

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения

А.С. Логинов,
А.А. Ильченко

**Внутрижелудочная рН-метрия
и терапия язвенной болезни
антисекреторными препаратами**

Методические рекомендации

Москва - 1995 г.

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.

Учреждение-разработчик:

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии

Авторы:

Директор Центрального НИИ гастроэнтерологии,
д.м.н., профессор, академик РАМН
заведующий отделом патологии желчных путей
д.м.н.

А.С. Логинов,

А.А. Ильченко

Рецензент

д.м.н., профессор

В.А. Максимов

Предназначение:

Методические рекомендации предназначены для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей кабинетов функциональной диагностики.

Содержание

Введение	4
1 Внутрижелудочная рН-метрия. Общие сведения	6
2 Подготовка рН-зондов к работе.....	6
3 Подготовка больного к исследованию.....	8
4 Методика проведения внутрижелудочной рН-метрии	9
5 Характеристика ацидогастрометров.....	12
6 Терапия язвенной болезни антисекреторными препаратами	16

Введение

Одно из ведущих мест в терапии больных язвенной болезнью занимают препараты подавляющие кислотообразующую функцию желудка (КФЖ) или связывающие уже выделенную в просвет желудка соляную кислоту. В связи с этим изучение КФЖ и степень ее угнетения антисекреторными препаратами имеет большое значение для оценки эффективности противоязвенной терапии и прогноза заболевания.

Исследование КФЖ должно проводиться всем больным язвенной болезнью, за исключением случаев, когда противопоказано введение желудочного зонда. В большинстве случаев исследование КФЖ может быть косвенным подтверждением диагноза язвенной болезни, особенно, с локализацией в двенадцатиперстной кишке. Повышенное кислотообразование может свидетельствовать и о наличии гастродуоденальных язв, обусловленных гастринوماми различной локализации.

Большое значение приобретает исследование КФЖ для определения характера оперативного вмешательства и оценки полноты ваготомии.

В настоящее время существуют 3 основных метода определения КФЖ:

1. Внутрижелудочная рН-метрия.
2. Фракционное исследование желудочного содержимого с помощью тонкого зонда.
3. Беззондовые методы – определение кислотности с помощью ионообменных смол (АЦИДОТЕСТ, ГАСТРОТЕСТ и др.) по степени окрашивания мочи.

Последний метод из-за низкой его информативности не может быть использован для практического применения.

При фракционном исследовании желудочного сока в течение часа с 15-минутным интервалом получают 4 порции (базальная секреция). После стимуляции желудочной секреции получают еще 4 порции с 15-минутным интервалом. В извлеченных порциях определяют объем желудочного сока, общую кислотность, свободную и связанную HCL.

В оценке КФЖ с помощью фракционного исследования ведущее значение имеют определение по специальным формулам часового дебита HCL в период базальной и стимулированной секреции.

Основной недостаток титрационного метода – низкая чувствительность реактивов-индикаторов, с помощью которых выявляют кислотность с рН выше 2,5.

При рН в диапазоне 2,5-6,9 она определяется как анацидность (Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей,

1992, т. 3, с. 37). С помощью этого метода нельзя судить о КФЖ у больных с резецированным желудком, так как аспирация желудочного содержимого в данном случае представляет большие трудности, а регургитация кишечного содержимого затрудняет правильную оценку степени секреторной недостаточности.

Метод определения рН с помощью специальных электродов по величине электродвижущей силы в растворах, позволил более физиологично изучать КФЖ не только в аспирированном содержимом, но и внутри желудка. Разработка высокочувствительных рН-зондов и размещение их в различных отделах желудка дало возможность поднять изучение КФЖ на новую, более высокую ступень.

С помощью внутрижелудочной рН-метрии можно получать сведения об ощелачивающей функции антрального отдела желудка, исследовать КФЖ с применением стимуляторов или блокаторов желудочной секреции, более адекватно подбирать противоязвенную терапию.

Внедрение в практику достижений электроники позволило фиксировать изменения рН через очень короткие промежутки времени, что дало представления не только о состоянии КФЖ, но и о моторных нарушениях. Так, применение 5-ти электродного рН-зонда и размещение его в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке позволяет одновременно судить о КФЖ и о наличии или отсутствии дуодено-гастрального и/или гастроэзофагального рефлюксов.

Последние усовершенствования методики внутрижелудочной рН-метрии с применением современных достижений электроники позволили длительно наблюдать за состоянием желудочной секреции, осуществлять суточное мониторирование КФЖ.

Клинические испытания, проведенные на базе Центрального НИИ гастроэнтерологии, различных типов ацидогастрометров отечественного производства показали, что аппараты выпускаемые ГНПП «Исток-Система» отвечают современным требованиям, необходимыми для исследований КФЖ.

Опыт применения в клинической практике аппаратов для изучения КФЖ, разработанных ГНПП «Исток-Система» и послужил основой для написания методических рекомендаций.

1. Внутрижелудочная рН-метрия. Общие сведения

Для исследования кислотопродуцирующей функции желудка используются первичные преобразователи (рН-зонды), преобразующие физико-химический параметр среды – концентрацию водородных ионов в электрический сигнал в диапазоне величины рН от 1,0 до 9,3.

рН-зонды служат для сравнения ЭДС, вырабатываемых измерительными преобразователями, помещенными в желудочно-кишечный тракт, с ЭДС, вырабатываемыми ими при помещении их в стандартные водные растворы с известным рН.

рН-зонды для исследования рН состоят из оболочки (резиновой или полимерной), концевой рН-датчика (каломельного или хлорсеребряного опорного электрода и сурьмяного электрода) и промежуточных сурьмяных электродов, работающих в паре с электродом сравнения концевой датчика, а также разъёма для подключения к измерительному блоку прибора.

