Совершенствование эрадикационной терапии в Российской Федерации с учетом региональных особенностей

Проф. Ю.П.Успенский

СПб ГМУ им. И.П. Павлова

Санкт-Петербург

Терапия хронического гастрита и язвенной болезни:

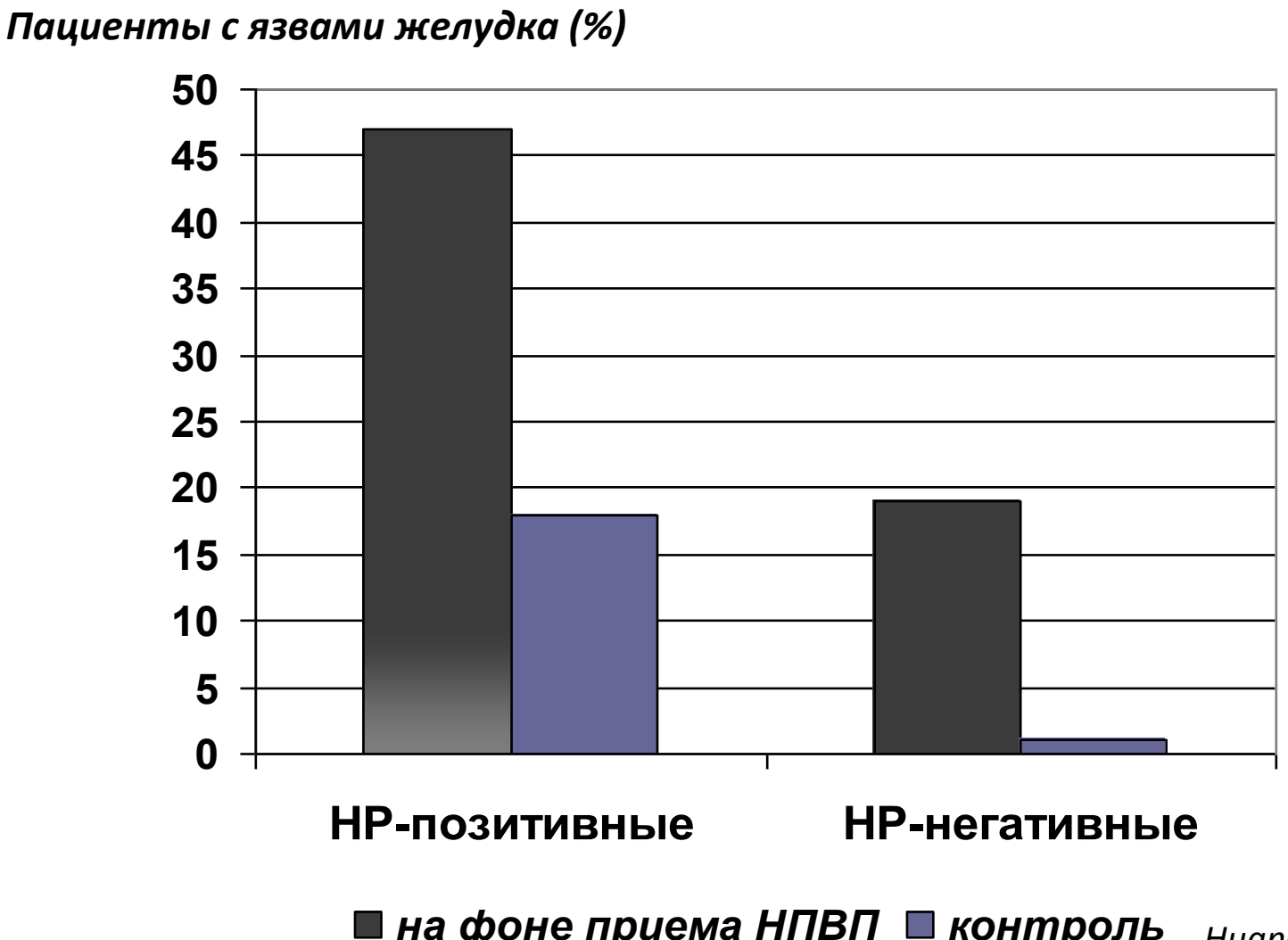
Эрадикация Helicobacter pylori ;

Подавление продукции соляной кислоты;

