

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Р.А. Абдулхаков

Кафедра госпитальной терапии (зав. — чл.-корр. АН РТ, проф. И. Г. Салихов)
Казанского государственного медицинского университета

В связи с открытием в 1983 г. В. Marshall и R. Warren нового вида бактерий — *Helicobacter pylori* (НР) — взгляды на механизмы развития язвенной болезни (ЯБ) изменились. В многочисленных исследованиях выявлена ведущая роль НР в возникновении и рецидивировании ЯБ. Это привело к тому, что в классификацию ЯБ помимо таких характеристик, как стадия заболевания, локализация, уровень желудочной секреции, была включена следующая характеристика — наличие или отсутствие НР, то есть существует ЯБ, ассоциированная и не ассоциированная с НР. Согласно существующему мнению, у 92—95% больных ЯБ двенадцатиперстной кишки и у 85—87% с ЯБ желудка заболевание связано с наличием НР, что требует особого подхода к лечению. После традиционной терапии у 60—70% больных рецидив заболевания возникает в течение первого года, а в течение 2—3 лет ЯБ рецидивирует у всех пациентов. После эрадикации НР (под эрадикацией подразумевается полное уничтожение как вегетативной, так и кокковидной формы НР) рецидивирование ЯБ в течение первого года наблюдается лишь у 4—6% больных. При 5-летнем наблюдении более чем у 85% больных сохраняется ремиссия. Частота осложнений после эрадикации также значительно уменьшается.

Общие принципы лечения язвенной болезни.* Больные с обострением неосложненной ЯБ (большинство пациентов с ЯБ) могут лечиться амбулаторно, так как не выявлено достоверных различий в сроках заживления неосложненной язвы при стационарном и амбулаторном лечении.

Госпитализации подлежат больные с осложненным и часто рецидивирующим течением, с впервые выявленной язвой желудка, с выраженным болевым синдромом, не купируемым при амбулаторном лечении, с ЯБ, развившейся на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Назначение строгой щадящей диеты считается нецелесообразным. В то же время рекомендуется исключение блюд, вызывающих механическое или химическое раздражение слизистой оболочки. Режим и диетические рекомендации являются общими для всех больных ЯБ.

А. Лечение ЯБ, ассоциированной с НР. Существует большое количество препаратов и схем лечения хеликобактерной инфекции, часть из которых устарела или не соответствует требованиям, предъявляемым к эрадикационной терапии. В 1996 г. в Маастрихте на конференции, организованной Европейской группой по изучению *Helicobacter pylori*, были приняты рекомендации по лечению инфекции НР. В 1998 г. российской группой по изучению НР были опубликованы "Рекомендации по диагностике и лечению

инфекции НР у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки" [1]. Согласно этим рекомендациям, показанием к эрадикационному лечению в нашей стране является ЯБ, ассоциированная с НР, в стадии обострения и ремиссии. В комплексной эрадикационной терапии используются антибактериальные препараты — амоксициллин (повреждает оболочку НР), тетрациклин и кларитромицин (ингибируют синтез белка в рибосомах НР), метронидазол, фуразолидон и тинидазол (повреждают ДНК бактерий и ингибируют их репликацию), субцитрат, субсалицилат и галлат висмута или ранитидин висмут цитрат (оказывают повреждающее действие на оболочку НР), а также ингибиторы продукции соляной кислоты — блокаторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол)** и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина 3-го поколения (фамотидин). Блокаторы протонной помпы обеспечивают оптимальный уровень рН для действия антибактериальных препаратов, снижение агрессивного действия соляной кислоты и рубцевание язв.

Для эрадикационной терапии используют трех- или четырехкомпонентную (квадротерапия) схему, удовлетворяющую следующим требованиям: 1) уничтожение НР не менее чем в 80% случаев; 2) возникновение побочных эффектов менее чем в 5% случаев; 3) продолжительность курса лечения не более 7—14 дней.