Количество измерительных электродов в одном зонде может варьироваться от 1 до 5, что позволяет измерять рН одновременно в нескольких органах. Расстояние между электродами в рН-зонде подбирается в зависимости от возраста пациента. Выпускаемые научно-производственным предприятием «Исток-Система» рН-зонды позволяют проводить исследование КФЖ в любом возрасте. Кроме того, в зависимости от поставленных целей расстояние между электродами изготовителем может быть изменено. Наружный диаметр рН-зондов от 1,8 до 7,0 мм, что позволяет проводить рН-зонд через биопсийный канал эндоскопа и осуществлять пристеночную рН-метрию или вводить его трансназально.

2. Подготовка рН-зондов к работе

2.1 Подготовка рН-зондов к работе и стерилизация

Перед началом обследования керамический колпачок концевой рН-датчика следует поместить на 1/3 в насыщенный раствор хлористого калия (KCL). Если рН-зонд не используется в течение одного месяца, его необходимо «вымачивать» в KCL 24 часа, во всех остальных случаях достаточно «вымачивать» в KCL 3 часа. Концевой электрод рН-зонда должен оставаться сухим. Окисленный электрод зачистить чернильной канцелярской резинкой.

Стерилизация рН-зондов осуществляется путем помещения их в 6% раствор перекиси водорода при $T=20^{\circ}\text{C}$ на 6 часов. После стерилизации рН-зонд должен быть промыт в проточной воде и просушен в течение 15 часов.

Перед исследованием рН-зонды необходимо откалибровать.

2.2 Калибровка рН-зондов

Калибруют рН-зонды по буферным растворам при $t=37^{\circ}\text{C}$. Значения буферных растворов должны лежать в диапазоне от 1 до 9 рН. Для калибровки рН-зондов обычно применяются стандартные буферные растворы с рН равным 1,69, 4,01 и 9,18.

Сначала производят технологический прогон. рН-зонд опускают в буферный раствор с рН=1,69 на 1 мин. Затем вынимают его из раствора, промывают в дистиллированной воде, осушают х/б тканью и опускают в буферный раствор с рН=9,18 на 1 мин. Далее повторяют эту операцию опять с раствором рН=1,69. рН-зонд готов к калибровке.

После технологического прогона рН-зонд присоединяют к ацидогастрометру и с помощью регуляторов на приборе добиваются совпадения рН стандартного буферного раствора с показаниями на аппарате. После калибровки рН-зонд промывают теплой водой и вводят в желудок.

Контроль за правильным расположением рН-зонда осуществляют с помощью ультразвукового или рентгенологического исследования. После исследования рН-зонд тщательно промывают в теплой воде для снятия слизи. Запрещается кипятить зонды, протирать спиртом, маслами и подвергать ударным нагрузкам. Хранить рН-зонды необходимо в подвешенном состоянии или в свернутом виде.

Противопоказаниями для рН-метрии являются заболевания пищевода и желудка, препятствующие введению зонда (органического или функционального характера), а также общее тяжелое состояние в связи с наличием сопутствующих заболеваний. При наличии аллергических реакций на стимуляторы желудочной секреции исследуют только базальную фазу кислотовыделения.

2.3 Соотношение рН и титрационной кислотности

В связи с тем, что фракционное исследование КФЖ с помощью тонкого зонда получило достаточно широкое распространение, считаем необходимым привести сравнительные данные между показателями рН и кислотностью желудочного сока, выраженного в титрационных единицах.

Следует отметить, что уровень кислотности желудочного сока, выраженного в титрационных единицах находится в прямой зависимости от величины титрационных единиц, в то время как значения рН отражают обратную зависимость. Иными словами, чем меньше цифры рН, тем выше кислотность.

Для удобства сравнения кислотности желудочного сока, выраженного в титрационных единицах и исследованного в помощь рН-метрии обычно используют специальные таблицы (см. табл.1).

Таблица 1. Соотношение рН и титрационной кислотности (по Е.Ю. Линару)

Традиционная кислотность в ед.	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
рН	3.0	2.0	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.2	1.1	1.1

В зависимости от показателей рН принято выделять:

- гиперацидность 0,9 – 1,3;
- нормацидность 1,3 – 1,7;
- гипоацидность 1,7 – 6,0;
- анацидность рН выше 6,0

3. Подготовка больного к исследованию

Основным условием для проведения внутрижелудочной рН-метрии является полное опорожнение желудка перед исследованием.

Исследование КФЖ обычно проводится утром, натощак. При этих условиях желудок человека, как правило, содержит лишь небольшое количество слегка мутноватой жидкости. У большинства больных язвенной болезнью нет выраженных нарушений эвакуации желудочного содержимого, что не требует специальной подготовки к проведению рН-метрии. Вечером накануне исследования больному дают легкий ужин.

Однако в отдельных случаях у больных язвенной болезнью с локализацией в желудке и/или в двенадцатиперстной кишке могут быть нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка, проявляющиеся развитием различной степени выраженности функционального или органического желудочного стаза, что требует тщательной подготовки к исследованию.

Наиболее частой причиной нарушения опорожнения желудка у больных язвенной болезнью является рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка или двенадцатиперстной кишки. В отдельных случаях причиной органического стеноза могут быть и опухоли или малигнизированные язвы препилорического отдела или привратника.

Клинически заподозрить нарушение эвакуации из желудка помогают следующие симптомы: чувство тяжести и переполнения в эпигастриальной области после приема небольшого количества пищи, отрыжка пищей или воздухом с неприятным запахом, а в тяжелых случаях – рвота, приносящая облегчение больному, с примесью съеденной накануне пищи. При пальпации живота в эпигастрии удается определить «шум плеска». Степень стеноза и его характер достаточно легко можно определить с помощью эндоскопического или рентгенологического исследования.

При наличии признаков нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка содержимое его накануне исследования необходимо удалить с помощью желудочного зонда. Если у больного имеется органический стеноз, то вечером проводят промывание желудка до чистых промывных вод, а утром перед исследованием – аспирацию желудочного содержимого через зонд.

