

# КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ФАМОТИДИНА И АНТАЦИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ

*Н.Б. Губергриц, К.Н. Слесарева*

Донецкий государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий панкреатит, поджелудочная железа, панкреатическая секреция, лечение, «Гастромакс».

Заболевания органов пищеварения — являются самыми частыми заболеваниями человека. Установлено, что в Украине темп прироста распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта с 1997 по 2004 г. составил 36,2%. Только за 2003—2004 г. в нашей стране произошло почти двукратное увеличение прироста заболеваемости патологией органов пищеварения. В настоящее время распространенность этих заболеваний в Украине достигает 16 463,9 на 100 тыс. взрослых, а в некоторых областях она превышает 7000 на 100 тыс. взрослых [66, 67].

Среди заболеваний органов пищеварения патология поджелудочной железы (ПЖ) занимает особое место в связи с ростом частоты злоупотребления алкоголем, приемом в пищу продуктов, выращенных в экологически неблагоприятных условиях. В результате за последние 7 лет хронические заболевания ПЖ имеют наибольший темп прироста в Украине: их распространенность с 1997 по 2004 г. увеличилась на 118,6%, а за 2005 г. — еще на 10,8%. Заболеваемость этой патологии также приобрела стойкую тенденцию к росту, и с 1997 по 2004 г. темп прироста заболеваемости составил 91,5%, то есть увеличился в Украине почти в 2 раза, достигнув 191,3 на 100 тыс. населения [66, 67].

Учитывая, что патология ПЖ является одной из самых частых причин инвалидизации пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями [31], а также тот факт, что ею страдают в основном люди трудоспособного возраста [81], следует считать заболевания ПЖ не только медицинской, но и медико-социальной проблемой.

Одно из самых частых заболеваний ПЖ — хронический рецидивирующий панкреатит (ХРП). Пациенты с этим заболеванием составляют около четверти больных, которые обращаются в гастроэнтерологические кабинеты поликлиник Украины, а в специализированных стационарах они занимают более 10% коек [67].

При ХРП в трети случаев уже при первом обращении к врачу диагностируют осложнения заболевания: выраженную функциональную недостаточность ПЖ, эрозивно-язвенные поражения органов пищеварения, сдавление желчного протока и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) с развитием механической желтухи, кишечной непроходимости, бактериальные осложнения, рак ПЖ и др. В результате этого летальность при первой госпитализации превышает 5% [96].

ХРП значительно снижает качество жизни больных [13, 18].

Несмотря на важность проблемы ХРП, его диагностика очень сложна, заболевание в ранней стадии диагностируют редко, а при развитии отчетливых клинических проявлений ХРП, как правило, уже плохо поддается лечению [15, 54]. Терапия ХРП далеко не всегда дает удовлетворительные результаты. Особенно это касается проблемы купирования панкреатической боли [9, 14, 17]. В этом отношении одним из принципов и патогенетического, и симптоматического лечения ХРП является создание функционального «покоя» ПЖ [13, 81]. С этой целью применяют различные антисекреторные препараты, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [1]. Одним из препаратов выбора является фамотидин, преимущества которого изложены ниже. К недостаткам его относится то, что наступает эффект не в течение нескольких минут, а часа [1, 5, 8]. Этот недостаток устранен комбинацией фамотидина с растворимыми антацидами, реализованный в препарате «Гастромакс» [12]. Однако эффективность его при ХРП и для купирования панкреатической боли не изучали.

Один из основных принципов купирования обострений ХРП — создание функционального покоя ПЖ, которое может быть реализовано посредством прямого воздействия на ацинарные клетки и угнетения желудочной секреции.

При обострении ХРП происходит аутолиз паренхимы ПЖ, в результате чего из поврежденных ацинусов в кровь поступает большое количество панкреатических ферментов — формируется гиперферментемия, обуславливающая развитие гиперферментурии, интоксикацию, жировой некроз. Следовательно, нужно уменьшить продукцию ферментов ПЖ — создать функциональный покой ПЖ, замедляя тем самым процессы деструкции паренхимы органа.

Одним из механизмов снижения секреторной деятельности ПЖ является угнетение кислотообразования в желудке. Как известно, хлористоводородная кислота высвобождает секретин и холецистокинин-панкреозимин — основные гормоны, стимулирующие внешнесекреторную деятельность ПЖ [63, 79, 89]. Таким образом, угнетение кислотопродуцирующей функции желудка приводит к уменьшению экзокринной функции органа за счет уменьшения объ-

ема секреції і рівня гідрокарбонатів. Відомо, що секретин наряду з холецистокиніном провокує феномен «уклонення» ферментів в кров. Блокада секретина зменшує не тільки секрецію панкреатичного соку, але і інкрецію ферментів в кров.

Більшу роль в гуморальній регуляції пищеварительних функцій грають гастроінтестинальні гормони. Вони продуцуються ендокринними клітками слизової оболонки шлунка, ДПК, ПЖ і представляють собою пептиди і аміни. Гастроінтестинальні гормони надають регуляторне впливання на клітки-мішені різними способами: ендокринним (доставляються до органів-мішеням загальним і регіональним кровоотоком) і паракринним (дифундують через інтерстиціальну тканину до поруч або близько розташованої клітці) [21, 22].

Деякі з цих речовин продуцуються нервовими клітками і грають роль нейротрансмітерів. Гастроінтестинальні гормони беруть участь в регуляції секреції, моторики, всасування, трофіки, висвобождения інших регуляторних пептидів, а також надають загальні ефекти: впливають на обмін речовин, діяльність серцево-судинної і ендокринної систем, харчове поведіння [25, 33, 38].

В 1895 г. в лабораторії І.П. Павлова студент Воєнно-медическої академії І.Л. Долинський установив, що кислота, введена в ДПК, викликає значительную секрецію ПЖ. 6 січня 1902 г. англійські фізіологи W.M. Bayliss і E.H. Starling повторили оригінальний досвід І.Л. Долинського і отримали той же результат. Вони показали, що навіть після блокування всіх нервних зв'язків між органами введення кислоти в тонку кишку стимулює секрецію ПЖ. Сделав правильний висновок стосовно можливої природи цього «нервного» механізму, тобто про регуляції діяльності організму за допомогою «хімічної інформації з крові», вони приготували екстракт слизової оболонки тонкої кишки і показали, що при внутривенному введенні він стимулює панкреатичну секрецію, тоді як при введенні екстракта товстої кишки цього ефекту не спостерігається. С. Martin так описував події, що відбулися 16 січня 1902 г. в лабораторії E.H. Starling: «Мені пощастивилося присутувати при їх відкритті. У анестезованої собаки була виділена петля тощої кишки і перерізана з обох кінців, і нерви, що живлять цю петлю, були також перерізані — таким чином виділений ділянку кишки залишився з'єднаним з тілом тільки за допомогою судин брыжейки. Після введення слабого розчину HCl в дуоденум почалася секреція з підшлункової залози і продовжилася декілька хвилин. Після згасання секреції декілька кубічних сантиметрів кислоти були введені в денервовану петлю тощої кишки. До нашого здивування, почалася аналогічна активна секреція. Я згадую, що E.H. Starling сказав: «Це повинен бути хімічний рефлекс». Він швидко відокремив ділянку тощої кишки далі від дуоденуму, розтер її слизову оболонку з піском з слабої HCl, профільтрував і ввів фільтрат в юлярну вену животного. Через декілька миттєвостей ПЖ відповіла значно більшою секрецією, ніж та, яку спостерігали раніше. Це був великий день» [28].

Деякими роками пізніше за пропозицією W. Hardy для позначення хімічних речовин такого типу був використаний термін «гормон». Таким чином народилася ендокринологія, в частині, ендокринологія харчоваріння [11]. W.M. Bayliss і E.H. Starling відкрили нову речовину — секретин, який за своєю хімічною природою пептидом, побудованим з 27 амінокислотних залишків, з яких 14 мають таку ж послідовність, як і в глюкагоні. Виділяється він слизової оболонкою ДПК (S-клітками) під впливом соляної кислоти шлункового соку, що потрапляє в кишку з харчовою кашею — хімусом. Всасуючись в кров, секретин досягає ПЖ, де посилює секрецію води і електролітів, переважно гідрокарбонату, тобто стимулює гідрокінетичну функцію ПЖ. Збільшуючи об'єм виділяемого ПЖ соку, секретин не впливає на утворення залізного ферменту. Цю функцію виконує інша речовина, вироблювана в слизовій оболонці ДПК і тонкої кишки (I-клітки), — панкреозимін.

В 1928 г. А.С. Ivy і E. Oldberg позначили терміном «холецистокинін» екстрагований з слизової оболонки кишечника гормональний фактор, що викликає скорочення жовчного міхурця. Через 15 років А.А. Harper і H.S. Raper повідомили про стимулювання екстрактом з тонкокишкової слизової оболонки секреції панкреатичних ферментів і назвали відповідальний за цей ефект гормон панкреозиміном. Класичні дослідження по очищенню препаратів холецистокиніна і панкреозиміна, проведені в 1964 г. J.E. Jorges і V. Mutt, виявили структурну ідентичність їх: це привело до позначення «холецистокинін-панкреозимін» [10, 37].

В 1905 г. англійський фізіолог J.S. Edkins вперше висловив припущення про виробництво активної субстанції в шлунку, яку він позначив як гастрин. На жаль для J.S. Edkins, багато визнані дослідники привели «обстоятельні» і «безумовно неперевірні» свідчення на користь того, що активна субстанція в його екстрактах була нічим іншим як гістаміном, і о гастрині J.S. Edkins забули.