Лечение начинают с одного из вариантов трехкомпонентной терапии. Существует несколько ее вариантов: первый — на основе препаратов висмута, второй — на основе препаратов, подавляющих продукцию соляной кислоты, в качестве которых могут использоваться ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Схемы на основе препаратов висмута, чаще всего коллоидного субцитрата висмута, появились первыми. Препараты висмута использовались еще в виде моно- и двухкомпонентной терапии в сочетании с метронидазолом. В настоящее время двухкомпонентная терапия не применяется из-за своей низкой эффективности. Препараты висмута в сочетании с тетрациклином и метронидазолом называют классической тройной терапией. Соли висмута обладают бактерицидным действием по отношению к НР: ингибируют бактериальную уреазу, каталазу и фосфолипазы/липазы, нарушают адгезию НР к клеткам эпителия слизистой оболочки желудка. До сих пор не выявлено штаммов НР, резистентных к коллоидному субцитрату висмута; более того, имеются данные о том, что существующая резистентность к другим препаратам уменьшается при применении их вместе с препаратами висмута. Кроме того, препарат способствует заживлению язвенного дефекта благодаря образованию защитной пленки на поверхности язвы, стимуляции синтеза эндогенных простагландинов и др.

Существуют схемы с использованием препаратов висмута (7 дней). Коллоидный субцитрат висмута, субсалицилат висмута или галлат вис-

* Время приема лекарственных препаратов (до или после приема пищи) — согласно инструкции по применению лекарственных препаратов.

**Уже после выхода рекомендаций появились препараты следующих поколений — рабепразол и эзомепразол.

мута (120 мг 4 раза в день) назначают вместе с тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (250 мг 4 раза в день) или тинидазолом (500 мг 2 раза в день). Имеются схемы, апробированные в крупных мультицентровых исследованиях, — это коллоидный субцитрат висмута, субсалицилат висмута или галлат висмута (120 мг 4 раза в день) вместе с кларитромицином (250 мг 2 раза в день) и амоксициллином (1000 мг 2 раза в день), амоксициллином (500 мг 3 раза в день) и метронидазолом (400 мг 3 раза в день), фуразолидоном (100 мг 4 раза в день) и амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. Включение в эрадикационную схему препаратов, подавляющих выработку соляной кислоты, позволяет добиться быстрого и эффективного купирования обострения, в том числе заживления язвенного дефекта, и предупредить рецидивирование. При применении ингибиторов секреции происходит повышение pH в просвете желудка. НР может существовать только в определенных условиях при pH 3,5—7,9. Для этого микроорганизм выделяет уреазу, которая разлагает мочевины с выделением ионов аммония и защелачивает микроокружение бактерии, защищая ее от кислоты. Применение антисекреторных препаратов приводит к суммарному повышению pH, губительному для бактерии. Большинство антибиотиков неэффективно в кислой среде. Оптимальной считается схема с использованием блокаторов протонной помпы. Тройная терапия с использованием блокаторов H⁺ - K⁺ - АТФазы (7 дней) включает омепразол (20 мг 2 раза в день), лансопразол (30 мг 2 раза в день) или пантопразол (40 мг 2 раза в день) вместе с метронидазолом (400 мг 3 раза в день) или тинидазолом (500 мг 2 раза в день) и кларитромицином (250 мг 2 раза в день), амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) и кларитромицином (500 мг 2 раза в день), амоксициллином (500 мг 3 раза в день) и метронидазолом (400 мг 3 раза в день).

В схему с использованием блокаторов H₂-рецепторов гистамина (7—14 дней) входит фамотидин (20 мг 2 раза в день) вместе с амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) и метронидазолом (250 мг 4 раза в день).

Схема с использованием ранитидин-висмут-цитрата (пилорида) на срок от 7 до 14 дней [1] предусматривает прием ранитидина-висмута-цитрата (400 мг 2 раза в день) вместе с кларитромицином (250 мг 2 раза в день) и метронидазолом (500 мг 2 раза в день) в течение 7 дней, тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (250 мг 4 раза в день) в течение 14 дней и кларитромицином (500 мг 2 раза в день) в течение 14 дней. При отсутствии эрадикации после применения трехкомпонентной терапии рекомендуется повторное лечение с назначением другого варианта трех- или четырехкомпонентной схемы.