За 12 часов до рН-метрии отменяют препараты, влияющие на КФЖ. Запрещается также перед исследованием курение, которое оказывает стимулирующее действие на КФЖ. Если больному проводится суточное мониторирование КФЖ, то препараты, обладающие антисекреторным действием не отменяют. Также больному разрешается и курение.

4. Методика проведения внутрижелудочной рН-метрии

Подготовленный к исследованию рН-зонд вводят через рот или носовой ход в желудок больного до условных меток, позволяющих судить о месте нахождения рН-зонда. Для правильной интерпретации полученных в последующем данных чрезвычайно важен контроль за положением рН-зонда. «Качество» установки рН-зонда определяют с помощью ультразвукового или рентгенологического исследования. В зависимости от поставленных задач и количества электродов в рН-зонде, последний может быть установлен в желудке; двенадцатиперстной кишке и желудке; желудке и пищеводе; двенадцатиперстной кишке, желудке и пищеводе.

На первом этапе рН-метрии исследуют состояние КФЖ в базальных условиях (так называемая базальная секреция). Исследование продолжается 30-45 мин. В этот период проводят щелочной тест, свидетельствующий об интенсивности кислотовыделения. Через рот или канал рН-зонда в желудок вводят 0,5 г гидрокарбоната натрия (NaHCO_3), растворенного в 30 мл дистиллированной воды. Обычно в антральном отделе рН регистрируется на уровне не ниже 2,5. В результате введения в желудок щелочи показатели рН изменяются до щелочных и в течение определённого времени сохраняются на одном уровне, а затем приходят к исходным.

Время, за которое показатели рН возвращаются к исходным, называется щелочным временем.

В среднем щелочное время равно $17 \pm 3,2$ мин, но не более 25 мин. В зависимости от величины щелочного времени можно судить об интенсивности кислотовыделения в желудке:

- менее 10 мин – резкое повышение продукции соляной кислоты натошак;

- от 10 до 20 мин – повышение продукции соляной кислоты на-тощак;
- от 20 до 25 мин – нормальная интенсивность продукции соляной кислоты;
- более 25 мин – снижение интенсивности кислотопродуцирующей функции желудка.

Таким образом, уменьшение времени ощелачивания может свидетельствовать и о снижении ощелачивающей функции антрального отдела желудка.

Уровни рН в базальный период для антрального отдела и тела желудка различны. Принято выделять:

для тела желудка:

- $\text{pH} < 1,5$ – гиперацидность, непрерывное кислотообразование;
- $1,6 < \text{pH} < 2,0$ – нормацидность, непрерывное кислотообразование;
- $2,1 < \text{pH} < 6,0$ – гипоацидность;
- $\text{pH} > 6,0$ – анацидность;

для антрального отдела:

- $\text{pH} > 5,0$ – компенсация ощелачивания в антральн отделе;
- $2,0 < \text{pH} < 4,9$ – субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе;
- $\text{pH} < 2,0$ – декомпенсация ощелачивания в антральном отделе.

При рН равном или выше 4,0 ощелачивающий тест не проводится.

Следует отметить, что в базальном периоде секреторный аппарат желудка находится в состоянии функционального покоя, «работает» около 15% париетальных клеток.

Для определения функциональной активности секреторного аппарата желудка применяют стимуляторы желудочной секреции (стимулированная кислотность), которые могут быть слабыми (все пищевые раздражители) и сильными (гистамин, гисталог, гастрин и его синтетические аналоги – пентагастрин).

Наиболее распространенными стимуляторами желудочной секреции являются гистамин и пентагастрин. Применяют их в субмаксимальной или максимальной дозах, при этом в работу включается соответственно 45% и 90% париетальных клеток.

Обычно применяют 0,025% раствор пентагастрина в дозе 0,024 мл/кг и 0,1% раствор гистамина гидрохлорида в дозе 0,024 мл/кг. Для уменьшения побочных эффектов (головная боль, гиперемия лица и т.д.) введение стимуляторов желудочной секреции целесообразно сочетать с

2,0 мл димедрола. Стимулированную секрецию оценивают в течение 45 мин-1 часа.

Средние за последние 10 мин значения рН для тела желудка соответствуют:

- менее 1,2 – гиперацидное состояние,
- от 1,2 до 2,0 – нормацидное состояние,
- от 2,1 до 3,0 – гипоацидное состояние,
- от 3,1 до 5,0 – субанацидное состояние,
- более 5,0 – анацидное состояние.

Средние за последние 10 мин значения для антрального отдела желудка соответствуют:

- более 6,0 – компенсация ощелачивания в антральном отделе;
- от 4,0 до 5,9 – снижение ощелачивающей функции антрального отдела;
- от 2,0 до 3,9 – субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе;
- менее 2,0 – декомпенсация ощелачивания в антральном отделе желудка.

В стимулированную фазу желудочной секреции проводят щелочной тест (введение в желудок раствора 0,5 г бикарбоната натрия в 30 мл дистиллированной воды) и оценивают время возврата к значению рН в теле желудка. Продолжительность теста – 15 мин.

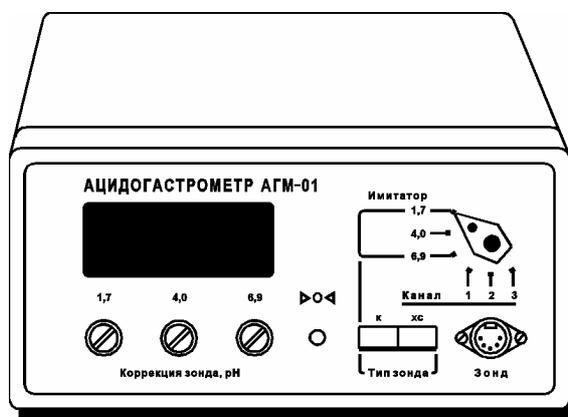
Оценка значений щелочного теста в стимулированную фазу:

- менее 5 мин – резкое повышение продукции соляной кислоты при стимуляции;
- от 5 до 10 мин – повышение продукции соляной кислоты при стимуляции;
- от 10 до 15 мин – нормальная интенсивность кислотопродукции при стимуляции;
- более 15 мин – снижение продукции соляной кислоты при стимуляции.