Більше 25 років науковий світ не повертався до теми гастрину, поки С.А. Комаров, працюючи в лабораторії Б.П. Бабкіна, не привів доказів наявності цього гуморального фактора. С.А. Комаров був переконаний, що йому виділений гастрин і пояснив це так: «Во всіх випадках без виключення пилорический препарат ...викликає об'ємну секрецію шлункового соку, який характеризується високою кислотністю і низькою пептичною активністю; останні не змінювалися навіть при введенні атропіну в великих дозах».

Крім того, крім секретина, гастрину і холецистокиніна-панкреозиміна, були виділені і хімічно охарактеризовані наступні пептиди: речовина P — U.S. von Euler і J.H. Gaddum, панкреозимін, мотилін — M.G. Brown, шлунковий інгібіторний пептид (GIP — gastric inhibitory peptide) — M.G. Brown, вазоактивний кишечний пептид (VIP — vasoactive intestinal peptide) — S.I. Said і V. Mutt. В 1964 г. R. Gregory і співробітники представили амінокислотну послідовність гастрину, а потім з'явилися повідомлення про

последовательности аминокислот в молекулах секретина (V. Mutt, 1970), холецистокинина (V. Mutt, 1971), вещества P (H.T. Chang, 1973), желудочного ингибиторного пептида (M.G. Brown, 1971), мотилина (M.G. Brown, 1973) и вазоактивного кишечного пептида (V. Mutt, 1974). На основании гомологичной последовательности аминокислот гастрин и холецистокинин были отнесены к одному химическому семейству, а секретин, желудочный ингибиторный пептид, вазоактивный кишечный пептид и панкреатический глюкагон — к другому [25].

В настоящее время известно, что стимуляция париетальных клеток желудка опосредуется как центральными вагусными парасимпатическими волокнами, так и гистамином, секретируемым энтерохромаффиноподобными ECL-клетками, расположенными в слизистой оболочке фундального отдела желудка. Основными мишенями гастрина служат его рецепторы на ECL-клетках — так называемые CCK-B рецепторы. После взаимодействия гастрина с CCK-B рецепторами происходит  $Ca^{2+}$ -опосредуемая секреция гистамина. Последняя возрастает также под влиянием нервных импульсов, в частности ацетилхолина, взаимодействующего с  $M_1$ -рецепторами, и норадреналина, связывающегося с  $\beta$ -адренергическими рецепторами, расположенными на поверхности ECL-клеток. Соматостатин высвобождается из D-клеток слизистой оболочкой антрального отдела в ответ на снижение pH в желудке. Данный гормон ингибирует выделение гастрина из G-клеток и гистамина из ECL-клеток. На базолатеральной мембране париетальной клетки имеются два известных класса активирующих рецепторов: гистаминовый  $H_2$ -рецептор и мускариновый  $M_3$ -рецептор. Они отличаются по эффективности в отношении активации кислой секреции. Гистамин связывается с рецепторами, что сопровождается изменением G $\beta$ -белка мембраны и повышением содержания циклического АМФ в клетке — главного из вторичных мессенджеров, вовлеченных в механизм кислой секреции. Этот процесс сопряжен также с повышением уровня цитоплазматического кальция [7, 10, 65].

Внутриклеточное повышение содержания циклического АМФ предшествует фазе секреции HCl. Циклический АМФ и его роль вторичного мессенджера были открыты E.U. Sutherland, а честь открытия G-белков и их функций принадлежит A. Gilman. Оба исследователя в разные годы были удостоены Нобелевской премии. Известно, что конечный этап секреции HCl в париетальной клетке происходит с участием транспортного энзима  $H^+/K^+$ -АТФазы («кислотная помпа», «протонная помпа») [77, 94, 95]. Этот фермент осуществляет гидролиз АТФ, и за счет ее энергии происходит транспорт  $H^+$  в секреторные каналы, а  $K^+$  — в цитоплазму клетки. В состоянии покоя  $H^+/K^+$ -АТФаза локализуется в мембранах цитоплазматических тубуловезикул, в которых нет каналов переноса  $K^+$  и  $Cl^-$ . В функционирующей клетке происходит транслокация  $H^+/K^+$ -АТФазы в микроворсинки секреторных канальцев, в результате чего осуществляется секреция HCl. Перемещение протонной помпы связано с повышением цитоплазматической концентрации  $Ca^{2+}$ , уровня ЦАМФ и ряда других вторичных передатчиков, обусловленным возбуждением

рецепторного аппарата клетки.  $H^+/K^+$ -АТФаза состоит из 2 субъединиц: в состав альфа-субъединицы входит 1030 аминокислот, бета-субъединицы — 300 аминокислот. Период полураспада белков протонной помпы составляет 30—48 ч, полное обновление белков — 72—96 ч. Блокирование помпы полностью исключает секреторный процесс в париетальной клетке.

Одним из достижений последних лет является обоснование принадлежности ХРП к числу кислото-зависимых заболеваний органов пищеварения [8, 40, 75, 78]. Теоретической базой для такого вывода служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова (И.Л. Долинский, Л.Д. Попельский), посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Ими еще в 1894—1896 гг. была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в ДПК, причем кислота является естественным стимулятором деятельности ПЖ. Поступление соляной кислоты и пищи в тонкую кишку вызывает образование секретина и холецистокинина. С современных позиций уже стала канонической точка зрения, согласно которой в определенных условиях возможна трансформация указанных физиологических механизмов в патологические, приводящие к развитию ХРП. При этом ведущая роль в развитии воспалительных и дистрофических изменений ПЖ принадлежит повреждающему действию собственных панкреатических ферментов. В свою очередь, для чрезмерной стимуляции секреции ПЖ наряду с другими факторами кардинальное значение имеет секреция соляной кислоты [7, 72, 74].

Другая причина, требующая подавления секреции соляной кислоты при ХРП, состоит в том, что при внешнесекреторной недостаточности функции ПЖ, сопровождающейся снижением продукции гидрокарбонатов, нередко отмечается ацидификация ДПК, приводящая к инактивации эндогенных ферментов и полиферментных препаратов, принимаемых с заместительной целью [57, 69].

В настоящее время для подавления желудочной секреции при ХРП могут быть использованы различные препараты: «Соматостатин», «Глюкагон», «Даларгин», блокаторы кальциевых каналов, антигастринные средства, блокаторы рецепторов холецистокинина, антимаболиты (5-фторурацил), холинолитики и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы (ИПП) [36, 39, 42, 44, 45, 50, 51, 53, 55, 60, 62, 93].

$H_2$ -блокаторы принадлежат к наиболее широко применяемым антисекреторным препаратам [59, 82]. В 1972 г. британский фармаколог J. Black после синтеза и апробации более 700 соединений сообщил, что буримаид, имеющий в своей структуре имидазольное кольцо с более обширной боковой цепью, нежели у гистамина, блокировал секреторное действие гистамина, чего не делали препараты, взаимодействующие с  $H_1$ -рецепторами. J. Black постулировал существование гомогенной популяции не- $H_1$ -рецепторов, для которых он предложил термин « $H_2$ -рецепторы». Буримаид ингибировал секрецию

соляной кислоты, стимулированную как пентагастроном, так и гистамином, и J. Black пришел к выводу, что блокада  $H_2$ -рецепторов решает давнюю дискуссию о конечном медиаторе секреции соляной кислоты в пользу гистамина. В 1988 г. J. Black была присуждена Нобелевская премия за открытие гистаминовых  $H_2$ -рецепторов.

Первые представители данного класса лекарственных средств имели большое количество побочных эффектов, в частности, токсически влияли на костный мозг [49]. Циметидин — первый препарат, вошедший в широкую клиническую практику, также обладает серьезными побочными действиями (стимулирует секрецию пролактина, что может вызывать гинекомастию; снижает уровень инсулина в плазме крови, что приводит к снижению толерантности к глюкозе) [35, 49]. Циметидин блокирует также периферические рецепторы мужских половых гормонов [22], может вызвать повышение уровня тестостерона в крови, оказывать гепатотоксическое действие (снижение кровотока в печени, повышение уровня трансаминаз), ингибирует систему цитохрома P450, повышает уровень креатинина в крови, поражает центральную нервную систему, вызывает гематологические изменения, кардиотоксические эффекты, оказывает иммуносупрессивное действие [58]. В настоящее время синтезировано пять поколений блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина, отличающихся друг от друга рядом фармакодинамических и клинических параметров вследствие различий в химической структуре молекулы. Сравнение проводится обычно между первыми тремя поколениями: циметидином, ранитидином и фамотидином, поскольку низатидин и роксатидин, хотя и являются более поздними поколениями препаратов, на практике мало чем отличаются от фамотидина и не имеют перед ним существенных преимуществ [5].

Основанием к применению  $H_2$ -блокаторов для лечения ХРП является следующее. Известно, что на мембране ацинарной клетки — основной клетки, вырабатывающей ферменты ПЖ, находится гистаминзависимая аденилатциклаза, связанная с рецепторами гистамина. Такая же аденилатциклаза имеется и у кислотообразующих париетальных клеток желудка. Поэтому  $H_2$ -блокаторы влияют на гистаминовые рецепторы в ПЖ, создавая функциональный покой панкреатиту, угнетают аутолитические процессы в ПЖ и желудке, уменьшая кислотообразование [23]. Снижение кислотности желудочного сока обуславливает менее выраженное закисление ДПК, вследствие чего уменьшается выделение секрета — основного гормона, стимулирующего гидрокинетическую функцию ПЖ. Такой двойной механизм влияния (прямое и косвенное) на панкреатит открывает большие возможности применения  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов III поколения при острых атаках панкреатита.