Цитопротекция и восстановление репаративных процессов СОЖ

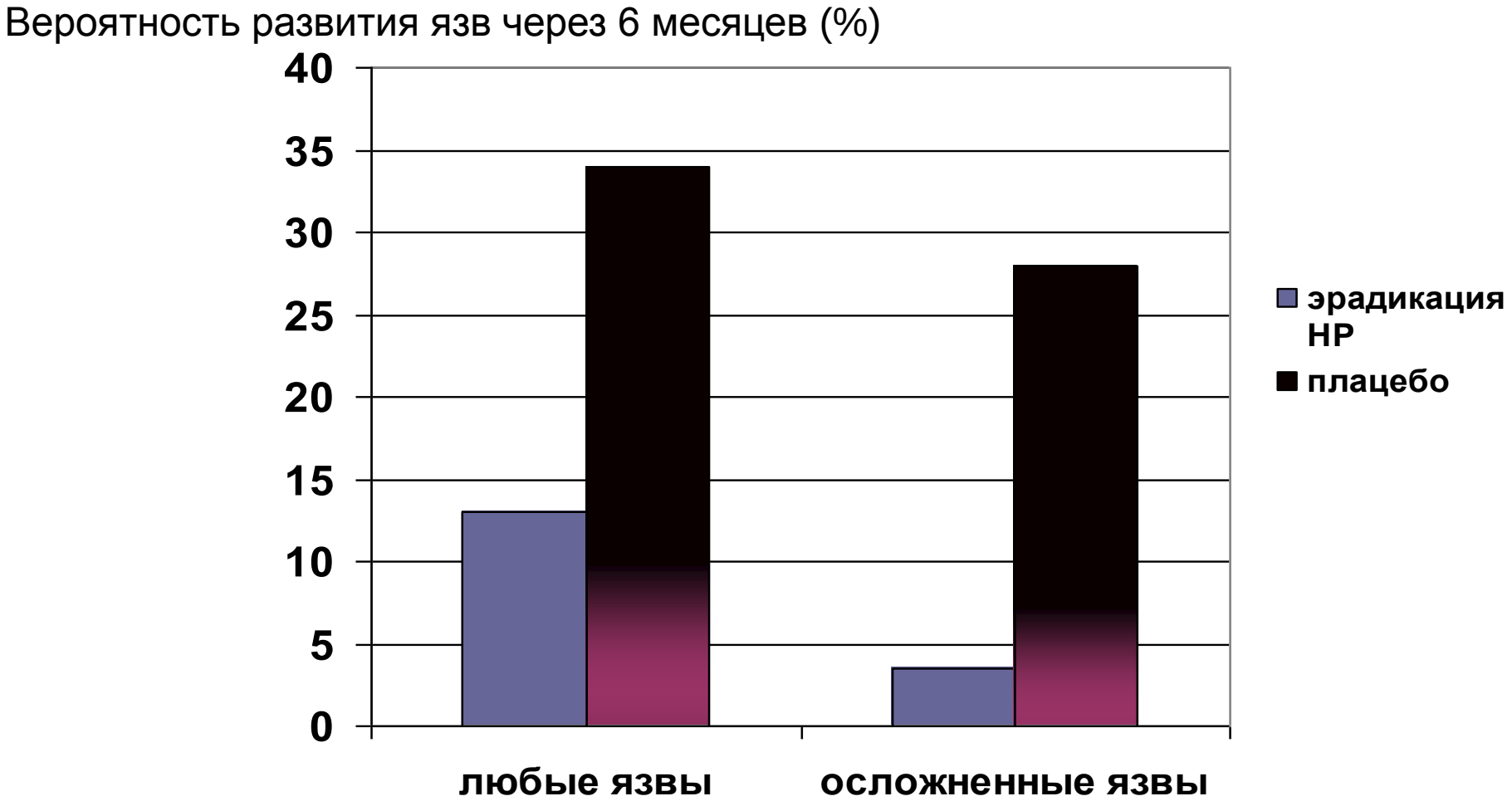
Яковенко Э.П.
«Загадки гастродуоденальных язв или как заживают язвы». Материалы 12 съезда гастроэнтерологов России. Москва. 2006 г.

