

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 13, №3*

2014



УДК: 616.33-002.44:616.9

## ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С *HELICOBACTER PYLORI*

© **Руссиянов В.В.**

*Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

**Резюме:** Комплексное применение различных лекарственных препаратов в схемах эрадикационной терапии значительно повышает их гепатотоксические эффекты. Приводится клинический пример развития острого лекарственного гепатита при применении тройной схемы лечения.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикация, побочные эффекты

## COMPLICATIONS OF ANTIHELICOBACTER THERAPY IN PATIENTS WITH GASTRIC DISEASES, ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

**Russiyarov V.V.**

*Smolensk State Medical Academy, Russian, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

**Summary:** Complex application of various medical products in schemes eradication therapies considerably raises them hepatitis toxic effects. The clinical example of development sharp drug hepatitis is resulted at application of the threefold scheme of treatment.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, by-effects.

### Введение

В настоящее время показания к антихеликобактерной терапии и рекомендации по её проведению регламентируются Маастрихтскими соглашениями (1997, 2000, 2005 и 2010 гг.). В четвертом пересмотре этих соглашений предлагается использование новых антибиотиков, повышение доз некоторых из них и увеличение продолжительности курса лечения, что связано с проблемой повышения резистентности *Helicobacter pylori* (*Hp*) к часто используемым антибиотикам и уменьшение эффективности рекомендуемых схем лечения. [2]. Основными требованиями, предъявляемыми к схемам антихеликобактерной терапии, остаются высокая эрадикационная эффективность (не менее 80%) и хорошая переносимость с отсутствием или слабой выраженностью побочных действий. Однако почти все препараты, используемые в настоящее время в схемах эрадикационной терапии, обладают в той или иной степени выраженной способностью к активации печеночных систем детоксикации и включены в список лекарственных средств, которые следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями печени [7]. Необходимость комплексного приема различных лекарственных препаратов значительно потенцирует их гепатотоксические эффекты. По данным американских исследователей, побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причинного фактора желтухи у 2-5% стационарных больных, обуславливают 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности [3]. Доказано, что при одновременном приеме 5 лекарственных средств вероятность развития побочных эффектов составляет около 4%, 5-10 препаратов – 10%, 11 – 16-28% [1].

**Цель настоящей работы** – обобщить сведения об осложнениях антихеликобактерной терапии у больных с заболеваниями желудка, ассоциированными с *Hp*, и привести клинический пример осложнения этой терапии в виде токсического поражения печени.

Анализ данных о частоте и выраженности побочного действия используемых схем эрадикационной терапии весьма противоречив. По различным данным, побочные эффекты при лечении схемами тройной терапии наблюдаются с частотой от 19,8 до 38,3% случаев [3]. Квадротерапия с использованием висмута и таких антибактериальных препаратов, как тетрациклин и метронидазол, рекомендуется как резервная схема с учетом более выраженных побочных эффектов. При её использовании побочные эффекты наблюдались у 47% пациентов