Четырехкомпонентная схема включает в себя антисекреторный препарат (блокатор протонной помпы или блокатор H₂-рецепторов гистамина), препарат висмута и два антибиотика. Например, блокатор протонной помпы (омепразол — 20 мг 2 раза в день, лансопразол — 30 мг 2 раза в день и пантопразол — 40 мг 2 раза в день) вместе с коллоидным субцитратом висмута (120 мг 4 раза в день), тетрациклином (500 мг 4 раза в день), метронидазолом (250 мг 4 раза в день) или тинидазолом (500 мг 2 раза в день).

Развитие резистентности к используемым антибиотикам постоянно требует поиска новых, более совершенных препаратов, которые можно применять в схемах эрадикационной терапии.

Появились данные об эффективности азитромицина в трехкомпонентной 7-дневной схеме в комбинации с амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) и омепразолом (20 мг 2 раза в день), причем азитромицин нужен всего 3 дня в дозе 1000 мг в сутки. Перспективны ингибиторы уреазы, адгезии, вакцины против НР.

После окончания комбинированной эрадикационной терапии необходимо продолжить лечение еще в течение 5 недель при дуоденальной и 7 недель при желудочной локализации язв с использованием одного из следующих препаратов — ранитидина (300 мг один раз на ночь) и фамотидина (40 мг один раз на ночь).

При проведении антихеликобактерной терапии необходимо соблюдать следующие правила:

1. Если использование схемы лечения не приводит к наступлению эрадикации, повторять ее не следует.

2. Если использованная схема не привела к эрадикации, это означает, что бактерия приобрела устойчивость к одному из компонентов схемы лечения (производным нитромидазола, макролидам).

3. Если использование одной, а затем другой схемы лечения не приводит к эрадикации, то следует определять чувствительность штамма НР ко всему спектру применяемых антибиотиков.

4. Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения следует расценивать как рецидив инфекции. При рецидиве инфекции необходимо применение более эффективной схемы лечения.

В 2000 г. в Риме были приняты новые рекомендации (Маастрихтское соглашение-2). В качестве терапии первой линии используются схемы с блокатором протонного насоса (или ранитидин-висмут-цитратом) в стандартной дозировке 2 раза в день в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) и амоксициллином (1000 мг 2 раза в день) или метронидазолом (500 мг 2 раза в день) как минимум в течение 7 дней.

В качестве терапии второй линии рекомендуется использовать сочетание ингибитора протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день с висмут-субсалицилатом/субцитратом (120 мг 4 раза в день), метронидазолом (500 мг 3 раза в день) и тетрациклином (500 мг 4 раза в день) как минимум на 7 дней. Не все положения Маастрихтского консенсуса-2 могут быть безоговорочно приняты в России. Так, например, среди схем первой линии отсутствуют препараты висмута. Однако к настоящему времени опубликовано большое количество работ, в которых показано, что эффективность схем на основе препаратов висмута аналогична таковой на основе блокаторов протонного насоса.

Оценка эрадикации должна осуществляться не ранее 4-6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии как минимум двумя диагностическими методами. При использовании методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический, уреазный) необходимо исследование двух биоптатов из тела желудка и двух — из антрального отдела.

Б. Лечение ЯБ, не ассоциированной с НР. В патогенезе таких язв ведущую роль чаще всего играет гиперсекреция. Применяются все группы антисекреторных препаратов: антациды, холинолитики, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, блокаторы протонной помпы, а также цитопротекторы и синтетические аналоги простагландина E₂.

1. Антациды, адсорбенты широко применяются в комплексной терапии ЯБ. Они подразделяются на всасывающиеся и невсасывающиеся. Предпочтение отдается невсасывающимся препаратам ввиду меньшего количества побочных действий. Чаще всего используются антациды, содержащие алюминий (маалокс, фосфалюгель, альмагель, протаб и др.). Кроме кислотонейтрализующего и адсорбирующего действий антациды обладают цитопротективным эффектом. Они увеличивают содержание простагландинов в слизистой оболочке желудка, повышают синтез гликопротеинов желудочной слизи, улучшают репаративные процессы. Антациды назначаются через 1—1,5 часа после еды 3—4 раза в день и на ночь.