Однако устранение болевого синдрома при приеме фамотидина вряд ли можно объяснить лишь снижением кислой желудочной секреции с последующим уменьшением давления в протоках ПЖ из-за уменьшения объема секрета. Тем более, что не обнаружено четкой корреляции между уровнем протокового давления и болевым синдромом [14, 17]. Фактором, способным индуцировать боль, может

быть периневральное воспаление в ткани ПЖ с усилением лейкоцитарной инфильтрации. Именно это патогенетическое звено, по-видимому, и служит мишенью для антиоксидантного действия  $H_2$ -блокаторов гистаминовых рецепторов. Активация нейтрофилов в крови и, соответственно, изменение их реакции на индукторы служит одним из проявлений окислительного стресса и возникающего в результате него повреждения тканей [80, 97].

Окислительный стресс — важное патогенетическое звено в развитии и течении как ОП, так и ХРП, независимо от этиологии [83, 90, 91, 100]. Активированные нейтрофилы вырабатывают большое количество различных биологически активных веществ, взаимодействующих с тромбоцитами, эндотелиальными клетками [91]. Кроме того, выявляется истощение запасов одного из важнейших естественных антиоксидантов — аскорбиновой кислоты. Это приводит к соответствующим изменениям гомеостаза, системы тромбообразования, а также сосудистой проницаемости и кровоснабжения органов и тканей. С одной стороны, продуцируемые нейтрофилами активные формы кислорода (АФК) и лейкотриены вызывают агрегацию тромбоцитов, а с другой — ряд продуктов активации тромбоцитов (серотонин, эпинефрин, АДФ, АТФ) усиливает адгезивные свойства нейтрофилов. Присутствие тромбоцитов индуцирует хемотаксис нейтрофилов, а также генерацию ими АФК. Через несколько секунд после стимуляции нейтрофилов уровень продукции кислородных радикалов в них увеличивается более чем в 100 раз. АФК способствуют дальнейшему разрушению панкреоцитов, запуская тем самым порочный круг панкреатита, а также оказывают разнообразные системные эффекты, поражая не только поджелудочную железу, но и другие уязвимые органы [71]. Одними из существенных активаторов продукции активных форм кислорода являются высокие концентрации гистамина, действующего на нейтрофилы опосредованно за счет фермента НАДН-оксидазы [91]. По современным данным,  $H_2$ -блокаторы подавляют генерацию супероксиданиона в нейтрофилах, блокируют реакции, катализируемые миелопероксидазой. По способности блокировать активность гидроксильного радикала  $H_2$ -блокаторы в несколько раз превосходят маннитол [70, 71, 80]. Фамотидин в разной степени подавляет вызванную различными индукторами активацию нейтрофилов. Функция рецепторов, ответственных за хемотаксис нейтрофилов и проницаемость их мембран, при терапевтических концентрациях данного препарата практически не затрагивается, тогда как функция рецепторных структур, ответственных за генерацию АФК, существенно подавляется. Эта избирательность весьма существенна, так как организм не остается беззащитным перед возможной инфекцией [20].

Кроме того, преимуществом  $H_2$ -блокаторов является то, что они обладают свойством подавлять агрегацию тромбоцитов, улучшая таким образом реологические свойства крови [5].

Включение препаратов данной группы в комплексы лечения больных ХРП с внешнесекреторной недостаточностью наряду с проведением деконтаминации ДПК позволяет снизить дозу ферментных препара-

тов и повысить эффективность ферментозаместительной терапии [57]. Это обусловлено тем, что в развитии экзокринной недостаточности ПЖ большую роль играют избыточный бактериальный рост в ДПК и снижение интрадуоденального уровня pH. При устранении закисления просвета ДПК и тонкой кишки ферменты ПЖ (как собственные, так и содержащиеся в ферментных препаратах) сохраняют свою активность (в кислой среде они инактивируются).

H<sub>2</sub>-антагонисты способны оказывать иммуномодулирующее действие, предполагаемыми механизмами которого могут быть: подавление супрессорной активности Т-лимфоцитов, повышение продукции интерлейкина-2, активности натуральных киллерных клеток и выработки иммуноглобулинов.

Существенным преимуществом H<sub>2</sub>-блокаторов также является их соотношение стоимость/эффективность (по сравнению с оригинальными ИПП), что в значительной степени способствует широкому использованию этих препаратов для лечения больных, страдающих тем или иным кислотозависимым заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Необходимо учитывать, что выраженность перечисленных параметров у препаратов этой группы различна. Наиболее удачным из H<sub>2</sub>-блокаторов, максимально отвечающим предъявляемым требованиям, оказался представитель третьего поколения фамотидин. Место препарата в клинике определяют его сравнительные характеристики с ИПП. Фамотидин уступает ИПП по степени угнетения секреции соляной кислоты [57]. Вместе с тем он имеет некоторые особенности, что определяет его преимущества в ряде клинических ситуаций. Так, фамотидин тормозит синтез пепсина, стимулирует кровоток в слизистой оболочке желудка, усиливает слизеобразование и пролиферацию желудочного эпителия за счет усиления синтеза простагландинов. Таким образом, фамотидин не только уменьшает агрессивные свойства желудочного сока, но и способствует улучшению трофики слизистой оболочки, то есть восстанавливает баланс между агрессией и защитой. Поскольку фамотидин не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не влияет на метаболизм в печени других лекарственных препаратов, его можно широко использовать при сочетанной патологии.

Фамотидин можно назначать пациентам с почечной недостаточностью (в более низких дозах — в соответствии со степенью снижения клиренса креатинина). Известно, что данный препарат превосходит по своей активности ранитидин, роксатидин и циметидин. Доза фамотидина, равная 5 мг, эквивалентна 300 мг циметидина. Эффект циметидина, ранитидина и фамотидина наступает примерно в одинаковые сроки после приема, однако продолжительность действия фамотидина в 2 раза больше [92]. Ранитидин в некоторой степени проникает через гематоэнцефалический барьер, а метаболизируется в печени, тогда как фамотидин практически не проникает в головной мозг и почти не подвергается биотрансформации [12, 27].

Кроме того, при отмене фамотидина минимально выражены синдромы отмены и рикошета, в отличие от H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов других поколений и ИПП [43].

Оценке эффективности применения фамотидина при ХРП посвящено существенное количество работ.

I. Ihse и соавторы в 1993 г. разработали алгоритм базисного поэтапного лечения больных с ХРП. Он включает в себя следующие ступени: 1) диета, дробное питание, содержание жиров менее 60 г/сут; 2) панкреатические ферменты + H<sub>2</sub>-блокаторы; 3) ненаркотические анальгетики; 4) «Сандостатин» (октреотид); 5) эндоскопическое дренирование; 6) наркотические анальгетики; 7) блокада солнечного сплетения; 8) хирургическое вмешательство [73]. Позднее за рубежом и в Украине стали обсуждать проблему включения H<sub>2</sub>-блокаторов в схему терапии панкреатита [30, 68, 88, 89]. Их доза, по мнению разных авторов, должна составлять от 40 до 80 мг фамотидина в 1 сут [16, 24, 32, 41, 61].

В исследовании Е.А. Белоусовой и соавторов (2000) у 44 больных показано, что комплексная терапия с фамотидином позволяет добиться результата у 70,4% больных, против 60,0% — без фамотидина. В состав лечебной схемы у этих пациентов включали антибактериальные препараты, анальгетики (в том числе наркотические), ферментные средства и дезинтоксикационные растворы. При этом преимуществами при включении в комплекс фамотидина были: 1) достижение положительной динамики уже в течение 1-й недели болезни; 2) двукратное сокращение использования наркотических анальгетиков [32].

Н.Ф. Дейнеко и соавторы (1999) обследовали 78 больных ХРП, которым в комплексную терапию был включен фамотидин. Всем пациентам проводили клиничко-лабораторные исследования по общепринятым методикам. Исследовали желудочную секрецию, проводили эндоскопию желудка и ДПК, ультразвуковую эхосонаграфию. Активность ферментов ПЖ определяли в сыворотке крови и в панкреатическом секрете. Фамотидин назначали per os по 20 мг 2 раза в 1 сут в течение 3—4 нед 42 больным, а 26 больным с выраженным болевым синдромом его вводили внутривенно 2 раза в 1 сут в течение 7—10 сут. Затем после уменьшения или прекращения болевых ощущений переходили на пероральный прием препарата в указанной дозировке. Кроме базисной терапии фамотидином, больные дополнительно получали спазмолитики, анальгезирующие средства, при необходимости — полиферментные препараты. Положительная динамика под влиянием фамотидина проявлялась в уменьшении болевого синдрома, устранении приступообразной боли, диспептических проявлений, уменьшении общей слабости, нормализации стула. При лечении с использованием фамотидина произошли следующие биохимические изменения: восстановилась амилалитическая функция ПЖ, снизилась активность трипсина в сыворотке крови, у 80% больных нормализовалась внешнесекреторная функция ПЖ; гиперсекреция желудочного сока сохранилась лишь у 4 больных, у 6 больных снизилась максимальная концентрация гидрокарбонатной щелочности. В результате терапии с включением фамотидина выявлена тенденция к нормализации уровня биогенных аминов в крови — гистамина и серотонина, в то же время установлена прямая зависимость между гиперферментемией и повышением уровня гистамина в крови. По отношению к серото-

нину эта зависимость была выражена менее значительно. Данные УЗИ свидетельствовали об уменьшении ПЖ; очаги повышенной интенсивности эхосигналов сменились гомогенной структурой ПЖ. Констатировано улучшение термографической картины: очаги гипертермии в зоне проекции ПЖ к концу лечения не регистрировались.

В.И. Симоненков и соавторы (2000) 36 больным назначали длительные (48—72-часовые) инфузии фамотидина в дозе 40—60 мг/сут и сравнивали показатели с результатами перорального приема препарата. В комплекс лекарственных средств также входили дезинтоксикационные средства, анальгетики и спазмолитики. Было установлено, что на фоне инфузии фамотидина в среднем на 3,3 сут раньше купировался болевой синдром, на 1,3 дня раньше — диарея. Отмечена быстрая положительная динамика ряда лабораторных показателей, в частности щелочной фосфатазы [15, 19].