[10]. По данным наших исследований у 8,1% из 62 пролеченных больных отмечались легкие, а у 4,8% – выраженные побочные эффекты, которые чаще регистрировались на фоне квадротерапии и не потребовали отмены лечения [6]. Спектр побочных действий весьма широк, из которых наиболее часто встречаются слабость, тошнота, изменение вкуса, вздутие, урчание в животе, диарея, зуд в заднем проходе и влагилице, аллергическая сыпь. Считается, что диарея и жалобы со стороны кишечника чаще развиваются при лечении кларитромицином, аллергические реакции связывают с амоксициллином, тошноту и головную боль – с тетрациклином и метронидазолом. Активное участие печени в метаболизме фармацевтических препаратов позволяет предположить значительную частоту субклинических форм поражения этого органа в результате побочных действий лекарств, при интенсивной лекарственной нагрузке, в ходе антихеликобактерной терапии. Надо отметить, что наиболее часто используемые лекарственные препараты антихеликобактерной терапии метаболизируются в печени. Так, все используемые в клинической практике ингибиторы протонного насоса являются бензимидазолами и метаболизируются в печени с участием изоформ цитохрома P-450 и изофермента CYP2C19, при этом образуется 6 фармакологических неактивных метаболитов, которые выводятся почками (70%) и желчью (30%). Из побочных эффектов омепразола наиболее часто наблюдается головная боль, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в животе, редко аллергические реакции, слабость, в отдельных случаях – артралгии, нарушение зрения и др. Со стороны печени выявляется преходящее повышение активности трансаминаз. У пациентов, перенесших заболевание печени, возможно развитие гепатита с желтухой и нарушением функции печени [4]. Другой компонент антихеликобактерной терапии – кларитромицин, также подвергается биотрансформации в печени с образованием 8 метаболитов, выводимых из организма через почки с мочой (40%) и желчью (60%). В метаболизме этого антибиотика задействован другой изофермент – CYP3A4. Различие путей метаболизма омепразола и кларитромицина на уровне изоферментов цитохрома P – 450 приводит к их синергическому функциональному взаимодействию, что является важным моментом в лечении *Нр*. Побочными эффектами кларитромицина являются тошнота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз с развитием зуда во влагилице и заднем проходе, увеличение активности ферментов печени и холестатический гепатит. Третий компонент антихеликобактерной терапии – амоксициллин является наиболее популярным антибиотиком, так как резистентность *Нр* к нему развивается чрезвычайно редко. Этот препарат хорошо всасывается при приеме внутрь и выводится с мочой преимущественно в неизменном виде. Вместе с тем амоксициллин часто является причиной аллергических реакций, но реже вызывает тошноту, рвоту, ещё реже желтуху. С частотой 1-2 случая из 100 000 пациентов он вызывает транзиторное повышение АСТ и АЛТ, а также щелочной фосфатазы [8]. Коллоидный субцитрат висмута (де-нол) практически не всасывается и выделяется с фекалиями. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, металлический вкус во рту, учащение стула [5]. Таким образом, все выше перечисленные препараты, за исключением препаратов висмута, метаболизируются в печени и их совместное применение усиливает гепатотоксический эффект.

### Клинический пример

Больной Н., 36 лет, обратился в поликлинику за медицинской помощью с жалобами на ноющие боли в эпигастрии, возникающие натощак, изжогу, отрыжку кислым. Около 1 мес. назад, до обращения в поликлинику, появились чувство жжения в эпигастрии и за грудиной, изжога, отрыжка кислым. Постепенно симптомы стали усиливаться, по поводу чего обратился в поликлинику по месту жительства. Перенесенные заболевания: не частые простудные заболевания, в возрасте 18 лет перенес инфекционный мононуклеоз. Травм и операций не было. Прививки проводились согласно возраста, последняя прививка против гриппа – 4.06.2010 г. Два года назад обследовался на ВИЧ, RW, маркеры вирусного гепатита – результаты отрицательные. В настоящее время работает служащим в частном предприятии. Алкоголь употребляет умеренно, не курит.

*При объективном исследовании:* правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые. Тоны сердца ритмичные, звучные. В легких дыхание везикулярное. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей.

*Дополнительные методы исследования:* общий анализ крови и мочи без изменений. Биохимия крови: общий белок-78,7г/л; холестерин – 6,4 ммоль/л; билирубин – 14 мкмоль/л; АЛТ – 14,8 ед/л; АСТ – 24,0 ед/л; тимоловая проба – 1,4 ед; формоловая проба – отрицательная; мочевины – 7,14 ммоль/л; глюкоза – 6,4 ммоль/л. ФЭГДС, заключение: рефлюкс – эзофагит III ст. (по Лос-Анджелесской классификации 1994г.), поверхностный гастрит, эрозивный бульбит. Уреазный дыхательный тест (Хелик-тест) – положительный. УЗИ органов брюшной полости: умеренные

диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; небольшой осадок на дне желчного пузыря. Был поставлен диагноз: хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Сопутствующие заболевания: эрозивный бульбит; ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит III ст.; дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу.