Как видно из представленных данных, оценка показателей рН представляет собой достаточно сложную задачу. В связи с этим в последних моделях ацидогастрометров полученные данные обрабатываются с помощью ЭВМ.

5. Характеристика ацидогастрометров

Наиболее простым и доступным для применения в любом медицинском учреждении, в первую очередь, в амбулаторной практике, является ацидогастрометр АГМ-01.



Предназначен для внутрижелудочной рН-метрии с применением одно-, двух- или трёхэлектродного рН-зонда у одного пациента. Позволяет исследовать базальную и стимулированную кислотность желудочного сока.

Прибор позволяет проводить пристеночную рН-метрию при помощи рН-зонда, введенного в биопсийный канал гастроскопа.

Калибровка аппарата осуществляется вручную. Обслуживает аппарат медсестра. Результаты исследования высвечиваются на экране прибора в рН и заносятся в карту примерно следующего образца:

Наименование учреждения _____

Интрагастральная рН-метрия

Дата исследования _____ Протокол N _____

Ф.И.О. _____ Возраст _____

Клинический диагноз _____

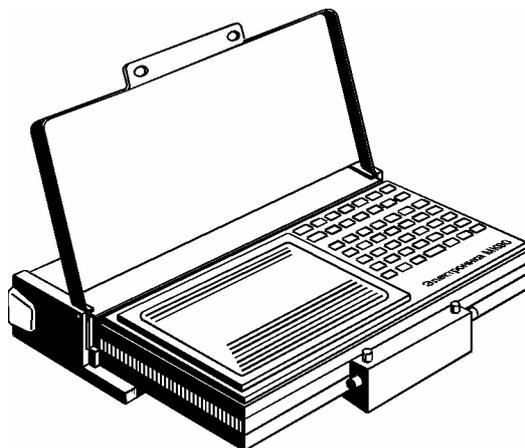
Результаты исследования

Время в мин	Значения рН по датчикам зонда					
	До стимуляции			После стимуляции		
	Антральный отдел	Тело желудка	Субкард. отдел	Антральный отдел	Тело желудка	Субкард. отдел

Заключение:

ГАСПРОТЕСТ МК-90 – портативный автономный рН-метр со встроенной ЭВМ.

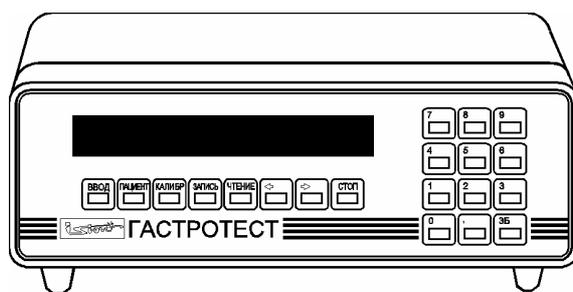
Предназначен для проведения рН-метрии с помощью трёхэлектродного зонда у одного больного. Одновременно с интервалом через 1 мин прибор «считывает» информацию с рН-зонда в трёх зонах желудка (антральный отдел, тело и субкардиальный отдел). Данные обследования запоминаются и отображаются на экране дисплея в цифровом и графическом изображении. Обработка полученных результатов осуществляется вручную. Имеется возможность подключения прибора к компьютеру с обработкой полученных результатов и формированием базы данных.



Аппарат предназначен для исследования КФЖ в поликлиниках, кабинетах функциональной диагностики. Возможность работы прибора в автономном режиме позволяет использовать его для исследования КФЖ у больных, находящихся в нетранспортабельном состоянии.

Диапазон измеряемых значений рН	1,1 – 9,2.
Абсолютная погрешность измерений	0,2 рН.
Автономность при работе от батарей, не менее	4 час.

ГАСПРОТЕСТ – микропроцессорный прибор, предназначен для проведения рН-метрии с помощью трёхэлектродных зондов. Отведения осуществляются с каждого электрода рН-зонда с интервалом через 60 с. Одновременно обследуется до 5 пациентов.

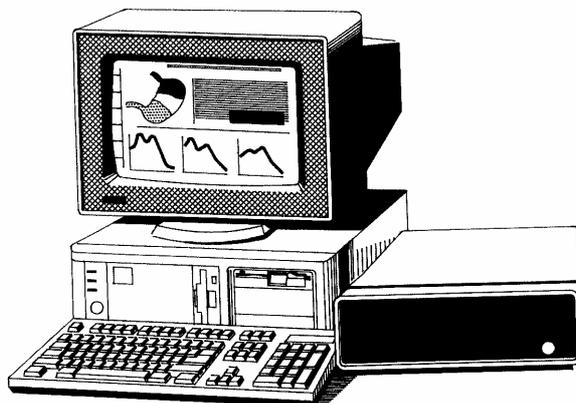


Данные исследования отображаются на газоразрядном индикаторе и автоматически вносятся в память. После исследования данные рН-метрии «извлекаются» из памяти аппарата, вносятся в карту рН-метрии (см. выше). Обработка результатов исследования проводится вручную.

Аппарат прост в работе, обслуживается медицинской сестрой. Предназначен для работы в кабинетах функциональной диагностики поликлиник, гастроэнтерологических стационарах.

ГАСТРОСКАН-5 – компьютерная система для проведения рН-метрии с помощью трёх- или пятиэлектродных рН-зондов. Программное обеспечение значительно упрощает работу с аппаратом, многие операции выполняются в автоматическом режиме. Меню программного обеспечения достаточно хорошо проработано и легко для обучения. «Считывание» информации с рН-зондов проводится с интервалом через 60 с (с концевых датчиков – через 20 с), т.е. динамический контроль за КФЖ осуществляется практически непрерывно. Результаты исследования отображаются на экране монитора в виде графиков одновременно по трем отделам желудка, а при необходимости ещё и по пищеводу и двенадцатиперстной кишке.

