Metrie zur Einstellung der medikamentösen Therapie nach gastroduodenalen Ulcusblutungen im Kindesalter. Monatsschr. Kinderheilkd. 1987. №3, p. 158-60.