

614.23

## МАСТРИХТСКИЙ КОНСЕНСУС 2-2000. КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Фадеевко Г.Д.

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

**Ключевые слова:** антихеликобактерная терапия, антибиотики, соединения висмута, де-нол.

В настоящее время достоверно доказано, что этиологическим фактором абсолютного большинства язв желудка, двенадцатиперстной кишки и хронических гастритов (типа В) является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). На долю *H. pylori*-ассоциированных язв двенадцатиперстной кишки приходится 95% всех изъязвлений этой области, желудка — 85%, хронических гастритов — 80% [6, 10, 11]. Это послужило основанием для использования принципов лечения этих заболеваний, которое основывается на уничтожении (эрадикации) бактерий *H. pylori*. Такая терапия получила название — антихеликобактерная.

Многочисленные длительные наблюдения за течением этих заболеваний свидетельствуют, что полное уничтожение *H. pylori* способствует быстрому уменьшению патологического процесса, прекращению рецидивов, снижению частоты язвенных кровотечений и сокращению повторных кровотечений в среднем с 30 до 4% в год [4]. После эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалась стойкая ремиссия на протяжении 5 лет и более [15], а больные с часто обостряющимися хроническими гастритами полностью излечивались [14]. Кроме того, риск развития рака желудка у неинфицированных бактериями в 4–5 раза меньше [9,10].

В последние годы практически все врачи мира в лечении заболеваний, ассоциированных с бактерией *H. pylori*, использовали рекомендации Маастрихтского консенсуса 1996 г. [5], в основе которого положены принципы "медицины, основанной на доказательствах".

Накопленные за это время данные об эффективности используемых схем заставили пересмотреть и обновить некоторые его положения и принять новый Маастрихтский консенсус 2-2000 [2]. Данный пересмотр связан с резистентностью *H. pylori*-инфекции к ряду антибиотиков, что, естественно, влияет на эффективность эрадикации [7, 8, 12].

Приводим рекомендации Маастрихтского консенсуса 2-2000, касающиеся лечения инфекции *H. pylori*.

### Терапия первой линии:

ингибиторы протонного насоса (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол) — стандартная доза 2 раза в сут + кларитромицин 500 мг 2 раза в сут + амоксициллин 100 мг 2 раза в сут или метронидазол 500 мг 2 раза в сут в течение 7 сут.

В случае отсутствия эрадикации применяют терапию второй линии.

### Терапия второй линии:

ингибиторы протонного насоса — стандартная доза 2 раза в сут + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в сут + метронидазол 500 мг 3 раза в сут + тетрациклин 500 мг 4 раза в сут в течение 7 сут.

Рекомендовано начинать лечение с терапии первой линии, причем отмечено, что предпочтительно назначать кларитромицин с амоксициллином, поскольку метронидазол более эффективен в терапии второй линии.

Обязательной основой терапии первой линии выбраны антисекреторные препараты из группы ингибиторов протонного насоса (ИПН). Это вызвано их свойством мощно и постоянно ингибировать выработку соляной кислоты желудочного сока, то есть повышать рН желудка более 5 [3]. Антибиотики, входящие в схемы, наиболее активны при таком значении рН.

Однако, как показывает практика, значительная часть неудач, связанных с эрадикацией *H. pylori*, обусловлена развитием устойчивости бактерий к антибиотикам, особенно к метронидазолу и кларитромицину [1, 12]. Для сдерживания роста резистентности рекомендуют использовать метронидазол в схемах терапии второй линии, а кларитромицин применять в дозах по 500 мг 2 раза в сут.

Если терапия первой линии не принесла успеха, рекомендуют применять терапию второй линии, которая состоит в сочетанном применении ИПН, висмута субсалицилата/субцитрата, метронидазола и тетрациклина. В новых рекомендациях эта схема осталась без изменений, так как к тетрациклину и препаратам висмута устойчивости у бактерий *H. pylori* не возникает и именно тера-

пия второй линии способствует преодолению резистентности бактерий к метронидазолу [2].

Многочисленные исследования показали, что наибольший эффект в отношении эрадикации *H. pylori* достигается именно при использовании коллоидного субцитрата висмута – де-нола.

Наряду с такими свойствами, как образование защитного слоя на поврежденных участках слизистой оболочки и стимуляция выработки слизисто-бикарбонатного барьера, де-нол выгодно отличается от других висмутсодержащих препаратов. Де-нол проявляет наиболее высокую ингибирующую активность по отношению к *H. pylori* при минимальных концентрациях (8 мг/л), тогда как эти показатели для висмута субгалата составляют 32 мг/л, висмута субнитрата – 128 мг/л [16]. Де-нол связывает бактерии, нарушает их сцепление с эпителиальными клетками, ослабляет их ферментную систему, что приводит к изменению структуры микроорганизмов и их гибели [13].