Обработка результатов исследования проводится автоматически с выдачей заключения о состоянии КФЖ, а также рекомендациями по лечению. Данные рН-метрии распечатываются для каждого больного на принтере в виде графиков. Полученные результаты исследования архивируются и хранятся в памяти ЭВМ. Исследование проводится как в базальных, так и стимулированных условиях в автоматическом или свободном режиме.



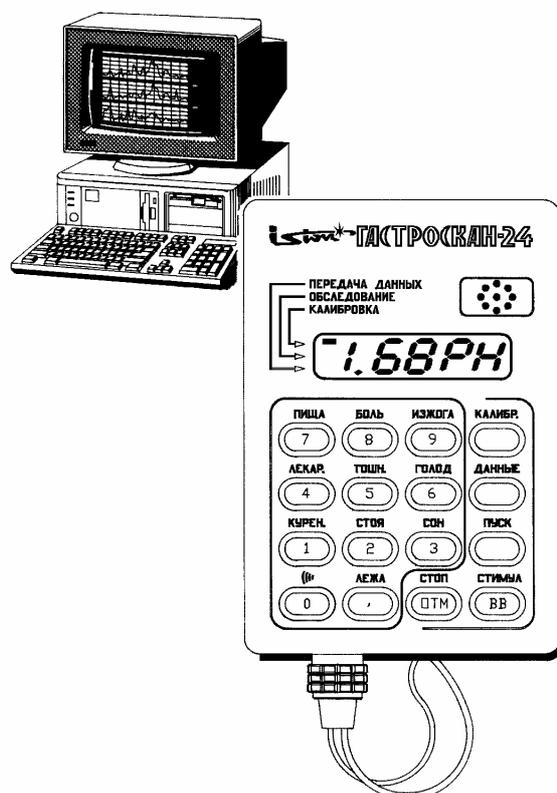
Высокая чувствительность рН-зондов и автоматическая обработка полученных результатов исследования позволяет не только судить о состоянии КФЖ, но и по изменениям рН фиксировать рефлюксные процессы, играющие важную роль в процессах ульцерогенеза и требующие своей коррекции. В частности, с помощью пятиэлектродного рН-зонда можно одновременно изучить состояние кислотообразования в трёх точках желудка, а также четко зафиксировать наличие или отсутствие дуодено-гастрального или гастроэзофагального рефлюксов.

Прибор можно широко использовать в научных целях, в частности, для изучения влияния на КФЖ антисекреторных препаратов с коротким периодом действия

Данная компьютерная система может быть применена в кабинетах функциональной диагностики крупных поликлиник и стационаров, гастроэнтерологических отделениях больниц, санаториях гастроэнтерологического профиля, научно-исследовательских учреждений, занимающихся изучением роли КФЖ в развитии патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, и в настоящее время является одной из совершенных автоматических систем для исследования КФЖ.

Упрощенный вариант системы «Гастроскан» позволяет работать только в автоматическом режиме и с рН-зондами, имеющими не более трёх измерительных электродов.

ГАСТРОСКАН-24 – компьютерная система, имеющая в своем составе носимый автономный ацидогастромонитор.



Предназначена для проведения суточного мониторинга рН пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью трансназального одно-, двух- или трёхэлектродного рН-зонда. Данные кислотности фиксируются в виде рН-граммы, при этом имеется возможность оценить ее динамику в зависимости от субъективных ощущений: появления болей, изжоги, тошноты, а также от приема пищи и ее характера, курения. С помощью этой системы имеется возможность объективно оценить состояние желудочной секреции в зависимости от времени суток, в том числе и ночную секрецию, что имеет чрезвычайно большое значение для больных язвенной болезнью.

Суточное мониторирование кислотности желудочного сока с помощью этой системы впервые позволило отойти от стандартных схем лечения больных язвенной болезнью, дало возможность подбирать антисекреторную терапию в зависимости от индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, блокирующим продукцию HCL, изменения секреторной функции желудка от времени суток и т.д.

Возможность контролировать изменение рН желудочной среды под влиянием антацидов и длительность этого эффекта позволила оценить эффективность антацидных препаратов и определить роль этих препаратов в противоязвенной терапии, в том числе и с учетом моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, разработка современных отечественных ацидогастрометров позволила значительно усовершенствовать методику внутрижелудочной рН-метрии, что даёт возможность получить новые данные о состоянии кислотообразующей функции желудка, подобрать более адекватную и наиболее оптимальную противоязвенную терапию, что имеет не только важное научное, но и практическое значение.

Внедрение в широкую практику разработанных и прошедших клинические испытания отечественных ацидогастрометров внесет существенный вклад в проблему терапии язвенной болезни.

6. Терапия язвенной болезни антисекреторными препаратами

Современная фармакотерапия язвенной болезни включает в себя огромное количество противоязвенных препаратов. В данном сообщении мы коснемся лишь характеристики препаратов, подавляющих КФЖ или связывающих уже выделенную HCL в просвет желудка, являющихся одним из важных разделов в комплексной противоязвенной терапии.

В настоящее время в эту большую группу принято включать препараты, подавляющие «агрессивное» влияние желудочного сока на слизистую оболочку. Основные механизмы действия этих препаратов следующие:

- 1 нейтрализация соляной кислоты (антациды) или связывание пепсина (антипептические средства) в полости желудка;
- 2 блокада стимулирующих воздействий на уровне рецепторов – холинергических, H_2 -гистаминовых, гастриновых;
- 3 блокада внутриклеточных ферментов, участвующих в продукции (карбоангидраза) или выделении (H^+ , K^+ , АТФ-аза) HCL .