Инфекция *H.pylori (HP)* и прием НПВП синергично увеличивают риск развития пептических язв



Huang et al 2002

Эрадикация H.Pylori, проведенная до начала лечения НПВП, снижает риск развития НПВП-гастропатий



Chan et al 2002

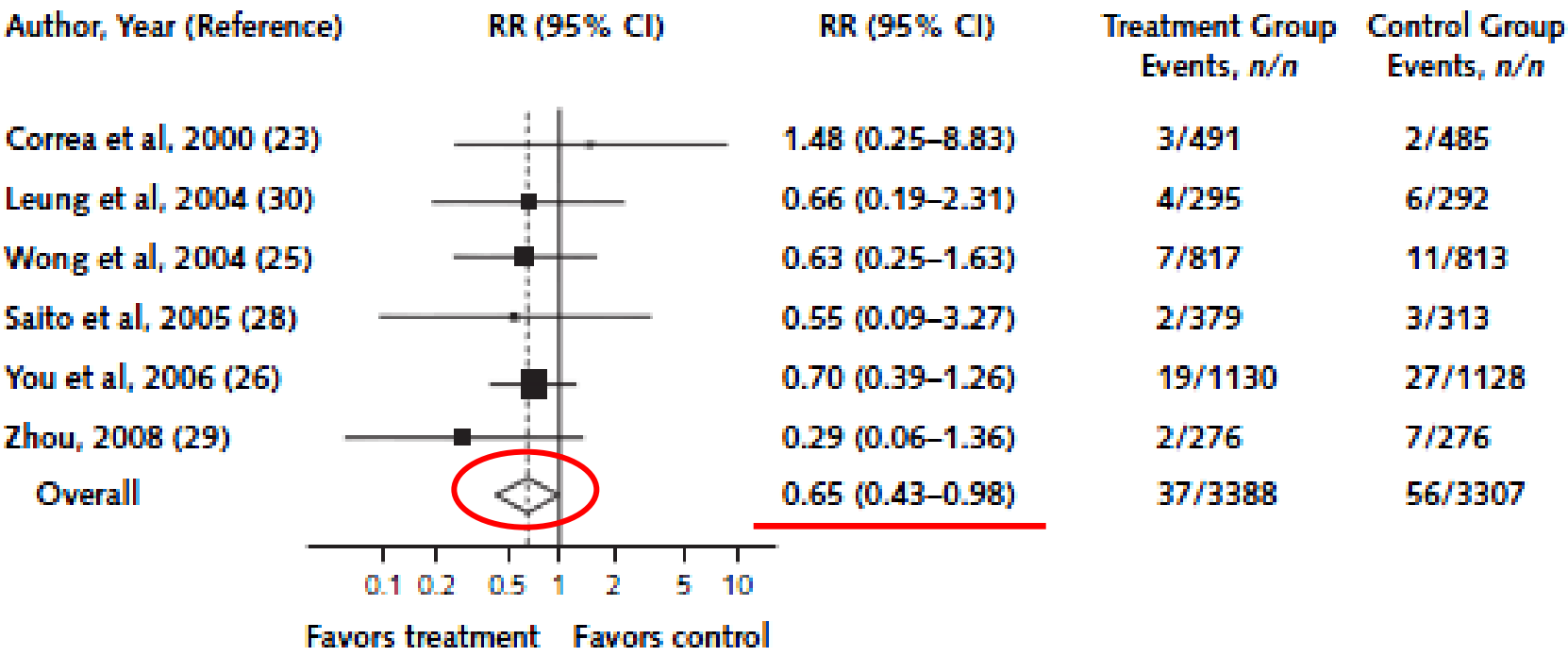
Обратное развитие хронического хеликобактерного гастрита под влиянием лечения:

- Уничтожение инфекции нормализует процессы клеточного обновления в слизистой оболочке желудка;
- Успешная эрадикация инфекции приводит к прерыванию в слизистой оболочке патологического каскада канцерогенеза и может рассматриваться как профилактика развития рака желудка