Назначена эрадикационная терапия: нольпаза 40 мг × 2 р/д; клацид 500 мг × 2 р/д; флемоксин 1000 мг × 2 р/д в течение 7 дней. После приема лекарственных препаратов на второй день появились умеренные боли в эпигастрии, которые самостоятельно прошли через некоторое время. После последующего приема препаратов появились более интенсивные боли в эпигастрии и правом подреберье, которые плохо купировались приемом спазмолитиков. Лечение было отменено. На третий день, после приема препаратов, появилась слабость, тошнота, повторная рвота, повышалась температура до 37,5°C, моча «тёмного» цвета. Обратился в поликлинику, при осмотре пациента на третий день от начала лечения было выявлено: кожные покровы и склеры глаз желтушные. Язык влажный, обложен желто-белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, умеренно болезненная. Симптомы поражения желчного пузыря не выявлялись. Селезенка не пальпировалась. Биохимический анализ крови: общий белок – 77 г/л; билирубин общий – 37 мкмоль/л; билирубин прямой – 12 мкмоль/л; АЛТ – 222 ед/л; АСТ – 104 ед/л; щелочная фосфатаза – 363 ед/л; холестерин – 6,83 ммоль/л; мочевины – 6,6 ммоль/л.

Состояние было расценено, как острый токсический (лекарственный) гепатит. Пациент направлен в дневной стационар поликлиники, где проводилась дезинтоксикационная терапия, назначались препараты гепатопротективного действия, ферментные препараты, лактулоза. Через 5 дней самочувствие стало лучше, желтушность склер и кожных покровов исчезла, улучшились биохимические показатели крови: общий белок – 79,2 г/л; билирубин – 18,82 мкмоль/л; АЛТ – 165 ед/л; АСТ – 37,7 ед/л; щелочная фосфатаза – 363 ед/л; ГГТ – 645 ед/л; холестерин – 6,7 ммоль/л; мочевины – 6,07 ммоль/л; амилаза – 57 ед/л. Выписан для продолжения лечения в амбулаторных условиях с продолжением приёма гепатопротективных препаратов в течение одного месяца. При контрольном исследовании биохимического анализа крови через 30 дней выявлено: общий белок – 76 г/л; билирубин общий – 19 мкмоль/л; билирубин прямой – отрицат.; тимоловая проба – 3,1 ед; АЛТ – 26 ед/л; АСТ – 23 ед/л; щелочная фосфатаза – 128 ед/л; ГГТ – 32 ед/л; холестерин – 5,94 ммоль/л; мочевины – 6,1 ммоль/л; глюкоза – 6,4 ммоль/л. В настоящее время самочувствие пациента удовлетворительное, продолжает трудиться.

## Заключение

Данный клинический пример свидетельствует о том, что использование многокомпонентных схем антихеликобактерной терапии сопровождается риском развития побочных эффектов, особенно у лиц имеющих нарушения функции печени, связанных с воздействием лекарственных препаратов, что требует тщательного выбора схем эрадикационной терапии и динамического наблюдения за больными в ходе лечения.

## Литература

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения. – Питер, 2001. – 448 с.
2. Исаков В.А. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Маастрихт 4. – М.: Издательский дом «Практическая медицина», 2012. – С. 1-22.
3. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. – 412 с.
4. Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. – 2009. – №4. – С. 2-8.
5. Олейник А.И., Доценко Н.Я. Применение препаратов висмута в лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №1. – С. 81-83.
6. Руссиянов В.В. Оптимизация тактики ведения больных язвенной болезнью при диспансеризации на терапевтическом участке: Дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2006. – 163 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. Вып. IV. – М., 2003. – 246 с.
8. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции // Consilium Medicum (Приложение) – 2005. – Вып.2. – С. 22-25.
9. Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // Drug Saf. – 2007. – V.30, N4. – P. 277-294.

10. Perri F., Festa R., Clemente R. Two Rescue therapies for *H. Pylori* infected patients after failure of standard triple therapies: f randomized study // Gut. – 2000. – V.47, Suppl.1. – P. 98.

### **Информация об авторе**

*Руссиянов Виктор Васильевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Viktor-098@yandex.ru