6.1 Характеристика основных антацидных препаратов

Основным механизмом действия антацидов является связывание соляной кислоты желудочного сока, что способствует раскрытию привратника, улучшению эвакуации из желудка, расслаблению сокращенной луковицы двенадцатиперстной кишки. Благодаря применению антацидов достаточно быстро исчезают боли и диспептические расстройства.

Нейтрализация антацидами соляной кислоты приводит к повышению рН желудочного сока. При повышении рН до 3,5 на 99% связываются свободные ионы водорода, что приводит к прекращению их обратной диффузии в слизистую оболочку и уменьшению повреждающего действия. Одновременно при повышении рН желудочного сока уменьшается или прекращается переваривающая способность пепсина.

Всасывающиеся антациды (натрия гидрокарбонат, смесь Бурже и другие), оказывают быстрый, но непродолжительный эффект. В связи с чем их принимают через 1,5-3 часа после еды.

До последнего времени в терапии больных язвенной болезнью достаточно часто применялся гидрокарбонат натрия, под влиянием которого быстро исчезают боли и изжога. Однако возможность развития «кислотного рикошета» и алкалоза при длительном применении гидрокарбоната натрия заставила отказаться от применения этого препарата.

Широкое применение в составе противоязвенной терапии получили невсасывающиеся антациды (алмагель, алмагель А, фосфалюгель и др.), которые оказывают более медленное, но продолжительное действие. Следует отметить, что применение этих препаратов в больших дозах действительно способствует заживлению язвы, причем результаты лечения не уступают циметидину. Однако такой эффект достигается лишь при назначении антацида в очень больших дозах. Например, алмагель назначают до 90 мл в сутки: по 2 столовые ложки через 1 и 3 часа после еды и перед сном. Однако при этом значительно чаще появляются побочные эффекты лечения (запоры, синдром гипофосфатемии).

По способности нейтрализовать кислотность желудочного сока фосфалюгель не уступает алмагелю. Благодаря буферным свойствам этот препарат способствует снижению кислотности до нормы. Фосфалюгель, в отличие от других антацидов, не вызывает «кислотного рикоше-

та», а включение в состав препарата фосфора предупреждает возможность развития гипофосфатемии.

В терапии больных язвенной болезнью широкое применение нашли комбинированные препараты, обладающие адсорбирующим, обволакивающим действием, а также способностью связывать соляную кислоту желудочного сока (викалин, викаир, ротер). Однако эти препараты не получили самостоятельного значения в лечении больных язвенной болезнью и применяются в комплексе с другими противоязвенными средствами или для профилактики рецидивов. Следует отметить, что для получения необходимого эффекта при лечении больных язвенной болезнью эти препараты необходимо назначать в максимальных дозах.

Следует учитывать тот факт, что в состав комбинированных препаратов входит основной нитрат висмута, в связи с этим при их применении кал окрашивается в черный цвет. Для предупреждения возможных побочных эффектов, время приема препаратов, содержащих висмут, целесообразно ограничивать до 4 недель.

Идеальный антацид должен обладать следующими свойствами: – быстро реагировать с кислотой, иметь высокую нейтрализующую способность, повышать рН до 4,0 и выше (при таком рН снижается пептическая активность сока), не обладать серьезным побочным действием, существенно не влиять на функции толстой кишки (понос, запор), не вызывать «кислотного рикошета» и не вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами. Однако создать подобный препарат пока не удалось.

В последние годы арсенал антацидных средств на отечественном рынке пополнился новыми, более эффективными препаратами, среди которых следует отметить маалокс и мегалак. Более чем 20-летний опыт применения этих препаратов за рубежом показал хорошую их терапевтическую эффективность.

Маалокс (Rhone-Poulens Rorer, Франция) представляет собой сбалансированную комбинацию гидроокиси магния и гидроокиси алюминия, что обеспечивает его высокую нейтрализующую способность. Кислотно-нейтрализующая активность (КНА) 15 мл маалокса составляет 40,5 мэкв, что в 2 раза выше, чем у алмагеля. Назначают препарат по 1 столовой ложке 4-5 раз в день через 1-2 часа после еды. Следует учесть, что маалокс снижает абсорбцию H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов и других препаратов (бета-блокаторов, индометацина, препаратов тетрациклинового ряда и др). Исследованиями было показано, что увеличение дозы маалокса с повышением КНА до 400 ммоль/сутки не приводит к снижению болей, а также не сокращает сроки лечения язв. В связи с этим препарат обычно назначают по 1 столовой ложке 4-5 раз в сутки через 1-2 часа после еды.

Попытка соединить кислотонейтрализующее свойство антацида с обезболивающим позволили создать такой антацид.

Мегалак (Meuselbach, Германия) представляет собой комбинацию окиси алюминия и окиси магния с добавлением анестетика и других ингредиентов, улучшающих вкусовые качества препарата. По своей кислотонейтрализующей активности препарат не уступает маалоксу, что позволяет назначать его в более низких дозах: по 10 мл 4 раза в день через 1-2 часа после еды.

Одним из побочных эффектов алюминий содержащих антацидов являются запоры, что особенно характерно для алмагеля. В мегалаке хорошо сбалансировано соотношение соли алюминия, оказывающей закрепляющий эффект и соли магния, оказывающей послабляющий эффект.

Коэффициенты Al/Mg у алмагеля, маалокса и мегалака соответствуют 2,2, 0,9 и 0,6, что позволило избежать этого эффекта, особенно учитывая тот факт, что больные язвенной болезнью в период обострения заболевания склонны к запорам.

Несомненным преимуществом мегалака является и его выраженный болеутоляющий эффект, что особенно важно у больных язвенной болезнью, протекающей с явлениями ацидоза, когда болевой синдром в период обострения является ведущим и проблема купирования которого выступает на первый план. Входящий в состав мегалака оксетакаин оказывает выраженный болеутоляющий эффект, так как примерно в 500 раз сильнее, чем кокаин и в 2000 раз сильнее, чем лидокаин.