2. Периферические М-холинолитики подразделяются на селективные и неселективные. Неселективные (атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, метацин, хлорозил), использовавшиеся много лет, имеют существенные недостатки — непродолжительное действие, невыраженный антисекреторный эффект, частые побочные реакции (сухость во рту, повышение внутриглазного давления, запоры, тахикардия, нарушение мочеиспускания). В настоящее время они уступили место селективному холинолитику пирензепину (гастроцепин). Он избирательно блокирует рецепторы фундальных желез слизистой оболочки желудка и не оказывает влияния на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры и сердца, обладает более продолжительным и выраженным антисекреторным действием. Пирензепин снижает базальную кислотопродукцию на 40—60%, стимулированную — на 30—40%, ночную — на 30—50%. Кроме того, он оказывает цитопротективный эффект, повышая образование гликопротеинов желудочной слизи. Назначается препарат по 50 мг 2 раза в день за 30 минут до еды внутрь. При выраженном болевом синдроме возможно внутримышечное введение гастропина по 10 мг 2 раза в день. Побочное действие препарата выражено слабо (нарушение аккомодации, сухость во рту) и быстро проходит при уменьшении его дозы.

3. Блокаторы H_2 -рецепторов обладают более мощным антисекреторным действием. Они подавляют ночную желудочную секрецию на 70—80% в течение 8—12 часов. Кроме того, препараты этой группы увеличивают образование слизи и бикарбонатов, улучшают микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка. Известно 5 поколений блокаторов H_2 -рецепторов гистамина — циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин. В настоящее время широко применяются ранитидин и фамотидин. Использование циметидина ограничено большим количеством побочных действий, среди которых можно назвать антиандрогенное действие, блокаду системы цитохрома C-450 и др. Препараты 4 и 5-го поколений (низатидин и роксатидин) не имеют больших клинических преимуществ и пока не получили широкого распространения. Ранитидин назначают по 150 мг 2 раза в день или 300 мг на ночь, фамотидин — по 20 мг 2 раза в день или 40 мг на ночь. При неотложных состояниях (кровотечения, выраженный болевой синдром) блокаторы H_2 -рецепторов можно вводить парентерально.

4. Блокаторы протонной помпы превосходят по антисекреторному эффекту блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Они действуют не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент H^+-K^+-ATP азу, что при-

водит к блокаде протонной помпы и секреции соляной кислоты. В настоящее время в клинической практике используются следующие препараты этой группы — омепразол, лансопризол, пантопризол.

5. Цитопротекторы (сукральфат, препараты коллоидного висмута) избирательно адсорбируются на пораженной поверхности слизистой оболочки и соединяясь с некротическими массами дна язвы образуют барьер, который защищает язву от действия пептического фактора в течение 6 часов. Они адсорбируют пепсин, повышают уровень эндогенных простагландинов, стимулируют образование слизи. Кроме того, препараты коллоидного висмута угнетают НР.

6. Синтетические аналоги простагландина E_2 аналогично эндогенным простагландинам обладают способностью усиливать образование слизи и секрецию бикарбонатов, улучшать кровоток, стимулировать регенерацию эпителия слизистой оболочки желудка, снижать продукцию соляной кислоты. Препараты этой группы используются в основном для лечения язв, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, так как в этом случае происходит снижение синтеза эндогенных простагландинов.

Профилактическому лечению подлежат больные ЯБ с отсутствием полной ремиссии. Доказано, что наиболее надежным методом профилактики обострения является стойкая эрадикация НР инфекции. Для профилактики обострения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, а следовательно, и их осложнений рекомендуются два вида терапии:

1. Непрерывная (в течение месяцев и даже лет) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе, например ежедневный прием вечером 150 мг ранитидина или 20 мг фамотидина. Показаниями к этому виду терапии являются неэффективность проведенной эрадикационной терапии, осложнения ЯБ (язвенное кровотечение или перфорация), наличие сопутствующих заболеваний, требующих применения нестероидных противовоспалительных препаратов, сопутствующий ЯБ эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, больные старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением ЯБ, несмотря на адекватную курсовую терапию.

2. Профилактическая терапия "по требованию", предусматривающая при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ, прием одного из антисекреторных препаратов в полной суточной дозе в течение 2—3 дней, а затем в половинной — в течение 2 недель.

Если после такой терапии полностью исчезают симптомы обострения, то ее следует прекратить, но если симптомы сохраняются или рецидивируют, то необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию и другие исследования, как это предусмотрено при обострении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки// Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 105—107.

Поступила 27.11.01.