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*

Мета-анализ 6 исследований с включением 6695 пациентов

большинство пациентов имели атрофию или кишечную метаплазию



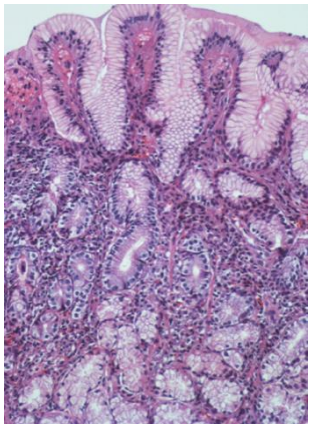
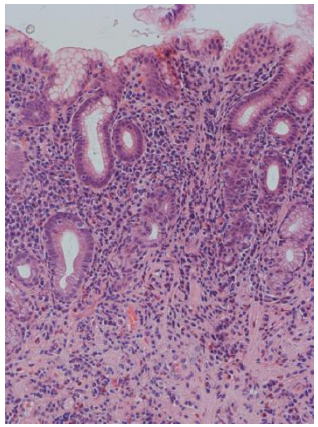
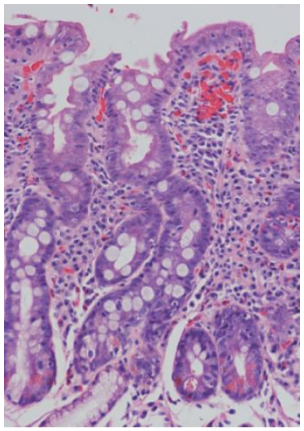
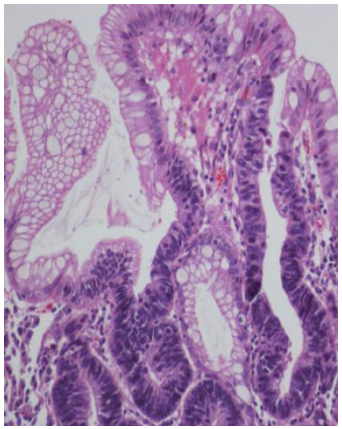
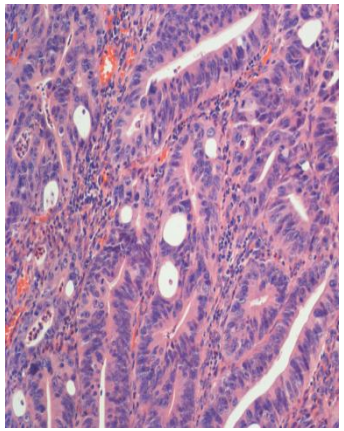
Риск развития рака желудка снижается на 35%

Fuccio L, et al. Ann Intern Med. 2009;151:121-8.

Когда эрадикация наиболее эффективна?

Каскад Корреа

Неатрофический гастрит	Атрофический гастрит	Метаплазия	Дисплазия	Рак

ЭРАДИКАЦИЯ

до развития предраковых изменений!!!

20 ВЕК-ВЕК ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, 21 ВЕК-ВЕК ГЭРБ (объединенная Европейская гастронеделя, Бирменгем, 1997)

Первой линией лечения во всех случаях ГЭРБ должно быть назначение адекватных доз современных ИПП.

Dent J, Brun J, Fendrick AM. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44: S1-16

Последствия недифференцированного назначения ИПП больным с изжогой:

-Рост в популяции числа больных с острыми кишечными инфекциями (клостридии, сальмонелез, кампилобактериоз), кандидоза органов пищеварения.

-Увеличение числа случаев внебольничных пневмоний.

