

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

# **РЕФЕРАТ**

**ТЕМА: Современное лечение язвенной болезни, ассоциированной с  
*Helicobacter pylori***

**Выполнила: Жабборова Ш.**

**САМАРКАНД-2016**

## **Современное лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori***

По данным регистрации заболеваемости в России каждый десятый взрослый житель страдает тем или иным заболеванием органов пищеварения. В некоторых регионах заболеваемость существенно превосходит средние показатели по стране. Особенно значительное и повсеместное распространение среди взрослого и даже детского населения имеет язвенная болезнь (ЯБ) и сопутствующий ей хронический активный гастродуоденит. Из числа больных ЯБ, находящихся под диспансерным наблюдением, каждый девятый поступает в стационар в связи с возникающими осложнениями (язвенное кровотечение, перфорация язвы и др.), по поводу которых по жизненным показаниям большинство подвергается операции. От осложнений, связанных с неадекватным медикаментозным лечением больных ЯБ, в России ежегодно умирает около 6000 человек в трудоспособном возрасте.

Более ста лет назад было установлено, что язвы в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки образуются в результате преобладания агрессивных факторов (в основном соляная кислота и пепсин) над защитными свойствами гастродуоденальной СО (секреция слизи и бикарбонатов, локальный синтез простагландинов, покровный эпителий с достаточной регенерацией, сохранное кровоснабжение и др.). Ранее считалось, что данные нарушения связаны с воздействием стрессов, нарушением питания, курением, приемом крепких алкогольных напитков, отягощенной наследственностью. В действительности же оказалось, что усиление эндогенных факторов агрессии (избыточное кислотообразование) и ослабление резистентности гастродуоденальной СО (гастрит, дуоденит) обусловлены заселением СО желудка и двенадцатиперстной кишки спиралевидными бактериями, получившими название *Helicobacter pylori* (Hр).

При определении показаний к антибактериальной терапии и оценке ее эффективности при различных клинических вариантах Hр-инфекции необходимо учитывать, что геликобактериоз - одна из наиболее распространенных инфекций человека, которая обуславливает развитие гастрита и дуоденита и является ведущим патогенетическим механизмом ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ЯБ желудка (ЯБЖ), лимфомы желудка низкой степени злокачественности и рака желудка.

В связи с этим стало ясно, что принцип медикаментозной терапии ЯБЖ и ЯБДПК должен состоять в обязательном использовании препаратов с антикислотной и антибактериальной (антигеликобактерной) активностью.

Современные антикислотные препараты обеспечивают: снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на СО оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки; быстрое купирование симптомов заболевания; рубцевание язв; создание оптимального интрагастрального уровня рН для местного действия большинства антибактериальных средств. В то же время при использовании блокаторов протонной помпы в виде монотерапии

возможна транслокация Нр из антрального отдела в тело желудка, что снижает эффект антигеликобактерной терапии.

Эрадикация (уничтожение) Нр с помощью адекватных комбинаций антибактериальных средств способствует: регрессии воспалительно-дистрофических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки; восстановлению защитных свойств СО гастродуоденальной зоны; существенному снижению частоты рецидивов язвенной болезни (с 60 - 70% до 1 - 3% в течение двух лет наблюдений), а следовательно и ее осложнений; профилактике развития мальтомы и рака желудка.

Под эрадикацией подразумевают полное уничтожение вегетативных и кокковидных форм Нр в СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностика эрадикации Нр должна осуществляться не ранее 4 недель после окончания антихеликобактерной терапии и также любого другого лечения, способного подавлять жизнедеятельность бактерии (препараты висмута, антибактериальные средства, блокаторы Н+К+АТФазы, Н2-блокаторы).