После проведения курса антихеликобактерной терапии обязателен контроль эрадикации – определение качества лечения – с помощью дыхательного теста или определения антигенов *H. pylori* в кале. Не рекомендуется для этого использовать фиброгастродуоденоскопию через риск повторного инфицирования пациентов.

Рекомендации Маастрихтского консенсуса 2-2000 составлялись, преимущественно, специалистами Западной Европы и ориентированы на существующие материальные и технические возможности лечения и оценки его эффективности в развитых странах.

К сожалению, в Украине пока не определялся уровень инфицированности бактериями *H. pylori*, не проводились многоцентровые рандомизированные исследования по изучению уровня устойчивости бактерии к антибиотикам, географического и возрастного различия.

Однако проведенные исследования в отдельных научных центрах Киева и Харькова свидетельствуют о высокой частоте резистентности микроорганизма к антибиотикам в нашей стране.

Существуют трудности в возможности объективной оценки эффективности антихеликобактерной терапии.

Определенные сложности возникают и в выборе конкретного препарата для терапии, поскольку на фармацевтическом рынке Украины, кроме надежных эффективных препаратов, присутствуют и их низкокачественные копии, привлекая своей дешевизной. Очень важно в антихеликобактерной терапии правильно выбрать препарат из группы ИПН. Прежде всего, он должен "работать" – повышать внутрижелудочный pH выше 5,0. Назначать ИПН с низкой антисекреторной активнос-

тью недопустимо, так как неуничтоженные бактерии приобретают устойчивость к антибиотикам, которые входили в схему.

Учитывая особенности, присущие нашему региону, рекомендации Маастрихтского консенсуса 2-2000 следует использовать дифференцированно. Они, с нашей точки зрения, нуждаются в адаптации к существующим условиям.

Поскольку большинство врачей не имеют возможности определять штамм *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам, предпочтение следует отдавать препаратам, к которым не развивается устойчивость у бактерии *H. pylori* или она не велика. К ним относятся амоксициллин, де-нол, тетрациклин.

Кларитромицин предпочтительнее использовать у пациентов с впервые выявленным заболеванием, при условии, что они ранее не принимали препараты из группы макролидов, в том числе

#### Варианты терапии первой линии (длительность лечения – 7 сут)

Препараты	Дозы
Париет Флемоксин Соллютаб Клацид	20 мг 2 раза в сут 1000 мг 2 раза в сут 500 мг 2 раз в сут
Де-нол Флемоксин Соллютаб Фуразолидон	240 мг 2 раза в сут 1000 мг 2 раза в сут 200 мг 4 раза в сут
Париет Флемоксин Соллютаб Фуразолидон	20 мг 2 раза в сут 1000 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут

#### Варианты терапии второй линии (длительность лечения – 7 сут)

Препараты	Дозы
Париет Де-нол Флемоксин Соллютаб Фуразолидон	20 мг 2 раза в сут 240 мг 2 раза в сут 1000 мг 2 раза в сут 200 мг 4 раза в сут
Омепразол Де-нол Метронидазол Тетрациклин	20 мг 2 раза в сут 240 мг 2 раза в сут 500 мг 3 раза в сут 500 мг 3 раза в сут

эритромицин. Доза кларотримидина должна быть не менее 1 г в сут.

Если в схему лечения входят амоксициллин и кларитромицин, то их нужно сочетать с одним из препаратов ИПН. Для этого целесообразно использовать препараты с доказанной высокой антисекреторной активностью.

Альтернативой метронидазолу может быть фуразолидон.

При рецидивирующем течении заболевания или длительном анамнезе, свидетельствующем о давности инфицирования микроорганизмом, лечение лучше начинать сразу со второй линии.

Из препаратов висмута наиболее предпочтительнее коллоидный субцитрат висмута де-нол.

Схема без ИПН предпочтительнее для лиц пожилого и старческого возраста, в случае протекания заболевания на фоне выраженных атрофических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и при невыраженном болевом синдроме.

По окончании антихеликобактерной терапии пациентам с неосложненной язвенной болезнью при повышенной кислотообразующей функции желудка и/или синдроме рефлюкса целесообразно назначение поддерживающих доз ИПН, по 20 мг 1 раз в сут длительностью 3–4 нед. При сохра-

ненной или сниженной кислотообразующей функции (особенно у пожилых) более показано применение цитопротективных (для слизистой оболочки) средств – де-нол по 120 мг 4 раза в сут на протяжении 2–3 нед. Важно отметить, что де-нол обладает еще одним очень важным качеством – он, ингибируя активность пепсина, предохраняет эпидермальные факторы роста от распада, с одной стороны, и аккумулирует их вокруг язвы, с другой [13], что способствует более качественному заживлению язвенного дефекта.