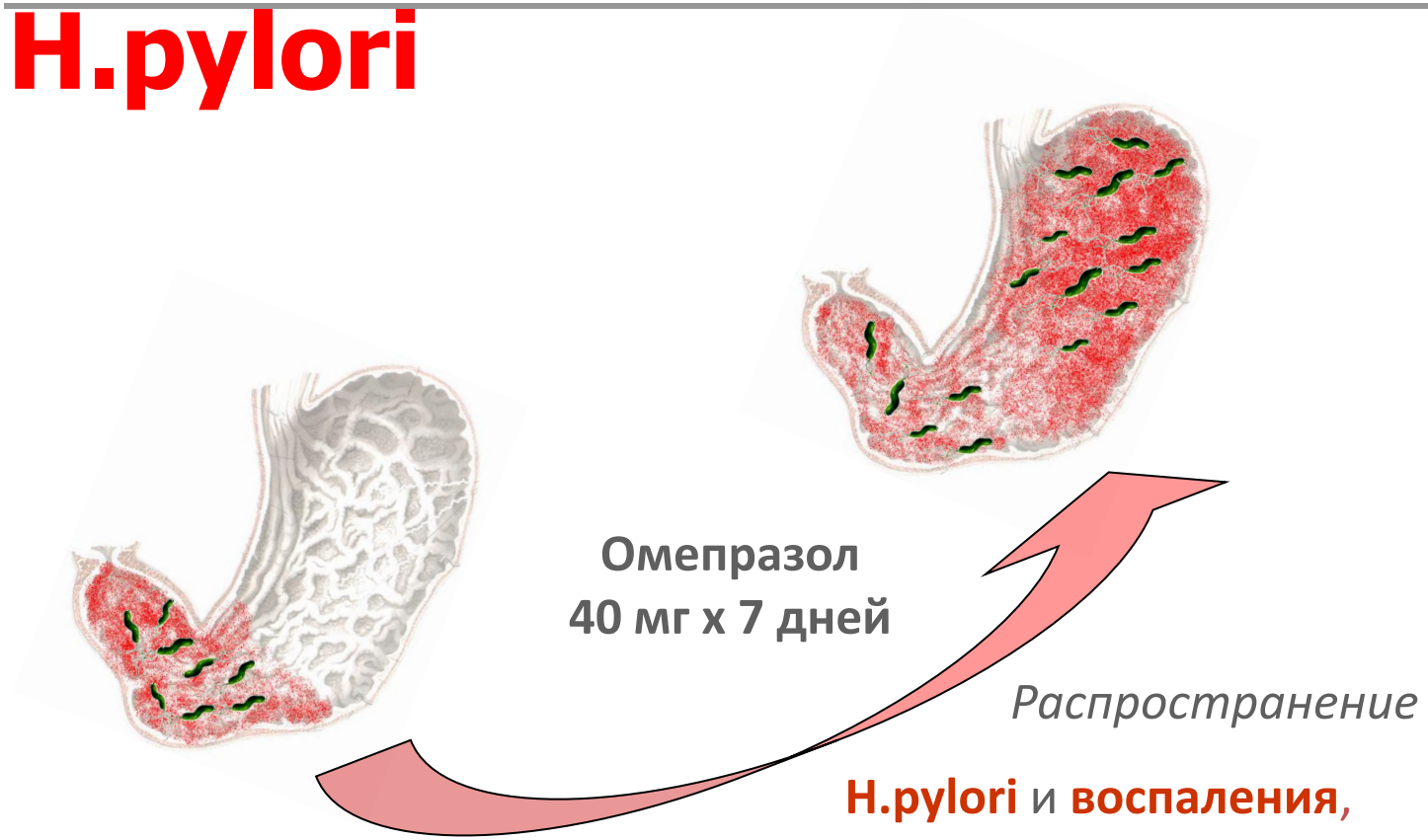
-Увеличение числа переломов шейки бедра.