«Гастромакс» является комбинированным препаратом: кроме фамотидина (10 мг), в его состав входят два антацида — магния гидроксид (165 мг) и кальция карбонат (800 мг).

Так как молекула фамотидина содержит сульфамидное скопление, можно предположить, что это вещество по аналогии с другими сульфамидными и сульфаниламидными препаратами может взаимодействовать с солями тяжелых и щелочноземельных металлов (к ним относится и ряд антацидов), образуя в первом случае комплексные соли, а в другом — соли, так как щелочноземельные элементы образуют очень нестойкие комплексы. В результате этого применение такого препарата вместе с антацидами должно уменьшать его биодоступность. Но для образования соли необходимо, чтобы препарат имел кислые или амфотерные свойства и растворялся в основаниях за счет подвижности атома водорода сульфамидной группы. Возможными центрами комплексообразования теоретически могут быть гуанидиновое скопление и гетероциклический азот тиазола, но в кислой среде желудка они ионизированы и как лиганды средней силы вряд ли смогут образовывать хелатные соединения с ионами магния [12]. Изучение образования комплексов с никелем (более сильный комплексообразователь, чем магний) показало, что для создания комплексных соединений оптимальным является рН не ниже 6,0, поэтому образование таких соединений в условиях сильно кислой среды желудка сомнительное [99]. Кроме того, исследования проводили с использованием неводных растворителей, содержащих хлорную кислоту, а такие условия в организме невозможны. Подтверждением вышесказанного является то, что в случае комплексного применения фамотидина и железа сульфата не снижается уровень гистаминового антагониста в плазме крови. Следовательно, сочетание  $H_2$ -блокатора и неорганических антацидов в одной лекарственной форме является оправданным не только с химической точки зрения, но и с учетом клинических данных: быстрое достижение эффекта и длительного действие, так как магния гидроксид и кальция карбонат быстро повышают рН желудка, а фамотидин обеспечивает длительный (около 10—12 ч) антисекреторный эффект. Таким образом обеспечива-

ется двойное действие «Гастромакса» [12, 46, 47, 52, 56, 76].

Цель исследования: повысить эффективность лечения и качество жизни больных ХРП.

#### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 60 больных ХРП в стадию обострения. Среди обследованных больных были 41 (68,3%) женщина и 19 (31,7%) мужчин в возрасте от 21 до 64 лет. Обследованы также 30 практически здоровых (контрольная группа) людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Выраженность жалоб ХРП оценивали полуколичественно с использованием показателя средней степени тяжести (ССТ).

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность  $\alpha$ -амилазы крови и мочи, Р-изоамилазы крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы —  $D_1$  (базальный),  $D_2$  (через 30 мин после стандартного завтрака),  $D_3$  (через 60 мин после того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина —  $K_1$  (через 30 мин после стандартного завтрака) и  $K_2$  (через 60 мин после того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара [4]. Кроме того, больным проводили копроскопию и изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1 [29, 64, 86, 87, 98].

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ и определения типов панкреатической секреции выполняли зондовое (прямое) исследование этой функции. При этом применяли зуфиллин-кальциевый тест, использовали специальный двухканальный гастродуоденальный зонд, конструкция которого разработана в нашей клинике [13]. Получали базальную и 4 порции стимулированной панкреатической секреции. Оценивали объем дуоденального содержимого, дебит-час  $\alpha$ -амилазы, Р-изоамилазы, липазы, трипсина, гидрокарбонатов. За 3 сут до зондового исследования отменяли ферментные препараты и антисекреторные средства.

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexog-2000 (Нидерланды). Активность  $\alpha$ -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия). Дебит-час гидрокарбонатов и трипсина в дуоденальном содержимом оценивали ручными методами. Показатели гидрокарбонатов определяли методом обратного титрования, а показатели трипсина — методом Гросса [15].

Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [84, 85].

Биохимические исследования крови и мочи, копроскопию, определение показателей фекальной панкреатической эластазы-1 проводили до и после лечения (через 15—20 сут от поступления больного в клинику).

Зондовое исследование внешнесекреторной функции ПЖ проводили однократно — только после лечения, то есть перед выпиской больного из клиники, так как исследование на высоте обострения панкреатита может спровоцировать усиление боли и выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь.

Сонографию ПЖ, печени, желчного пузыря выполняли до и после лечения (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вирсунгова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателей L, однородности (N), гистографического коэффициента  $K_{gst}$  [3, 34].

До и после лечения оценивали психосоматический статус с использованием опросника САН, изучали показатели качества жизни (опросник SF-36) [48].

В зависимости от варианта лечения больных разделили на две группы по 30 пациентов в каждой. Больные группы сравнения получали только базисную терапию. В комплекс лечения входили: антибактериальные средства (цефалоспорины II—III поколения по 5—7 сут или метронидазол per os или внутривенно по 5—7 сут); ИПП омепразол по 20 мг 2 раза в 1 сут;  $H_2$ -блокатор гистаминовых рецепторов фамотидин по 10 мг 2 раза в 1 сут 15—20 сут; ферментные препараты («Креон 10 000» или «Креон 25 000» в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ); спазмолитики («Но-шпа» per os или внутримышечно, или папаверин внутримышечно, или «Гастроцепин» per os или внутримышечно); инфузионная терапия («Реосорбилакт» и др.). При необходимости (при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) вместо спазмолитиков назначали гастрокинетики (метоклопрамид per os или внутримышечно, или домперидон per os). Кроме того, при интенсивной боли назначали анальгетики (баралгин, спазган внутримышечно и др.) или неселективные M-холинолитики (атропина сульфат или метацин подкожно). Все препараты назначали в общепринятых дозах. Ингибиторы протеаз не применяли. Учитывая то, что у всех больных был хронический алкогольный гепатит, в комплекс включали «Карсил» по 2 таблетки 3 раза в 1 сут.

Больные основной группы, как было сказано выше, в дополнение к базисным средствам (из которых исключали фамотидин), получали «Гастромакс» по 1 таблетке 2 раза в 1 сут (одна таблетка «Гастромакса» содержит 10 мг фамотицина, 800 мг кальция карбоната, 165 мг магния гидроксида).

Мы наблюдали за больными в течение месяца после выписки из клиники, то есть после купирования обострения ХРП.

### Результаты

Под влиянием лечения у 1 (3,3%) больного из группы сравнения боль исчезла, у 17 (56,7%) уменьшилась, осталась прежней у 9 (30,0%) больных, усилилась у 3 (10,0%). У последних больных усиление болевого синдрома, вероятно, объясняется тем, что они в конце стационарного лечения, почувствовав себя лучше, нарушили диету и даже принимали алкоголь. Учитывая такую естественную провокацию

болевого синдрома, мы высчитали показатель устойчивости эффекта лечения. Несмотря на диетические нарушения и прием алкоголя (а это сделали не только 2 больных), ухудшения не отмечено у 27 (90,0%) больных. Эту частоту мы и считали показателем устойчивости результатов терапии. У больных из группы сравнения ССТ боль снизилась до 1,61.

У больных основной группы выявлены преимущества в отношении купирования болевого синдрома. Так, боль исчезла у 5 (16,7%) больных, уменьшилась у 21 (70,0%), осталась прежней у 3 (10,0%), усилилась у 1 (3,3%) больного. ССТ болевого синдрома к моменту выписки из клиники у больных основной группы составляла 1,29. Эффект лечения сохранился у 29 (96,7%) больных. То есть, включение в комплекс терапии «Гастромакса» способствовало как более выраженному уменьшению интенсивности боли, так и большей устойчивости эффекта лечения.

Важным преимуществом основного варианта лечения было то, что уменьшение болевого синдрома достигалось быстрее, чем у пациентов из группы сравнения. Так, 23 (76,7%) больные из основной группы указывали, что боль уменьшилась уже к концу первых — началу вторых суток лечения. В группе сравнения такой результат был достигнут только у 11 (36,7%) пациентов.

Преимущества основного варианта лечения отражались и на динамике диспептических явлений. Они исчезли у 3 (10,0%) больных из группы сравнения и у 7 (23,3%) из основной; уменьшились у 15 (50,0%) больных из группы сравнения и у 20 (66,7%) из основной; остались прежними у 9 (30,0%) больных из группы сравнения и у 2 (6,7%) из основной; усилились соответственно у 3 (10,0%) и у 1 (3,3%). Итак, ССТ диспептический явлений после лечения у больных из основной группы составила 1,18, а в группе сравнения — 1,37.

Преимущества основного варианта лечения в отношении динамики клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ мы не выявили, так как и до лечения они наблюдались только у 14 (23,3%) больных, а уменьшение этих проявлений зависело в основном от подбора дозы креона. Перед выпиской из клиники ССТ клинических проявлений панкреатической недостаточности составила в основной группе 0,72, а в группе сравнения — 0,69.

Что касается клинических проявлений эндокринной недостаточности ПЖ, то их динамика также зависела от эффекта сахароснижающих средств. ССТ клинических проявлений этой недостаточности перед выпиской из клиники составила в основной группе 0,12, а в группе сравнения — 0,14.

Симптомы, связанные с интоксикацией, более отчетливо под влиянием лечения уменьшились у больных основной группы — их ССТ перед выпиской из клиники составила 0,52, а у больных группы сравнения — 0,76, то есть в 1,46 раза меньше.

Данные о влиянии двух вариантов лечения на феномен «уклонения» ферментов в кровь и состоянии внешнесекреторной функции ПЖ у больных с ХРП представлены в табл. 1.