После антихеликобактерной терапии, которая проводилась по поводу хронического гастрита типа В, при отсутствии жалоб можно ограничиться диетическими рекомендациями. При повышенной секреторной функции желудка показаны антисекреторные препараты – H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов, ИПН в поддерживающих дозах или антацидные средства.

Таким образом, используя рекомендации по лечению болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронического гастрита типа В, подавляющем большинстве случаев возможно достичь высокой эффективности в уничтожении бактерий *H. pylori*, заживлении язв, стихании воспаления в слизистой оболочке и избежать рецидивов заболевания в будущем.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Иванников И.О.* Преодоление резистентности *H. pylori* к антибиотикам: возможности и перспективы. В кн.: Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных *H. pylori* / II межд. симпозиум, 1–2 апреля 1999 г., Москва. С. 50–53.
2. *Маастрихтский консенсус 2–2000*, 21–22 сентября 2000 г. // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – №2. – с. 70–71.
3. *Anderson T.* Pharmacokinetics metabolism and interactions of acid pump inhibitors focus on omeprazol, lansoprazol, and pantoprazol // Clin. Pharmacokinet. – 1996. – N.31. – V. 9. – P. 28.
4. *Ceruschi c., Bietti L. et al.* Association of haemostatic parameters and gastric infection by *H. pylori* // Gut. – 1997. – N.41. – H. 127.
5. *Current European concepts of H. pylori infection.* The Maastriht consensus // Gut. – 1997. – N.41. – V. 1. – P.8–13.
6. *Dixon M.F.* *H. pylori* and acid peptic disease. In: Axon A.T.R. *H. pylori* role in gastroduodenal disease // London., Science Press, 1994, 18–34 p.
7. *Glupchinski Y.* Rasing antimicrobial resistance of *H. pylori* // 1998.
8. *Graham D.Y., Dore M.P.* Causes of variability of efficacy

// 1998.

9. *Halst R., Keller J., Tytgat G.* Treatment of *H. pylori* infection // Helicobacter. – 1996. – N.1. – V. 1. – P.6–19.
10. *Kuipers E., Perez-Perez G. et al.* *H. pylori* and atrophic gastritis importance of the *cagA* status // J. nat. . – 1995. – N.6. – P.1777–1780.
11. *Magraud F.* Moderators introductions – natural history of *H. pylori* // Scandinavian J. of gastroenterol. – 1996. – N.31. – P.3–10.
12. *Realdy G., Dore M., Piana A.* Pretreatment antibiotic resistance in *H. pylori* // Helicobacter. – 1999. – N.4. – P.106–112.
13. *Slomiany B., Nishikawa P. et al.* Colloidal bismuth subcitrat inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor // Am. J. Gastroenterol. – 1990. – N.85. – P.390–393.
14. *Sung J. et al.* Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *H. pylori* // New Engl. J. Med. – 1995. – N.332. – P.139–142.
15. *Tytgat G.* Treatment of peptic ulcers // Digestion. – 1998. – N.59. – P.446–452.
16. *Vogt K., Warrelmann M., Hahn H.* The minimum inhibitory concentration of various bismuth salts against campylobacter *pylori* // Z. Bact. – 1989. – N.271. – P.304–310.

## **МАСТРИХТСЬКИЙ КОНСЕНСУС 2-2000. ЯК КОРИСТУВАТИСЯ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ**

**Фадєєнко Г.Д.**

У статті розглядаються нові рекомендації Маастрихтського консенсусу 2-2000 з питань діагностики і лікування *H. pylori*-інфекції і можливості використання цих рекомендацій в лікувальних закладах України. На підставі результатів власних досліджень з урахуванням положень Маастрихтського консенсусу автором запропоновано схеми лікування *H. pylori*-інфекції, адаптовані для України.

## **MAASTRICHT CONSENSUS 2-2000. HOW TO USE RECOMMENDATIONS IN CLINICAL PRACTICE**

**Fadeyenko G.D.**

The new statements of recently established Maastricht Consensus-2-2000 for *H. pylori*-infection management and possibilities of its recommendations usage in Ukraine are discussed in this article. Based on the own experience and statements of Maastricht Consensus the author gives some schemes for *H. pylori*-infection management and recommendations for their adaptation in Ukraine.