и …

…

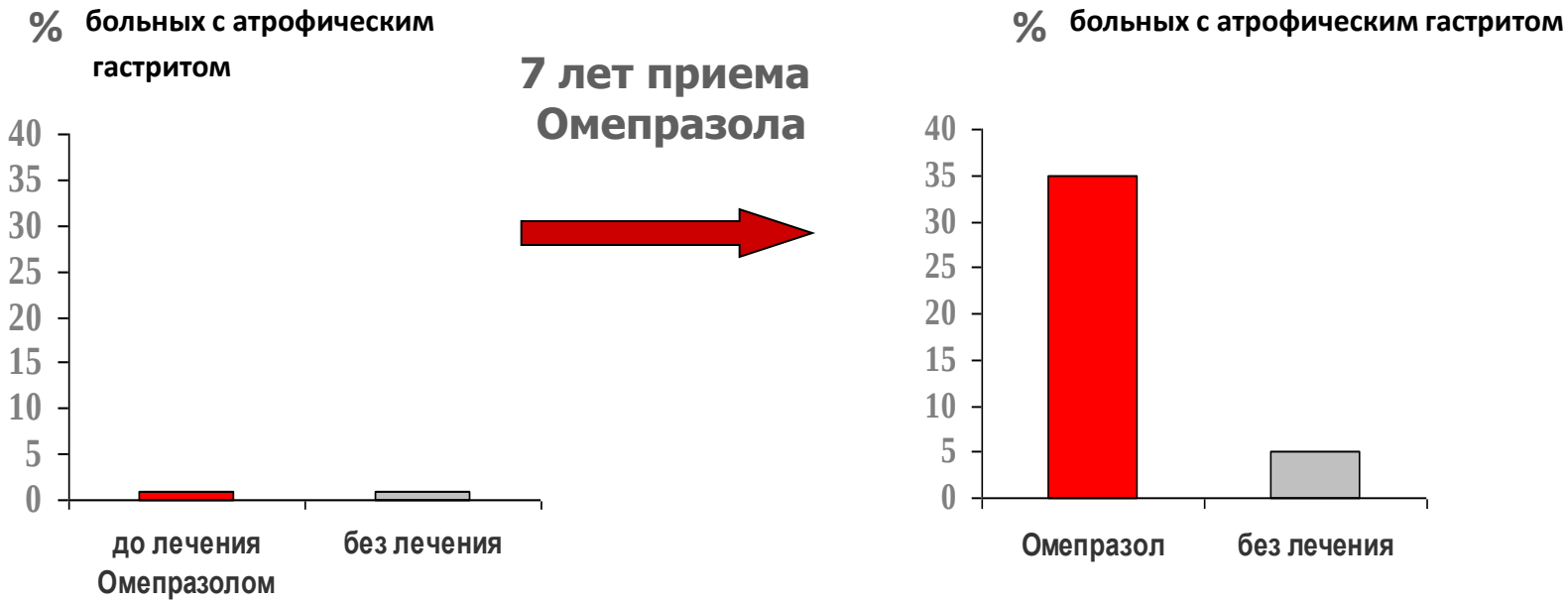
В условиях медикаментозно индуцированной гипо-ахлоргидрии меняется (расширяется) эволюционно выработанная среда естественного обитания микроорганизма Helicobacter pylori, что увеличивает риск развития рака желудка!

Феномен «экспансии» H.pylori



Graham DY et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jan;17(2):193-200.
Meining A. et al., Aliment.Pharmacol.Ther, 1997,Aug: 11(4):729-34

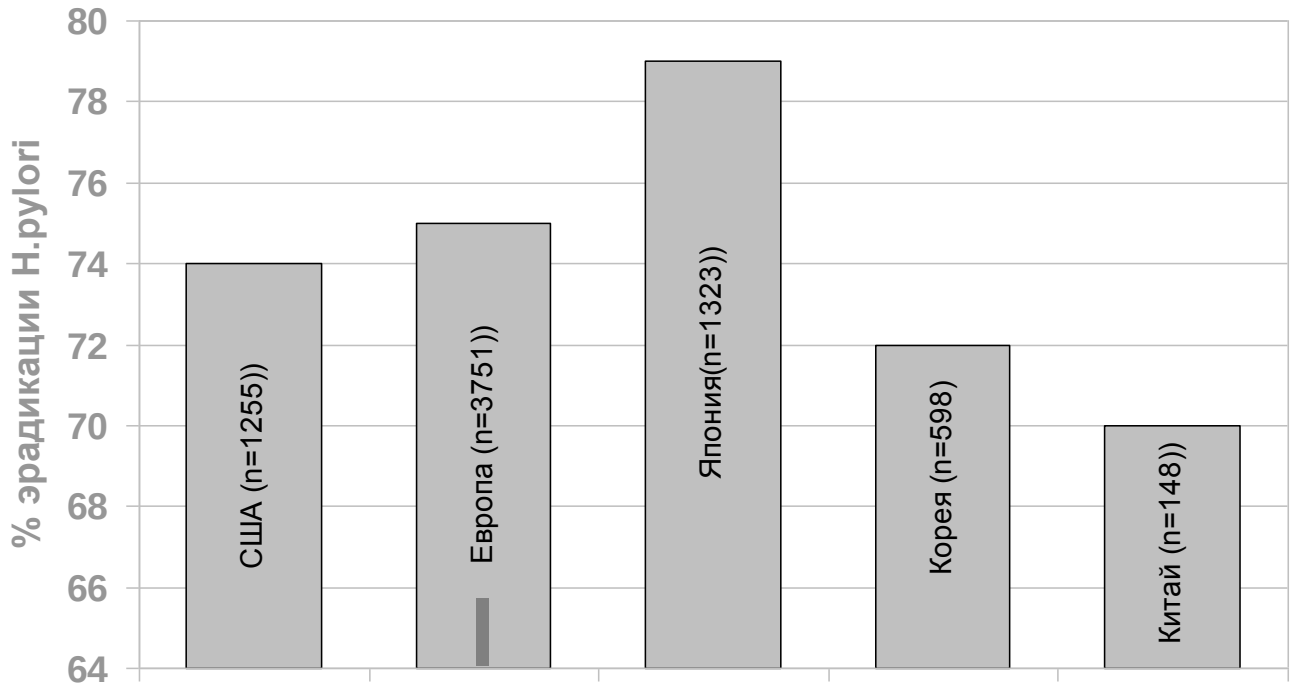
Атрофические изменения СОЖ прогрессируют на фоне терапии ИПП