Активность  $\alpha$ -амилазы крови и мочи под влиянием обоих вариантов лечения существенно не изменялась, а лишь приобретала недостоверную тенденцию

к уменьшению показателей. Вероятно, это связано не с недостаточным эффектом лечения, а с тем, что данные изучения  $\alpha$ -амилазы в крови и моче и до лечения не имели существенных отличий от контроля (см. табл. 1).

Динамика показателей Р-изоамилазы крови и мочи оказалась более позитивной у больных основной группы. Так, у этих пациентов под влиянием терапии достоверно снижалась активность этого фермента и в крови, и в моче, тогда как у больных группы сравнения существенное уменьшение активности Р-изоамилазы достигалось только в крови (см. табл. 1). В результате после лечения разница между показателями Р-изоамилазы крови у больных обеих групп была недостоверной, а между показателями Р-изоамилазы мочи — достоверной.

Уровень липазы в крови, учитывая его несущественные отличия от нормы до лечения, к моменту выписки из клиники у больных обеих групп по-прежнему недостоверно отличался от показателей здоровых. Но все же по сравнению с показателями до лечения намечалась тенденция к уменьшению содержания липазы в крови (см. табл. 1).

У пациентов обеих групп удалось достичь существенного снижения базального дебита уроамилазы ( $D_1$ ), однако уровни  $D_2$  и  $D_3$  достоверно уменьшались только под влиянием основного варианта терапии. Однако следует отметить, что у больных обеих групп сохранялись неправильные соотношения  $D_3 > D_2$ , что косвенно указывает на сохранение затруднения оттока панкреатического секрета. В соответствии с динамикой дебитов уроамилазы у больных основной группы достоверно снижались уровни и  $K_1$ , и  $K_2$ . У

больных группы сравнения оба коэффициента индукции эндогенного панкреозимина оставались выше нормы, хотя и несколько снизились (несущественно) по сравнению с исходными данными (см. табл. 1). У больных обеих групп сохранялись неправильные соотношения  $K_2 > K_1$ , что соответствует неправильным соотношениям дебитов уроамилазы после лечения.

Более отчетливый позитивный эффект основного варианта лечения отражался и на динамике результатов прямого (зондового) исследования внешне-секреторной функции ПЖ, которое мы проводили только после лечения. То есть мы оценивали влияние лечения по его результатам (табл. 2). Показатели базальной панкреатической секреции не отличались у больных обеих групп, но при сравнении результатов зондового исследования стимулированной панкреатической секреции мы получили некоторые различия. Так, у больных основной группы после лечения дебит-час липазы не имел существенных отличий от показателей контрольной группы, хотя и находился на нижней границе нормы. Дебит-час липазы у больных группы сравнения был достоверно снижен, в результате чего разница уровня дебит-часа липазы после лечения у больных обеих групп оказалась достоверной (см. табл. 2). Объем дуоденального содержимого, который мы получали после введения стимуляторов панкреатической секреции, оставался существенно сниженным у больных обеих групп, а разница между показателями этих групп была недостоверной (см. табл. 2). Что касается дебитов гидрокарбонатов, Р-изоамилазы и трипсина, то они после лечения были достоверно выше у больных основной группы, а дебит-час  $\alpha$ -амилазы не имел существен-

**Таблица 1. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ**

Показатель	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)		Здоровые (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
$\alpha$ -Амилаза крови, мккат/л	1,68 ± 0,46	1,39 ± 0,42	1,67 ± 0,48	1,43 ± 0,46	1,16 ± 0,45	
$\alpha$ -Амилаза мочи, мккат/л	5,88 ± 0,67	5,47 ± 0,65	5,84 ± 0,65	5,58 ± 0,63	5,08 ± 0,68	
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,53 ± 0,13	0,83 ± 0,09*	1,52 ± 0,12	0,94 ± 0,11*	0,71 ± 0,12	
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,77 ± 0,41	3,59 ± 0,36*/**	5,78 ± 0,43	5,16 ± 0,34	3,09 ± 0,42	
Дебиты уроамилазы, мккат/л:	$D_1$	41,86 ± 1,71	30,64 ± 1,73*	41,84 ± 1,72	34,55 ± 1,69*	24,63 ± 1,98
	$D_2$	77,84 ± 3,85	44,73 ± 3,76*/**	77,82 ± 3,86	61,49 ± 3,97	33,82 ± 4,96
	$D_3$	84,54 ± 4,65	46,27 ± 4,52*/**	84,52 ± 4,69	65,99 ± 4,55	31,99 ± 5,32
Коэффициенты индукции панкреозимина:	$K_1$	1,86 ± 0,05	1,46 ± 0,04*/**	1,86 ± 0,06	1,78 ± 0,05	1,36 ± 0,09
	$K_2$	2,02 ± 0,08	1,51 ± 0,06*/**	2,02 ± 0,07	0,91 ± 0,06	1,31 ± 0,07
Липаза крови, Ед/л	42,0 ± 5,0	36,0 ± 7,0	41,0 ± 6,0	38,0 ± 8,0	24,0 ± 8,0	
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг/г	168,9 ± 11,7	187,3 ± 11,6	168,7 ± 12,3	179,6 ± 11,8	206,7 ± 12,4	

Примечание. \* Различие между показателями до и после лечения достоверно;

\*\* различие между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверно.

**Таблиця 2. Результати прямого (зондового) дослідження зовнішньосекреторної функції ПЖ в залежності від варіанта терапії ХРП**

Показатель	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)	Здоровые (n = 30)
<b>Базальная секреция</b>			
Объем, мл/15 мин	16,2 ± 1,9	16,4 ± 1,6	18,4 ± 1,3
Дебит липазы, Ед/л/15 мин	10262 ± 1294	10281 ± 1316	11780 ± 1420
Дебит трипсина, Ед/15 мин	6064 ± 329	6078 ± 324	6430 ± 310
Дебит α-амилазы, мккат/л/15 мин	736 ± 35	738 ± 34	776 ± 38
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/15 мин	742 ± 37	740 ± 39	777 ± 37
Дебит гидрокарбонатов, мг-экв/15 мин	0,47 ± 0,06	0,49 ± 0,03	0,57 ± 0,07
<b>Стимулированная секреция</b>			
Объем, мл/ч	83,3 ± 13,1*	84,1 ± 12,7*	158,6 ± 18,4
Дебит липазы, Ед/л/ч	116205 ± 4338	62451 ± 4316**/**	120800 ± 4640
Дебит трипсина, Ед/ч	105246 ± 1592	98160 ± 1614**/**	118452 ± 1641
Дебит α-амилазы, мккат/л/ч	9804 ± 832	9726 ± 849	10603 ± 855
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/ч	8936 ± 762	4568 ± 776**/**	10251 ± 957
Дебит гидрокарбонатов, мг-екв/ч	7,9 ± 0,3	6,3 ± 0,4**/**	8,0 ± 0,9

*Примечание.* \* Различие между показателями больных и здоровых достоверно;  
\*\* различие показателей двух групп больных достоверно.

ных различий ни между показателями обеих групп больных, ни по сравнению с контролем (см. табл. 2).

Далее мы проанализировали частоту встречаемости различных типов панкреатической секреции в зависимости от варианта лечения. Оказалось, что частота встречаемости нижнего обтурационного типа секреции ПЖ была сходной у больных обеих групп. Так, после лечения в основной группе нижний обтурационный тип панкреатической секреции выявлялся с частотой 43,3%, а в группе сравнения — 40,0%. Гиперсекреторный вариант панкреатической секреции выявлялся только в основной группе — 6,6% (2 пациента). Различалась частота встречаемости верхнего обтурационного и гипосекреторного типов секреции ПЖ в зависимости от варианта терапии. Так, после лечения верхний обтурационный тип панкреатической секреции был определен у 7 (23,3%) больных основной группы и у 11 (36,7%) группы сравнения. В то же время гипосекреторный тип панкреатической секреции наблюдался у 5 (16,7%) больных основной группы и у 7 (23,3%) группы сравнения. Таким образом, оба варианта терапии в равной мере малоэффективны при нижнем обтурационном типе панкреатической секреции. Этому соответствуют и существенное снижение объема дуоденального содержимого у больных обеих групп, а также сохранение неправильных соотношений  $D_3 > D_2$  и  $K_2 > K_1$  после обоих вариантов терапии. Тот факт, что гиперсекреторный тип панкреатической секреции перед выпиской из клиники встречался только в основной группе, свидетельствует о том, что после лечения с включением «Гастромакса» возникает возможность даже гиперсекреции ПЖ. Все же следует отметить, что гиперсекреторный тип панкреатичес-

кой секреции у больных ХРП отмечался редко — всего у 2 больных (3,3%). То есть, возможно, при значительном увеличении количества наблюдений и могла бы быть выявлена разница во влиянии основного и базисного лечения на этот тип секреции ПЖ. Очень важно, что только в основной группе после лечения встречались пациенты с нормальным типом панкреатической секреции — их было 3 (10,0%). После лечения в группе сравнения такого результата не было достигнуто ни в одном случае.

Следовательно, отчетливые преимущества основного варианта лечения, то есть с использованием «Гастромакса», были выявлены при верхнем обтурационном типе секреции, который встречался после основного варианта лечения в 1,58 раза реже, чем после традиционной терапии. Это указывает на более выраженное подавление воспалительно-деструктивного процесса в паренхиме ПЖ под влиянием «Гастромакса» по сравнению с базисной терапией, которая включала в качестве антисекреторного средства фамотидин. Такой вывод согласуется с более существенным влиянием основного варианта лечения на феномен «уклонения» ферментов в кровь, который также отражает выраженность панкреатита [81].

Важно, что после лечения с использованием «Гастромакса» несколько реже, чем у пациентов группы сравнения, выявлялся гипосекреторный тип панкреатической секреции — в 1,40 раза. Такое улучшение внешней секреции ПЖ также объясняется более выраженным подавлением воспалительного процесса в органе. Об этом же свидетельствуют достижение нормальной панкреатической секреции у 3 (10,0%) больных, формирование гиперсекреторного типа секреции ПЖ у 2 (6,6%) больных основной группы.