Эрадикация Нр устанавливается не менее чем двумя из нижеуказанных методов:

уреазный дыхательный тест - выявление в выдыхаемом воздухе изотопов  $^{14}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}$ , которые образуются в желудке при расщеплении выпитой меченной мочевины под действием уреазы Нр;

гистологический - обнаружение Нр в биоптатах СО, взятых не менее чем из трех участков желудка (2 - из тела и 1 - из антрального отдела), при окраске их по Гимзе, Вартину-Старри, Генте или толуидиновым синим;

уреазный биопсионный тест - определение уреазной активности Нр в биоптатах СО из тех же зон желудка (Clo-тест, Денол-тест и др.);

бактериологический - рост Нр из биоптатов СО, взятых из вышеуказанных участков желудка.

Из антикислотных препаратов оправдано применение ингибиторов Н+К+ АТФазы (омепразол, пантопразол, лансопразол) и блокаторов Н2-рецепторов гистамина (ранитидин или фамотидин) по схемам, представленным в таблице 1.

## Таблица 1

Схемы назначения основных антикислотных препаратов при язвенной болезни

Препарат, дозы, время приема	Продолжительность лечения
Омепразол (лосек, зероцид и др.син.) 20 мг в 8 и 20 ч, затем	7 - 14 дней на период антибактериальной терапии

Омепразол 20 мг в 8ч	до 8 недель при ЯБЖ и до 6 недель при ЯБДПК
2.Ранитидин (зантак и др.син) 150-300 мг в 8 и 20 ч, затем	7 - 14 дней на период антибактериальной терапии
Ранитидин 300 мг в 20 ч	до 12 недель при ЯБЖ и до 8 недель при ЯБДПК
Фамотидин (гастроседин, квамател, ульфамид и др.син) 20 - 40 мг в 8 и 20 ч, затем	7 - 14 дней на период антибактериальной терапии
Фамотидин 40 мг в 20 ч	до 12 недель при ЯБЖ и до 8 недель при ЯБДПК

В основной перечень препаратов с антигеликобактерной активностью экспертами ВОЗ включены метронидазол (тинидазол), кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин и коллоидный субцитрат висмута (КСВ).

Метронидазол (трихопол и др. син.) и тинидазол, повреждая ДНК бактерий, ингибируют их репликацию. Являются базисными препаратами трех- и четырехкомпонентных эрадикационных схем. Метронидазол назначается по 0,25 г 4 раза или 0,4 - 0,5 г 2 раза в день, а тинидазол по 0,5 г 2 раза в день, оба принимаются в конце еды в течение 7 - 14 дней. Имеются данные о развитии резистентности *Нр* к метронидазолу в тех случаях, если он принимается в виде монотерапии или низких дозах.

Кларитромицин (клацид) подавляет синтез белка в рибосомах бактерий, оказывает бактериостатический эффект в отношении *Нр*. Назначается по 0,25 г или по 0,5 г 2 раза в день в конце приема пищи в течение 7 - 14 дней. При использовании препарата в качестве монотерапии иногда к нему у *Нр* развивается резистентность.

Амоксициллин (флемоксин, солутаб, хиконцил и др.син.) нарушает синтез гликопротеидов в стенке бактерий и обладает бактериоцидным эффектом в отношении *Нр*, который существенно возрастает в нейтральной среде. Препарат назначается по 0,5 г 4 раза в день или по 1,0 г 2 раза в день в конце приема пищи в течение 7-14 дней в зависимости от

комбинации. Резистентность Нр к амоксициллину развивается редко.

Тетрациклин оказывает бактериоцидное влияние на Нр благодаря подавлению синтеза белка бактериальной клетки. Препарат активен при низких значениях рН. Резистентности Нр к препарату не возникает. Обычно назначается по 0,5 г 4 раза или по 1,0 г 2 раза в день во время еды, курс 10-14 дней.