Kuipers DY, 1996

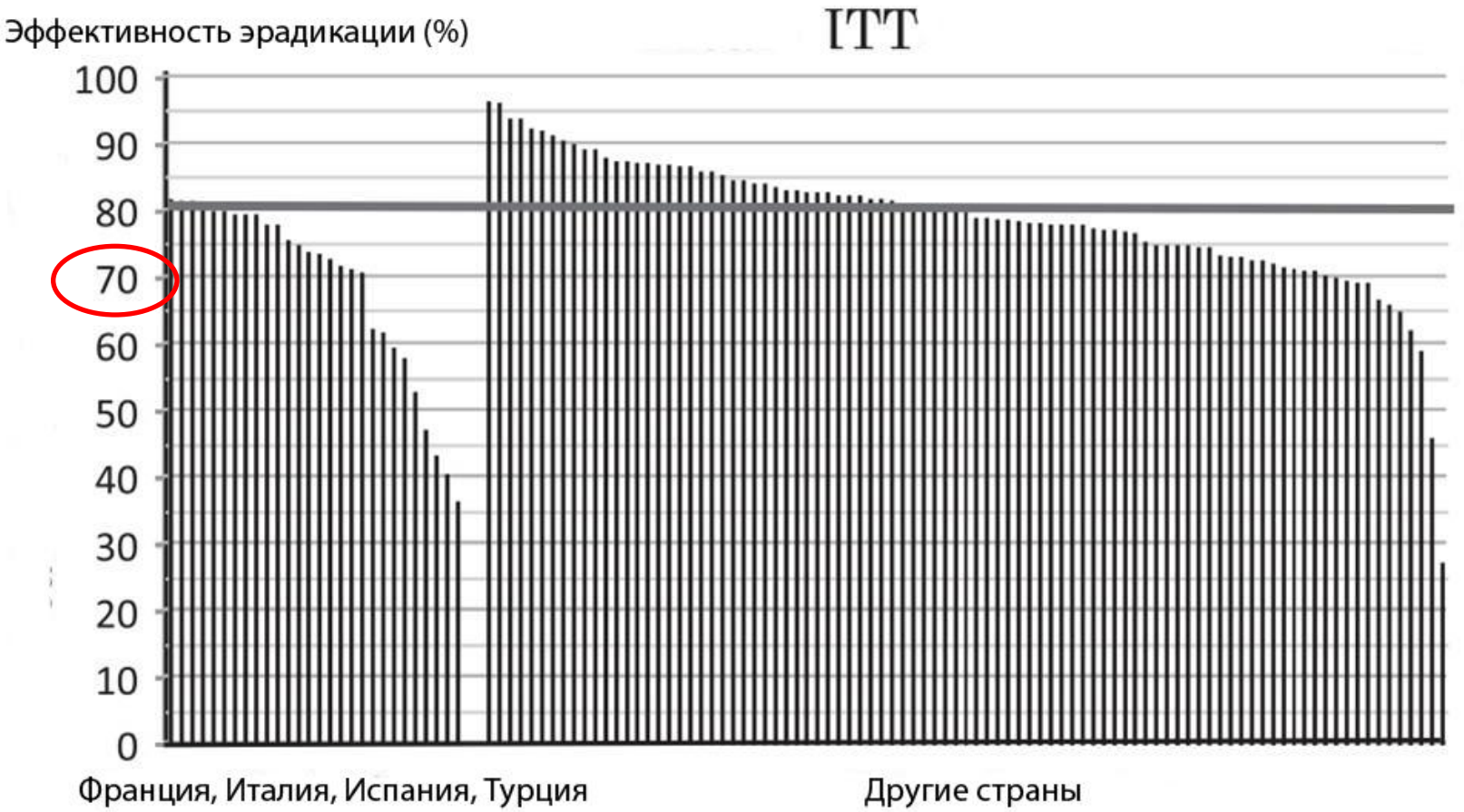
Предварительная эрадикация Helicobacter pylori строго необходима перед началом терапии ингибиторами протонной помпы длительностью свыше 1-й недели для предотвращения антро-кардиальной экспансии микроорганизма и развития атрофического пангастрита.