В связи с этим мегалак показан и при других заболеваниях органов пищеварения, где имеется необходимость использовать как антацидные, так и обезболивающие свойства препарата. Это, в первую очередь относится к болевым формам хронического панкреатита, хронического гастрита, гастродуоденита и др.

Хорошие антацидные свойства мегалака в сочетании с обезболивающим эффектом позволяют рекомендовать его для профилактики и лечения стрессовых язв у больных с инфарктом миокарда, тяжелыми черепно-мозговыми травмами т.д.

В связи с вышеизложенным мегалак в настоящее время можно считать препаратом выбора в комплексной терапии язвенной болезни.

Мегалак зарегистрирован Фармкомитетом РФ и разрешен к применению в России. В настоящее время препарат поступил в аптечную сеть.

Для предотвращения возможного накопления в организме алюминия и магния маалокс и мегалак у больных язвенной болезнью в сочетании с почечной недостаточностью следует применять с осторожностью. Полученные результаты позволяют считать маалокс и мегалак в настоя-

щее время наиболее эффективными антацидами в лечении больных язвенной болезнью, которые можно успешно применять как в условиях стационара, так и амбулаторно.

6.2 Характеристика основных ингибиторов желудочной секреции

Широкое применение в терапии больных язвенной болезнью получили лекарственные средства, основным механизмом действия которых является воздействие на уровне различных рецепторов.

Одним из таких препаратов является **гастроцепин** (пирензепин), который подавляет базальную и стимулированную желудочную секрецию, заметно уменьшает общую секреторную активность желудка. По химическому строению гастроцепин сходен с антидепрессантами, однако, в отличие от них не влияет на центральную нервную систему.

Механизм подавляющего действия гастроцепина на желудочную секрецию связан с селективной блокадой мускариновых рецепторов ацетилхолина, находящихся в клетках слизистой оболочки желудка, продуцирующих соляную кислоту и пепсин.

Период полувыведения препарата подвержен индивидуальным колебаниям в достаточно больших пределах (от 6 до 18 часов), что должно учитываться при назначении гастроцепина. В связи с этим препарат назначают по 25 мг 4 раза в сутки или по 50 мг 2 раза в сутки.

Под влиянием гастроцепина (20 мг) секреция соляной кислоты, стимулированной пентагастрином, снижается на 56%. Энтеральное всасывание и биодоступность препарата невелики. Внутримышечное введение гастроцепина в дозе 10 мг превосходит по максимальной концентрации в крови дозу препарата в 50 мг, введенного через рот. Поэтому, у больных с обострением язвенной болезни и выраженным болевым синдромом, целесообразно комбинировать в начале лечения парентеральный и энтеральный пути введения гастроцепина с целью наиболее полного связывания с холинореактивными структурами желудка и симпатических ганглиев.

При использовании средне-терапевтических доз препарата (100 мг в сутки) частота заживления язв двенадцатиперстной кишки за 3-4 недели колеблется от 72% до 85%.

Эффективность гастроцепина при применении у больных с локализацией язвы в желудке значительно ниже и составляет в среднем 53-71%.

Исследованиями последних лет было показано, что одной из причин недостаточной терапевтической эффективности гастроцепина является выработка специфических антител, снижающих концентрацию пре-

парата в крови. Высокие титры лекарственных антител могут выявляться уже на 2-3 неделе лечения.

Данный факт необходимо учитывать при назначении повторных курсов лечения, а также при длительном его применении.

Среди антисекреторных препаратов ведущее место в терапии больных язвенной болезнью занимают **H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов**. Наиболее широкое распространение получил **циметидин**. Препарат практически полностью всасывается в пищеварительном тракте. Соединяясь с гистаминовыми H₂-рецепторами в париетальных клетках желудка, препарат блокирует действие гистамина, уменьшает секрецию желудочного сока, тормозит базальную и ночную секрецию, а также секрецию, стимулированную приемом пищи.

Подавление базальной секреции соляной кислоты достигает 80%, а стимулированной – 50%. Ночная секреция под влиянием приема 0,4 г циметидина подавляется до pH 6,7-7,0. Циметидин имеет короткий период полувыведения, что требует многократного приема препарата в течении суток. Действие циметидина начинается через 15 мин и сохраняется на протяжении 2,5-3 час. По мере накопления опыта рекомендации по дозировке препарата многократно менялись. В настоящее время наиболее приемлемой считается суточная доза 1000 мг циметидина (по 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды и 400 мг перед сном).

На фоне приема циметидина достаточно быстро исчезают боли, заживление язв достигает 81-95% случаев. При тяжелом течении язвенной болезни циметидин целесообразно сочетать с антацидными препаратами.

В настоящее время имеется обширный клинический материал, свидетельствующий о хорошей переносимости препарата. Однако, при длительном применении, а также при использовании препарата в высоких дозах, могут развиваться побочные эффекты: лейкопения, вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопения, повышение уровней аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы, увеличение секреции пролактина, гинекомастия, подавление выработки гонадотропина, антианδροгенное действие, головная боль, головокружение, кожный зуд, кожная сыпь, мышечная боль, нарушения ритма сердца, понос, утомляемость и т.д. Хотя побочные эффекты носят обратимый характер, тем не менее, возможность их развития требует более осторожного применения этого препарата.

Циметидин может угнетать метаболизм различных лекарственных средств в печени (элениума, сибазона, антипирина, блокаторов бета-рецепторов, теофиллина, кофеина, допамина, противозипилептических и антиаритмических средств, парацетамола, лидокаина и др.) и способствовать в связи с этим развитию кумулятивного эффекта.