Соединения висмута, особенно коллоидный субцитрат (де-нол, вентрисол и др.син.) являются бактериоцидными препаратами местного действия. Они препятствуют адгезии Нр к эпителию СО и разрушают целостность стенки бактерии. Назначаются по 120 мг 4 раза или по 108 мг 5 раз в день, или по 240 мг 2 раза в день, принимаются натощак за 30 мин до еды или спустя 2 ч после приема пищи в течение 7-14 дней.

Пилорид (ранитидин висмут цитрат) - новое химическое соединение, разработанное специально для эрадикации Нр, обладает антикислотным эффектом ранитидина и антигеликобактерным и цитопротективным действием висмута. Назначается по 400 мг 2 раза в сутки. Пилорид, как и другие препараты висмута, предупреждает появление антибиотикорезистентных штаммов Нр в процессе лечения.

Программа лечения больных ЯБ, ассоциированной с Нр, включает:

обучение больных с целью достижения партнерства в лечении и повышение ответственности за выполнение рекомендаций врача (режим питания и приема лекарств, прекращение курения и т.д.);

оценку тяжести течения ЯБ с учетом анамнеза, клинико-эндоскопических проявлений, тестов на Нр и результатов предшествующей терапии;

разработку индивидуального плана курсовой комбинированной антигеликобактерной и антикислотной терапии, а также пролонгированной или прерывистой терапии "по требованию" для профилактики обострений и осложнений ЯБ, включая язвенное кровотечение.

Современное лечение язвенной болезни предусматривает проведение одно-двухнедельной эрадикационной терапии, по окончании которой продолжается прием антисекреторного препарата в полной суточной дозе: блокаторы Н+К+АТФазы - в утренние часы, Н2-блокаторы - в 19-20 часов, а пилорида по 400 мг 2 раза в день до рубцевания язв, эрозий и купирования активности гастрита и дуоденита. Средняя продолжительность лечения составляет 6-8 недель при ЯБДПК и 8-12 недель при ЯБЖ.

При ЯБ, осложненной кровотечением, наряду с эндоскопической остановкой последнего (диатермокоагуляция и др.), необходимо внутривенное инфузионное введение лосека 40 мг или 100 мг зантака или 40 мг кваматела в 100 мл физиологического раствора и сразу же

приступить при отсутствии противопоказаний к приему внутрь соответствующего антикислотного препарата в комбинации с антигеликобактерной терапией. Если прием внутрь комбинации препаратов из-за выраженных диспепсических расстройств оказывается невозможным, то необходимо продолжить парентеральное введение одного из антикислотных препаратов (зантак 50 мг или квамател 20 мг или лосек 40 мг ) с интервалами в 8 часов до 3-5-суток и далее проводить вышеуказанную противоязвенную терапию.

Отечественный и зарубежный научный и клинический опыт показал, что в практике целесообразно использовать только те медикаментозные комбинации и схемы лечения, которые обеспечивают уничтожение бактерий при продолжительности курса лечения в 7-14 дней как минимум у 80% больных и не вызывают развитие побочных эффектов, требующих отмены терапии. При язвенной болезни, ассоциированной с *Нр*, высокоэффективными эрадикационными схемами признаны однонедельная трехкомпонентная (“тройная”) терапия, включающая блокатор *Н+К+АТФазы* в сочетании с двумя антибиотиками, или пилорид с двумя антибиотиками, и четырехкомпонентная терапия (“квадритерапия”), включающая блокатор *Н+К+АТФазы* или реже блокатор *Н2-рецепторов* гистамина в сочетании с препаратом висмута и двумя антибиотиками. Дозы и кратность приема антибактериальных средств могут вариироваться, но чаще используются схемы, в которых суточная доза препаратов разделена на 2 приема.

Схемы однонедельной трехкомпонентной эрадикационной терапии с использованием блокатора *Н+К+АТФазы* включают омепразол (20 мг 2 раза в день ) или пантопразол (40 мг 2 раза в день), или лансопразол ( 30 мг 2 раза в день ) в следующих сочетаниях: с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и кларитромицином 250-500 мг 2 раза в день, или с метронидазолом в тех же дозах и амоксициллином 500 мг 3 раза или 1,0 г 2 раза в день, или с кларитромицином 500 мг и амоксициллином 1,0 г - оба принимаются 2 раза в день.