Если до лечения стеаторея выявлена с одинаковой частотой (10,0%) в обеих группах (по 3 пациента в каждой), то после лечения она не определялась ни у одного больного. Вероятно, это обусловлено правильным подбором дозы «Креона». После лечения также ни в одном случае мы не обнаружили креато- и амилореи.

При анализе влияния двух вариантов лечения на показатели эластазного теста мы получили следующие данные. У 7 больных с исходно тяжелой панкреатической недостаточностью улучшения показателей фекальной панкреатической эластазы-1 не произошло. У этих больных при зондовом исследовании после лечения выявлен гипосекреторный тип секреции ПЖ, причем распределение этих пациентов по группам было неравномерным (реже в основной группе — см. выше). После лечения у 2 (6,7%) больных с основной группы отмечена умеренная, у 13 (43,3%) легкая панкреатическая недостаточность, а у 13 (43,3%) больных результаты фекального эластазного теста были нормальными. У 5 (16,7%) больных из группы сравнения наблюдалась умеренная панкреатическая недостаточность, у 11 (36,7%) — легкая, а у 9 (30,0%) больных результаты исследования были нормальными. Оказалось, что хотя после лечения у того же количества больных сохранилась тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ, что и до лечения, но количество больных с умеренной панкреатической недостаточностью уменьшилось. При этом увеличилось количество пациентов с легкой недостаточностью ПЖ и нормальными показателями эластазного теста. Следовательно, в процессе лечения улучшилось состояние внешнесекреторной функции ПЖ, что способствовало уменьшению степени панкреатической недостаточности от умеренной к легкой и от легкой к норме. Особенно отчетливо эти изменения проявлялись в основной группе больных, так как после лечения именно в этой группе оказалось меньше больных с умеренной, но больше с легкой недостаточностью ПЖ, чем в группе сравнения. Больных же с нормальными данными эластазного теста в основной группе после лечения оказалось в 1,44 раза больше, чем в группе сравнения. То есть, основной вариант лечения практически не влияет на внешнесекреторную функцию ПЖ, если исходно имеется тяжелая панкреатическая недостаточность, но в случаях умеренной и легкой недостаточности лечение с включением «Гастромакса» имеет преимущества.

Учитывая, что эндокринную функцию ПЖ корректировали назначением сахароснижающих средств в обеих группах больных, то отчетливых преимуществ основного варианта лечения в этом отношении не выявлено. Компенсации сахарного диабета удалось добиться у всех больных. У этих же больных после лечения были получены нормальные показатели гликемии и натощак, и через 1 ч после приема пищи (то есть постпрандиальной гликемии). Следовательно, основной вариант лечения не имел особых преимуществ в отношении влияния на эндокринную функцию ПЖ.

До лечения частота различных субъективных соннографических симптомов ХРП была сходной у больных обеих групп. После лечения увеличение всей ПЖ или ее части выявлено у 4 (13,3%) больных из основной

группы и у 6 (20,0%) из группы сравнения; неровность контуров ПЖ — у 24 (80,0%) больных из основной группы и у 26 (86,7%) из группы сравнения. Четкий контур ПЖ после лечения определялся у 18 (60,0%) больных из основной группы и у 22 (73,3%) из группы сравнения. Частота повышенной экзогенности ПЖ практически не изменялась в процессе лечения и после него отмечена у 21 (70,0%) больных из основной группы и у 23 (76,7%) из группы сравнения. Однако снижение экзогенности ПЖ лучше поддавалось влиянию при основном варианте лечения. Так, у больных из основной группы перед выпиской из клиники частота этого симптома составила 10,0% (3 пациента), а у больных из группы сравнения — 20,0% (6 пациентов). Неоднородность структуры сохранялась у 28 (93,3%) больных из основной группы и у всех больных из группы сравнения. Частота выявления кальцификатов ПЖ, тяжести ее структуры, тяжести с элементами фиброза, расширения вирсунгова протока, желчного протока, конкрементов в просвете главного протока ПЖ оставалась такой же, как и до лечения. Это, на наш взгляд, связано с тем, что последние сонографические симптомы отражают грубые органические изменения и не поддаются медикаментозному лечению. Можно думать лишь об уменьшении частоты встречаемости расширения вирсунгова протока, но лишь в тех случаях, когда у больного наблюдается дисфункция сфинктера Одди. Вероятно, у наших больных преобладал стенозирующий папиллит как причина расширения главного протока ПЖ. А это состояние поддается только эндоскопическому или хирургическому лечению [96]. В процессе терапии также не изменилась частота встречаемости псевдокист ПЖ, но ни в одном случае не отмечено увеличения их размеров.

Показатель L в области головки ПЖ у больных обеих групп и после лечения оставался достоверно повышенным и не прослеживалось существенной динамики по сравнению с исходными данными. Показатель однородности N у больных основной группы достоверно увеличился — с  $(3,28 \pm 0,07)$  до  $(4,12 \pm 0,08)$  % ( $P < 0,05$ ), а у больных из группы сравнения тенденция к увеличению N оказалась недостоверной — с  $(3,39 \pm 0,05)$  до  $(3,61 \pm 0,10)$  % ( $P > 0,05$ ).  $K_{gst}$  также достоверно увеличивался только в основной группе — с  $41,6 \pm 8,3$  до  $68,2 \pm 8,5$  ( $P < 0,05$ ). В группе сравнения до лечения показатель составлял  $43,1 \pm 9,4$ , а после лечения —  $65,3 \pm 8,3$  ( $P > 0,05$ ).

Изменений результатов сонографии желчного пузыря после лечения выявлено не было, так как и до лечения билиарная патология находилась в состоянии ремиссии. Больных не оперировали, поэтому частота ЖКБ осталась прежней.

Психосоматический статус у больных из основной группы после окончания лечения был существенно лучше, чем у больных из группы сравнения. Так, включение в комплекс терапии «Гастромакса» способствовало улучшению самочувствия больных до  $(57 \pm 2)$  баллов, тогда как у больных из группы сравнения этот показатель достигал меньшего уровня —  $(44 \pm 3)$  баллов (отличие показателей двух групп после лечения достоверно). Активность пациентов из основной группы перед выпиской из стационара

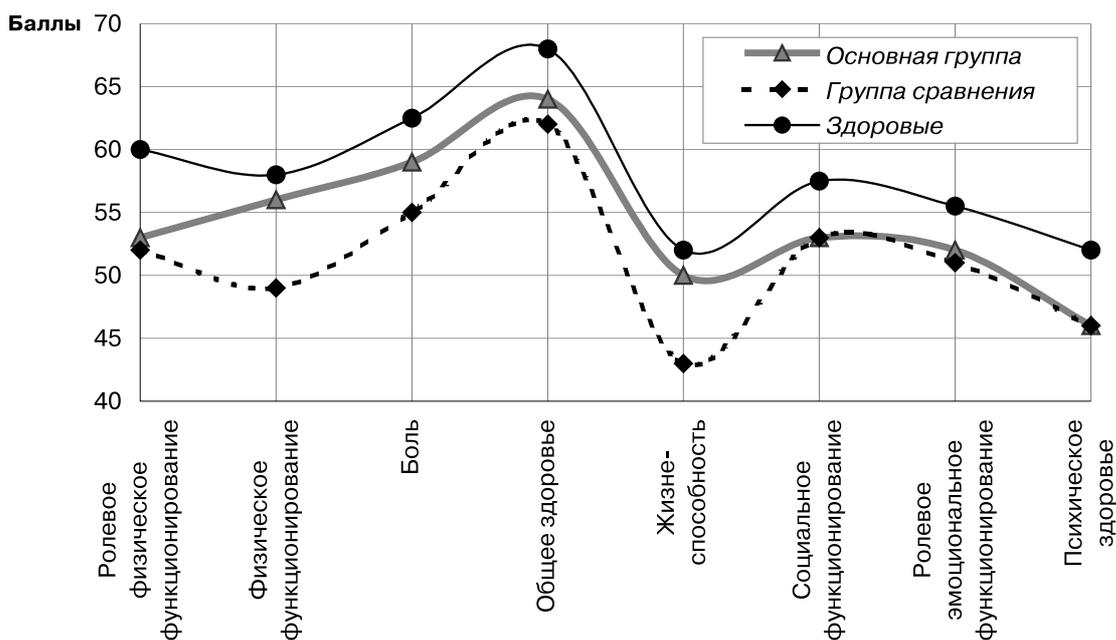


Рисунок. Качество жизни больных ХРП перед выпиской из клиники в зависимости от варианта лечения

оценивалась ( $59 \pm 3$ ) баллов, а больных из группы сравнения — в ( $48 \pm 2$ ) баллов ( $P < 0,05$ ). Настроение пациентов из основной группы после лечения достигало ( $48 \pm 4$ ) баллов, а больных из группы сравнения — ( $44 \pm 3$ ) баллов. Однако оценка настроения по результатам опросника САН не имела существенных отличий после лечения между больными обеих групп ( $P > 0,05$ ). Кроме того, показатели настроения у больных обеих групп оставались существенно ниже, чем у здоровых ( $P < 0,05$ ), то есть включение «Гастромакса» в комплекс лечения при ХРП способствовало более значительному улучшению самочувствия и повышению активности больных, чем традиционная терапия.