К недостаткам циметидина следует отнести и то, что при его отмене развивается «эффект отдачи» – резкое возрастание продукции соляной кислоты в результате снятия блокады с рецепторов H_2 -гистамина. В связи с этим после заживления язвы необходимо постепенное снижение дозы препарата. Однако, в ответ на введение циметидина, особенно при длительном его применении, образуются лекарственные антитела, что снижает терапевтическую эффективность препарата.

Дальнейшие исследования по усовершенствованию препаратов, блокирующих H_2 -рецепторы гистамина, позволили разработать лекарственные средства, обладающие меньшими побочными действиями и более выраженным антисекреторным эффектом. К H_2 -блокаторам гистаминовых рецепторов нового поколения относится **ранитидин** (ранисан, зантак и др.).

По степени угнетения секреции соляной кислоты ранитидин в 5-7 раз превосходит циметидин. Прием ранитидина в дозе 300 мг подавляет базальную секрецию соляной кислоты на 95%, а ночную – на 80%. рН при этом повышается до 7,4 и выше. Препарат более длительно, по сравнению с циметидином, подавляет секрецию соляной кислоты. Под влиянием 100 мг ранитидина через 4 часа секреция соляной кислоты снижается на 66%, через 8 часов на 33% и через 12 часов на 20%. Это позволило назначать ранитидин 2 раза в день. Оптимальной считается доза препарата 300 мг в сутки. Более высокие дозы ранитидина существенно не улучшают терапевтического эффекта.

Побочные эффекты ранитидина по сравнению с циметидином более редки и незначительны. Ранитидин не влияет на метаболизм лекарственных средств в печени, поэтому может быть препаратом выбора у больных язвенной болезнью при непереносимости циметидина. При переводе больных на лечение ранитидином обычно исчезают побочные явления, возникшие после приема циметидина.

В результате химической модификации молекулы ранитидина синтезирован новый H_2 -блокатор гистаминовых рецепторов с пролонгированным действием – фамотидин. В сопоставимых дозах фамотидин обладает несомненными преимуществами по сравнению с циметидином и ранитидином. Активность фамотидина в 20-60 раз выше циметидина и в 3-20 раз выше ранитидина. Исследования, проведенные с помощью суточного мониторинга желудочной секреции, показали, что после приема фамотидина в дозе 20 мг 2 раза или 40 мг на ночь уровень секреции соляной кислоты снижается на 49% и 51% соответственно.

Антисекреторное действие фамотидина более длительное по сравнению с циметидином и ранитидином. При пероральном приеме 20 мг препарата максимальные концентрации фамотидина в сыворотке крови отмечаются через 2-4 часа и удерживаются в течение 7-10 часов в концентрациях, вызывающих 50% подавление секреции соляной кислоты.

Через 24 часа после приема фамотидина 72% его выводится из организма в неизмененном виде через почки. В связи с этим у больных с нарушенной функцией почек дозу препарата необходимо уменьшить вдвое.

Терапевтические дозы фамотидина не оказывают влияния на метаболизм других лекарственных препаратов в печени. Согласно результатам исследований фамотидина на токсичность, он обладает чрезвычайно широким диапазоном терапевтического действия. Уровни летальных доз (ЛД-50) при пероральном приеме препарата примерно в 1000 раз превышают терапевтические дозы. Даже при длительном приеме очень высоких доз препарата отмечаются лишь незначительные побочные эффекты.

В связи с выраженным пролонгированным действием препарата его назначают один раз в сутки в дозе 40 мг на ночь. Результаты клинических исследований показали, что уже на второй день лечения отмечается уменьшение числа пациентов с болями, в том числе у 85% исчезают ночные боли.

Сравнение результатов лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки ранитидином и фамотидином не показало различий в их терапевтической эффективности.

Препарат практически не обладает побочными эффектами. В редких случаях отмечаются диарея, головная боль и усталость, иногда запоры, сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, снижение аппетита, кожные высыпания.

В связи с тем, что основным механизмом действия фамотидина является блокада H_2 -рецепторов гистамина, теоретически нельзя исключить и другие побочные явления, свойственные этой группе лекарственных средств.

Препарат получил достаточно широкое распространение и известен под названиями ульфамид, лецедил и др.

В последние годы в лечении больных язвенной болезнью применяется новый антисекреторный препарат – **омепразол** (Омез, Осид, Омепрол).

Препарат относится к группе бензимидазола, угнетает продукцию соляной кислоты в желудке за счет блокады фермента H^+ , K^+ , аденозинтрифосфатазы, определяющего выделение кислоты через секреторную мембрану.

Ингибируя «протонный насос» париетальных клеток на уровне секреторных канальцев, омепразол приводит к резкому подавлению кислотообразования в этих клетках, вплоть до его полного прекращения и возникновения ахлоргидрии. Препарат угнетает базальную и стимули-

рованную желудочную секрецию на 90-100% и является в настоящее время одним из наиболее мощных ингибиторов желудочной секреции.

Однократный прием 30 мг омепразола повышает pH желудочного содержимого с 1,4 до 5,3 – уровня, при котором пепсин практически не активен. Препарат обладает пролонгированным действием, кислотоподавляющий эффект после однократного приема сохраняется более суток. Назначают омепразол по 20-40 мг в сутки (1-2 таблетки по 20 мг) до рубцевания язвенного дефекта. Препарат более эффективен у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, особенно с повышенной кислотообразующей функцией желудка.

Из побочных эффектов препарата иногда отмечают тошноту, головокружение, онемение пальцев, диарею, может развиваться и синдром отмены.

Вместе с тем, следует отметить, что подавление кислотообразующей функции желудка с помощью антисекреторных препаратов не всегда приводит у больных язвенной болезнью к желаемым результатам. С одной стороны, это может быть обусловлено тем обстоятельством, что повышенное кислотообразование в желудке не всегда является единственным, агрессивным фактором, приводящим к развитию язвенных дефектов. С другой стороны, хорошие «защитные» свойства слизистой оболочки являются достаточно прочным барьером для ульцерогенного влияния различных факторов агрессии.