Однонедельная тройная терапия с пилоридом предусматривает прием его по 400 мг 2 раза в день в комбинации с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и кларитромицином 250 мг 2 раза в день или метронидазолом 400 мг 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день или с метронидазолом 400 мг 2 раза в день и тетрациклином 500 мг 2 раза в день. Эффективной оказалась и двухкомпонентная терапия , включающая пилорид 400 мг 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день при продолжительности лечения в течение 14 дней.

Однонедельная четырехкомпонентная терапия включает блокатор *Н+К+АТФазы* в стандартной дозировке (например, омепразол 20 мг 2 раза в день или пантопразол 40 мг 2 раза в день, или лансопразол 30 мг 2 раза в день) в сочетании с коллоидным субцитратом висмута (де-нол или вентрисол 120 мг 4 раза в день), тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (250 мг 4 раза в день). Вместо блокатора *Н+К+АТФазы* можно использовать блокатор *Н2-рецепторов* гистамина (ранитидин 150-300 мг 2 раза в день или фамотидин 20-40 мг 2 раза в день), а вместо метронидазола применять тинидазол (500 мг 2 раза в день). Кроме того, как вариант четырехкомпонентной терапии можно использовать

стандартизированный препарат “гастростат”, который включает таблетки, содержащие калиевую соль двузамещенного цитрата висмута (108 мг), тетрациклина гидрохлорид (250 мг) и метронидазол (200 мг). Одновременно принимается по 1 таблетке вышеуказанных препаратов (3 таблетки) 5 раз в день через равные промежутки времени в течение 10 дней в сочетании с двухкратным приемом блокатора Н+К+АТФазы или блокатора Н<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (например, омепразол 20 мг 2 раза в день или зантак 150 мг 2 раза в день или фамотидин 20 мг 2 раза в день).

При выборе конкретной эрадикационной схемы учитываются многие факторы: дисциплинированность больного, т.е. его способность провести данное лечение, наличие аллергии к препаратам, стоимость терапии, а также учет преимуществ и недостатков каждой из них. Преимуществами трехкомпонентных схем, включающих блокатор Н+К+ АТФазы плюс два антибиотика, являются: быстрое купирование симптомов болезни, низкий уровень побочных эффектов, а небольшое количество таблеток и двух разовый их прием делает ее простой в использовании. Недостатками данных схем являются развитие резистентности Н<sub>p</sub> к антибактериальным препаратам ( метронидазолу, кларитромицину и реже к амоксициллину) в процессе лечения; транслокация Н<sub>p</sub> из антрального отдела в тело желудка в случаях нечувствительности микроорганизма к применяемым антибиотикам.

Преимуществами висмутсодержащих эрадикационных схем (пилорид с двумя антибиотиками или четырехкомпонентная терапия) являются: эффективность их даже у больных, инфицированных резистентными к антибиотикам штаммами Н<sub>p</sub>; предупреждение развития нечувствительности Н<sub>p</sub> к антибиотикам, повышение протективных свойств СО желудка и двенадцатиперстной кишки, способность инактивировать пепсин, а при использовании пилоридсодержащих комбинаций - небольшое количество таблеток и двухкратный их прием. Основные недостатки четырехкомпонентной висмутсодержащей терапии - необходимость приема большого количества таблеток, что делает это лечение трудновыполнимым, и развитие побочных эффектов у 30-50% больных, особенно при двухнедельном курсе лечения.