После лечения у пациентов из основной группы и группы сравнения значительно отличались показатели шкалы Б (опросник SF-36): у больных из основной группы они составили ( $60,8 \pm 1,2$ ) балла, а из группы сравнения — ( $54,7 \pm 1,3$ ) балла ( $P < 0,05$ ). Все же у пациентов обеих групп показатели шкалы Б после лечения были ниже, чем у здоровых. Достоверно лучшим было качество жизни больных после применения «Гастромакса» по шкалам ФФ: у больных из основной группы — ( $55,9 \pm 1,6$ ) балла, из группы сравнения — ( $48,8 \pm 1,7$ ) балла ( $P < 0,05$ ), Ж — соответственно ( $49,7 \pm 0,9$ ) балла и ( $43,2 \pm 1,1$ ) балла ( $P < 0,05$ ), ОЗ — соответственно ( $66,8 \pm 0,6$ ) балла и ( $61,3 \pm 0,5$ ) балла ( $P < 0,05$ ).

По другим шкалам (РФФ, СФ, РЭФ, ПЗ) существенных отличий между показателями пациентов обеих групп после амбулаторного лечения не выявлено. Показатели качества жизни больных ХРП в результате двух вариантов терапии приведены на рисунке.

В течение месяца после выписки из стационара состояние оставалось стабильным у 96,7% больных из основной группы (у 29 пациентов) и в 90,0% (у 27 пациентов) из группы сравнения.

#### Выводы

1. Включение «Гастромакса» в качестве антисекреторного средства в комплекс лечения при обострении ХРП способствует более выраженному и быстрому подавлению болевого и диспепсического синдромов.

2. При лечении «Гастромаксом» достигается достоверное подавление феномена «уклонения» ферментов в кровь, причем этот эффект является более значительным по сравнению с воздействием фамотидина.

3. «Гастромакс» в комплексе терапевтических мероприятий у больных с обострением ХРП позволяет добиться более значительного улучшения внешне-секреторной функции ПЖ по сравнению с традиционным лечением.

4. Использование «Гастромакса» в качестве средства для обеспечения функционального покоя при обострении ХРП ускоряет положительную динамику данных сонографии и ультразвуковой гистологии ПЖ.

5. Включение «Гастромакса» в комплекс лечения улучшает психосоматический статус и качество жизни больных ХРП, обеспечивает более стойкую ремиссию, чем традиционная терапия.

Перспективы исследования состоят в оценке эффективности «Гастромакса» при различных вариантах ХРП, например, при алкогольном и билиарном ХРП.

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ  
КОМБІНАЦІЇ ФАМОТИДИНУ Й АНТАЦИДІВ  
ПРИ ХРОНІЧНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ ПАНКРЕАТИТІ****Н.Б. Губерґріц, К.М. Слесарева**

У статті дано докладне клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності застосування фамотидину і препарату «Гастромакс» при хронічному рецидивуючому панкреатиті. Наведено дані власного дослідження, завдяки якому було доведено переваги «Гастромаксу» (комбінації фамотидину з двома антацидами) порівняно з фамотидином. Ці переваги стосуються впливу на клінічні вияви панкреатиту, функціональний стан підшлункової залози, її сонографічну картину, а також на психосоматичний статус і якість життя хворих.

**CLINICOPATHOGENETICAL CLINICAL AND PATHOGENETICAL SUBSTANTIATION  
OF GASTROMAX EFFICACY IN THE TREATMENT OF CHRONIC RELAPSING PANCREATITIS****N.B. Gubergrits, K.N. Slesareva**

The article presents a detailed clinicopathogenetical substantiation for rationale of famotidine and Gastromax use in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. There are represented data of own study, which resulted in proof of Gastromax advantages, as a combination famotidine and two antacides, over famotidine alone. These advantages related to the effects on pancreatitis clinical manifestations, pancreas functional state and sonographic changes, patients' psychosomatic status and quality of life.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антисекреторная терапия при остром и хроническом панкреатите / Л.И. Зинчук, И.Т. Ветлугаева, В.В. Бедин и др. // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2003.— № 6.— С. 24—28.
2. *Артишевская Н. И., Буглова А. Е.* Защитная роль кваматела при применении нестероидных противовоспалительных препаратов // *Медикал Маркет.*— 1996.— № 24.— С. 31—32.
3. *Банифатов П.В.* Ультразвуковая диагностика хронических панкреатитов // *Consilium med.*— 2002.— № 1.— С. 26—29.
4. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: Метод. рекомендации / Лендьял М.Ф., Желтвай В.В., Киртич Л.П. и др.— Ужгород, 1985.— 16 с.
5. *Белоусова Е.А.* Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии // *Гастроэнтерология.*— 2004.— № 17 — С. 6—7.
6. *Богер М.М.* Методы исследования поджелудочной железы.— Новосибирск: Наука, 1982.— 240 с.
7. *Буклис Э.Р.* Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2004.— № 4.— С. 60—64.
8. *Васильев Ю.В.* Антагонисты гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов в терапии некоторых кислотозависимых заболеваний // *Болезни органов пищеварения.*— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 8—14.
9. *Васильев Ю.В.* Болевой синдром при хроническом панкреатите: медикаментозное лечение больных // *Фарматека.*— 2005.— № 14.— С. 44—48.
10. *Гастроинтестинальные гормоны: Науч. обзор.* Под ред. В.В. Меньшикова.— М., 1978.— 123 с.
11. *Геллер Л. И.* Основы клинической эндокринологии системы пищеварения.— Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 1988.— 152 с.
12. *Георгіянц В., Зупанець І.* Поеднання фамотидину з антацидами: погляд лікаря та провізора // *Ліки України.*— 2005.— № 3.— С.67—68.
13. *Губергриц Н.Б., Христин Т.Н.* Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО Лебедь, 2000.— 416 с.
14. *Губергриц Н.Б., Агапова Н.Г.* Купирование боли при хроническом панкреатите // *Сучасна гастроентерол.*— 2004.— № 4.— С. 13—25.
15. *Губергриц Н.Б., Голубова О.А.* Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы // *Мистецтво лікування.*— 2006.— № 6.— С. 84—94.
16. *Губергриц Н.Б.* Лечение панкреатитов.— Донецк: ООО Лебедь, 2001.— 90 с.
17. *Губергриц Н.Б.* Панкреатическая боль: как помочь больному.— К.: Экспресс, 2004.— 176 с.
18. *Губергриц Н.Б.* Панкреатиты.— Донецк: ООО Лебедь, 1998.— 140 с.
19. *Губергриц Н.Б., Штода Л.А., Линевская К.Ю.* Биохимическая диагностика хронического рецидивирующего панкреатита // *Клин. лаб. диагност.*— 1999.— № 8.— С. 3—10.
20. *Дегтярёва И.И.* Заболевания органов пищеварения.— К.: Демос, 1999.— 312 с.
21. *Дегтярёва И.И.* Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.
22. *Дедов И.И., Шилин Д.Е., Арефьева О.А.* Эндокринные эффекты циметидина // *Клин. мед.*— 1993.— Т. 71, № 2.— С. 11—16.
23. *Дейнеко Н.Ф., Шаргород И.И., Гарсали Р.Б.* Фамотидин в лечении больных хроническим рецидивирующим панкреатитом // *Провизор.*— 1999.— № 15—16.— С.101.
24. Эффективність застосування препарату «Квамател» для лікування захворювань органів травлення / И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, Н.Н. Козачок та ін. // *Медицина залізничного транспорту України.*— 2003.— № 3.— С.60—69.
25. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы: Пер. с англ. / Под ред. М. Гроссмана.— М.: Медицина, 1981.— 272 с.
26. *Звягинцева Т. Д., Шаргород И.И.* Применение ланзапа для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите // *Сучасна гастроентерол.*— 2003.— № 4.— С.87—89.
27. *Зупанець І. А., Черных В. П., Попов С. Б.* Фармацевтическая опека: Курс лекций для провизоров и семейных врачей / Под ред. В.П. Черных — Харьков: Мегаполис, 2003 — 608 с.
28. *Ивашкин В.Т.* Иван Петрович Павлов (К 100-летию присуждения Нобелевской премии) // *Росс. мед. вестн.*— 2004.— Т. 9, № 4 — С.4—28.
29. *Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н.* Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита. // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2002.— № 2.— С.6—14.
30. *Ивашкин В.Т., Минасян Г.А.* Лечение хронического панкреатита // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 1996.— Т. 6, № 4.— С. 10—17.
31. *Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчак Т.Г.* Епідеміологія інвалідності внаслідок хвороб органів травлення в Україні // *Гастроентерологія.*— 2004.— Вип. 35.— С. 21—27.
32. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита / Е.А. Белоусова, А.Р. Златкина, И.В. Никулина и др. // *Клин. мед.*— 2000.— № 9.— С. 1—4.
33. *Климов П.К., Фокина А.А.* Физиология поджелудочной железы. Регуляция внешнесекреторной функции — Л.: Наука, 1987 — С. 152.
34. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н.Б. Губергриц, Н.Е. Баринава, В.В. Беляев и др. // *Мед. визуализация.*— 2002.— № 1.— С. 48—58.
35. *Кляритская И.Л., Курченко М.Г.* Применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов в гастроэнтерологии // *Сучасна гастроентерол.*— 2004.— № 3.— С. 91—93.
36. *Кляритская И.Л., Курченко М.Г.* Снятие боли при хроническом панкреатите // *Сучасна гастроентерол.*— 2004.— № 2.— С.12—14.
37. *Комаров Ф.И., Ивашкин В.Т.* Отечественная гастроэнтерология: прошлое, настоящее, будущее // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1997.— № 6.— С. 6—10.
38. *Коротько Г.Ф.* Регуляция секреции поджелудочной железы // *Росс. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 1999.— Т. 9, № 4.— С. 6—15.
39. *Кучерявый Ю.А.* Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2005.— № 6.— С. 35—41.
40. *Лалина Т.Л.* Эффективность и безопасность различных классов лекарственных препаратов, применяемых в лечении кислотозависимых заболеваний // *Болезни органов пищеварения.*— 2002 — Т. 4, № 2.— С. 47—51.
41. Лечение Квамателом больных с острыми атаками хронического панкреатита / И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, Н.Н. Козачок и др. // *Укр. тер. журн.*— 2004.— № 2.— С. 87—92.
42. *Лопаткина Т.Н., Авдеев В.Г.* Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита // *Клин. фармакол. и тер.*— 2003.— № 12.— С.13—17.
43. *Мадьяр А.* Сравнительное исследование антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторов протонного насоса в отношении обратного (rebound) эффекта // *Haziorvos Tovabbkperzo Szemle.*— 2003.— № 8.— С. 812—817.
44. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит.— М.: Медицина, 2005.— 504 с.
45. *Махов В.М.* Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита // *Русск. мед. журн.*— 2002.— № 2.— С. 3—8.
46. *Минушкин О.Н.* Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога // *Болезни органов пищеварения.*— 2004.— Т. 6, № 1.— С.43—49.
47. *Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А.* Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // *Консилиум.*— 2003.— № 7.— С. 8—10.
48. *Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П.* Концепция исследования качества жизни в медицине.— СПб: ЭЛБИ, 1999.— 140 с.
49. Опыт лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов / В.Г. Смагин, О.Н. Минушкин, С.А. Булгаков и др. // *Тер. арх.*— 1986.— Т. 58, № 2.— С.25—30.
50. *Охлобыстин А.В.* Лечение хронического панкреатита // *Клин. фармакол. и тер.*— 1999.— Т. 8, № 5.— С.55—59.
51. *Охлобыстин А.В.* Применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина в гастроэнтерологии // *Болезни органов пищеварения.*— 2002 — Т. 4, № 1 — С.7—10.