При использовании представленных схем лечения у большинства больных симптомы заболевания купируются к 3-7 дню. Частота рубцевания язв к окончанию четырехнедельного курса терапии составляет 94 -98 % при дуоденальной и 80 - 92 % при желудочной локализации. Эрадикация Н<sub>p</sub> при использовании тройной терапии, включающей омепразол и два антибиотика, обычно составляет 80-90%, а при использовании четырехкомпонентной висмутсодержащей терапии она достигает 96%. Аналогичные результаты по эрадикации Н<sub>p</sub> наблюдаются при семидневной терапии пилоридом в сочетании с кларитромицином и метронидазолом. Если вместо омепразола и других блокаторов Н+К+АТФазы (пантопразол, лансопразол) в указанных схемах используется ранитидин (зантак и др.син.) или фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид и др.син.), то частота эрадикации Н<sub>p</sub> несколько уменьшается, но превышает 80%.

Эффективность эрадикационной терапии существенно снижается при наличии

резистентности бактерии к препарату, включенному в комбинацию, при несоблюдении больным режима приема лекарственной комбинации, а также при предшествующем лечении омепразолом в виде монотерапии. Если проводимая схема лечения не привела к эрадикации Нр, следует считать, что бактерия устойчива к препаратам, входящим в данную комбинацию. В такой ситуации больным ЯБ назначаются непрерывное поддерживающее лечение антисекреторным препаратом, а для эрадикации Нр используется висмутсодержащая схема антигеликобактерной терапии, но с другим набором антибиотиков. При отсутствии эффективности повторного курса лечения необходимо определить чувствительность штамма Нр ко всему спектру используемых антибактериальных препаратов.

После рубцевания язв и успешной эрадикации Нр лечение прекращается. Для предупреждения рецидивов ЯБ используются два вида профилактического лечения:

1) непрерывная поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе в течение месяцев и даже лет;

2) терапия “ по требованию”, предусматривающая возобновление приема одного из антисекреторных препаратов в полной суточной дозе в течение 2 - 3 дней, а затем в половинной - 2 недели при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ. При отсутствии эффекта или при рецидивировании симптомов ЯБ после отмены данной терапии рекомендуется провести эзофагогастродуоденоскопию.

Длительная непрерывная поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной суточной дозе проводится больным при отрицательном эффекте эрадикационной терапии, при наличии рефлюкс-эзофагита, при осложненных язвах, при необходимости приема нестероидных противовоспалительных и других “ ульцерогенных “ препаратов, в возрасте старше 60 лет. Терапия “ по требованию” назначается больным с зарубцованными язвами и с достоверной эрадикацией Нр.

Рецидивы ЯБ, ассоциированной с Нр, возникшее в течение первого года после эрадикационной терапии обусловлены, главным образом, реактивацией супрессированной Нр-инфекции. Повторное заражение (реинфекция) Нр наблюдается редко (около 3% случаев), возникает в поздние сроки (более года после успешного антигеликобактерного лечения) и при этом выявляются генетически различные штаммы микроорганизма.

Таким образом, современная медикаментозная курсовая терапия ЯБДПК и ЯБЖ может обеспечить безрецидивное течение этих заболеваний и избавить больных от возможных тяжелых осложнений. При этом в большинстве случаев лечение может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. Успех терапии зависит не только от назначения врачом оптимальной медикаментозной комбинации, но и в значительной степени от ее реализации с участием пациента. Естественно, это становится возможным, если все больные ЯБ будут находиться под диспансерным наблюдением и если им будет обеспечена после соответствующего обследования адекватная терапия современными медикаментозными

комбинациями.

### **Литература:**

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. М., 1997, 410 с.
2. Диагностика, лечение и профилактика обострений и осложнений кислото-зависимых и геликобактерзависимых заболеваний. МЗ РФ. Методические указания. 1997, 30 с.
3. Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. М., 1997, 240 с.
4. Комаров Ф.И. (ред.) с соавт. Болезни пищевода и желудка. М., 1995, 220 с.
5. Логинов А.С. с соавт. Язвенная болезнь и Нр: новые аспекты патогенетической терапии. М., Медицина, 1995, 230 с.