52. *Охлобыстин А.В.* Современные возможности применения антацидных препаратов // *Болезни органов пищеварения.*— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 51—55.
53. *Охлобыстин А.В., Баярмаа Н.* Ферментные препараты при консервативном лечении хронического панкреатита // *Тер. арх.*— 1998.— № 10.— С. 86—88.
54. *Пасієшвілі Л.М., Заздравнов А.А.* Инструментальна діагностика захворювань підшлункової залози // *Мистецтво лікування.*— 2006.— № 5.— С. 93—98.
55. *Передерий В.Г., Ткач С.М.* Болезни поджелудочной железы — К.: Укр. фітосоц. центр, 2000.— 240 с.
56. *Полищук Н.* Почему антациды возвращаются // *Здоров'я України.*— 2005.— № 19.— С. 36.
57. Пути повышения эффективности ферментной терапии в коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / А.В. Яковенко, Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко и др. / *Матер. V съезда науч. общества гастроэнтерологов России и XXXII сессии ЦНИГ.*— М., 2005.— С.419—420.
58. *Серебрянская М.В., Масенко В.П.* Динамика содержания простагландина Е у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при различных видах лечения // *Клин. мед.*— 1993.— Т. 71, № 4.— С. 45—47.
59. *Скрыпник И.Н., Потяженко В.М., Мельник Т.В.* Современные подходы к назначению блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов для лечения заболеваний органов пищеварения // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 2.— С. 76—81.
60. *Скуя Н.А.* Заболевания поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1986.— 240 с.
61. Современный взгляд на применение Кваматела при панкреатитах / А.Н. Калягин, А.А. Рожанский, Р.В. Казакова и др. // *Гастроэнтерология СПб.*— 2000.— № 2—3.— С.72.
62. *Старостин Б.Д.* Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*— 2003.— № 3.— С. 58—65.
63. *Уголев А.М., Радбиль О.С.* Гормоны пищеварительной системы.— М.: Наука, 1995.— С.283.
64. Фекальная эластаза-1 как маркер внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В.Т. Передерий, С.М. Ткач, В.Б. Доготарь и др. // *Сучасна гастроентерол.*— 2002.— № 1.— С. 25—27.
65. Физиология пищеварения: Руководство по физиологии / Под ред. А.В. Соловьева — Л.: Наука, 1974.— 761 с.
66. *Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю.* Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // *Гастроентерологія.*— 2005.— Вип. 36.— С. 9—17.
67. *Філіппов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М.* Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // *Гастроентерологія.*— 2006.— Вип. 37.— С. 3—9.
68. *Хазанов А.И.* // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 1997.— № 7.— С. 87—92.
69. *Хворостинка В.Н., Ильченко И.А.* Эффективность ферментных препаратов при хроническом панкреатите // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 2.— С. 16—19.
70. *Хомерики С.Г., Хомерики Н.М.* Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов // *Гастроэнтерология.*— 2000.— Т.8, № 7 — С. 288—298.
71. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М., Сафронова В.Г. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы // *Клин. Фармакол. и тер.*— 2000.— Т.9, № 5 — С. 24—28.
72. Хронический панкреатит: перспективы лечения на пороге XXI века / О.В. Кокуева, О.А. Усова, Н.В. Новоселя и др.— В кн.: *Перспективные направления в изучении патогенеза, новые технологии диагностики и лечения в гастроэнтерологии.*— Смоленск, 2000.— С. 132—135.
73. Хронический панкреатит: современные концепции клиники, диагностики и лечения / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Д. Горовиц и др.— К.: Здоров'я, 2000.— 167 с.
74. *Шелагуров А.А.* Болезни поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1970.— 392с.
75. *Шептулин А.А.* Современные антисекреторные препараты в лечении язвенной болезни // *Клин. мед.*— 1994.— Т. 72, № 1.— С. 12—15.
76. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Антациды и их место в лечении панкреатита // *Болезни органов пищеварения.*— 2004.— Т. 6, № 2.— С.53—57.
77. Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.И. Пирогова, Е.В. Овсянникова // *Клин. перспект. Гастроэнтерол., гепатол.*— 2003.— № 3.— С. 18—24.
78. Эффективность терапии язвенной болезни фамотидином — блокатором H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина третьего поколения / О.Я. Бабак, Н.М. Береза, И.И. Дегтярева и др. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 1997.— № 4.— С. 54—58.
79. *Chey W.Y.* Neurohumoral control of the exocrine pancreas. // *Cur. Opinion Gastroenterology.*— 1995.— N 11.— P. 389—396.
80. *Ching T.L., Haenen G.R., Bast A.* Cimetidine and other H<sub>2</sub>-receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers // *Chem. Biol. Interact.*— 1993.— Vol. 86, N 2.— P. 119—127.
81. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Dominguez-Munoz.— Oxford et al. : A Blackwell Publ. Co., 2005.— 535 p.
82. Comparison of Once Daily Bedtime Administration of Famotidine and Ranitidine in the Short-term Treatment of Duodenal Ulcer / G. Dobrilla, G. Pretis, L. Piazzi et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1987.— N 22.— P. 21—28.
83. Detection of O<sub>2</sub>-generation and neutrophil accumulation in rat lungs after acute necrotizing pancreatitis / H. Murakami, A. Nakao, W. Kishimoto et al. // *Surgery.*— 1995.— Vol. 118, N 3.— P. 547—554.
84. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis / M. Katschinski, J. Schirra, A. Bross et al. // *Pancreas.*— 1997.— Vol. 15, N 2.— P. 191—200.
85. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test / J.E. Dominguez-Munoz, C. Hieronymus, T. Sauerbruch, P. Malfertheiner // *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 90, N 10.— P. 1834—1837.
86. Fecal pancreatic elastase- is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis / S.T. Amann, M. Bishop, C. Curington, P.P.Toskes // *Pancreas.*— 1996.— Vol. 13, N 3.— P. 226—230.
87. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis / M.T. Cartmell, A.N. Kingsnorth, D.A. O'Reilly et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2005.— Vol. 43, N 1.— P. 97—98.
88. *Forsmark C.E., Toskes P.P.* Chronic pancreatitis // *Cur. Opin. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 11, N 5.— P. 407—413.
89. *Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis and quality of life // *Dig. Liver. Dis.*— 2006.— Vol. 38, N 2.— P. 116—118.
90. *Ganesh Pai C., Sreejayan, Rao M.N.* Evidence for oxidant stress in chronic pancreatitis // *Indian. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 18, N 4.— P. 156—157.
91. High concentrations of histamine stimulate equine polymorphonuclear neutrophils to produce reactive oxygen species / H. Benbarek, A. Mouithys-Mickalad, G. Deby-Dupont et al. // *Inflamm Res.*— 1999.— Vol. 48, N 11.— P. 594—601.
92. *Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K.* The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions // *Anesth. Analg.*— 1999.— Vol. 89, N 1.— P. 218—224.
93. *Modlin I.M., Sachs G.* Acid related diseases: biology and treatment. Schnetztor — Verlag GmbH D — Konstanz, 1998.— 368 p.
94. *Modlin I.M.* From prout to the proton pump. // Milano: Schnetztor-Verlag: Gmbh Konstanz, 1995.— 100 p.
95. *Modlin I.M., Sachs G.* The logic of omeprazole: treatment by design // Philadelphia, Pennsylvania: AstraZeneca LP, 2000.— 140 p.
96. *Neoptolemos J.P., Bhutani M.S.* Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract.— Oxford: Health Press, 2006.— 128 p.
97. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis / D. Sandoval, A. Gukovskaya, P. Reavey et al. // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 111, N 4.— P. 1081—1091.
98. *Stein J., Caspary W.F.* Fecal tests in diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency // *Clin. Lab.*— 1997.— Vol. 43, N 5.— P. 361—368.
99. A study on the nickel (II)-famotidine complexes / M. Baranska, E. Gumienka-Kontecka, H. Kozlovski, M.E. Proniewicz // *J. Inorg. Biochem.*, 2002 — Vol. 92, N 2.— P. 112—120.
100. *Tsai K., Wang S.S., Chen T.S.* Oxidative stress in acute pancreatitis // *Gut.*— 1998.— Vol. 42.— P. 850—855.