Результаты клинических исследований с применением схемы ИПП+Кла+Амо



Graham D., 2007

Снижение эффективности тройной терапии



Graham D.Y, Fischbach L. Gut 2010;59:1143-53

Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.

Важные постулаты (Maastricht-4, 2010)

1. Кларитромицин рекомендуют использовать в схемах эрадикационной терапии первой линии при условии, что в данном регионе первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину не выше 15-20%
2. Метронидазол рекомендуют использовать в схемах эрадикационной терапии первой линии при условии, что в данном регионе первичная резистентность *H. pylori* к метронидазолу не выше 40%

Резистентность к кларитромицину, определенная молекулярно-генетическими методами, по данным, обобщенным F.Megraud, в Европе достигла, 46%.

Cambau E., Allerheiligen V., Coulon C., et al. Evaluation of a new test for molecular detection of antibiotic resistance in Helicobacter pylori – J.Clin.Microbiol., 2009, v.47 (11), p.3600-3607.

«…суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии 1 линии, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что в случае чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем у 87,8%, а при устойчивости к кларитромицину – только у 18,3% пациентов»

F.Megraud 2009

Частота распространенности устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* в России

- Москва:
- Взрослые: 15,8%, где первичная резистентность – 5,3%, вторичная – 10,5% - 2011 год – ПЦР (Лазебник Л.Б. и соавт., 2011).
- Санкт-Петербург:
- Дети: 28% в 2007 и 39% в 2008 году - ПЦР (Корниенко Е.А., Паролова Н.И., 2006)
- Взрослые: 40% в 2009 году – ПЦР (Барышникова Н.В. И соавт., 2009)

  36% в 2012 году – бак. анализ (Сварваль А.В., 2012, руководитель -чл.-корресп. РАМН Жебрун А.Б.)
- Казань:
- Взрослые: 10-11,4% - 2011 год - ПЦР (Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт., 2011)
- Башкортостан:
- Дети: 18,47% - 2010 год – ПЦР (Нижевич А.А., 2010)
- Смоленск:
- Взрослые: 7,6% к эритромицину – 2010 год – бак. анализ (Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. , 2011)

Маастрихт IV: схемы лечения

Регионы с низким уровнем резистентности

Первая линия

Тройная терапия
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Квадротерапия
ИПП в стандартной дозе 2 раза всут
ВТД (Де-Нол) 120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сут
Метронидазол 500 мг 3 раза в сут
Тетрациклин 500 мг 4 раза в сут

Вторая линия

Квадротерапия

Тройная терапия с левофлоксацином
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Левофлоксацин 250 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Третья линия

Определение чувствительности к антибиотикам

Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.

Маастрихт IV: схемы лечения
Регионы с высоким уровнем резистентности

Первая линия

Квадротерапия
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
ВТД (Де-Нол) 120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сут
Метронидазол 500 мг 3 раза в сут
Тетрациклин 500 мг 4 раза в сут

Последовательная или одновременная терапия
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут
Тинидазол 500 мг 2 раза в сут

Вторая линия

Тройная терапия с левофлоксацином
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Левофлоксацин 250 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Третья линия

Определение чувствительности к антибиотикам

Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61:646-664.

Флемоксин Солютаб®

амоксициллин 1000 мг

- Флемоксин Солютаб® ключевой компонент в схемах эрадикации *H. pylori* первой линии.[1,2]
- Характеризуется высокой природной активностью в отношении *H.pylori* и очень низким уровнем вторичной резистентности[3-6]
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на микрофлору кишечника[5,6]

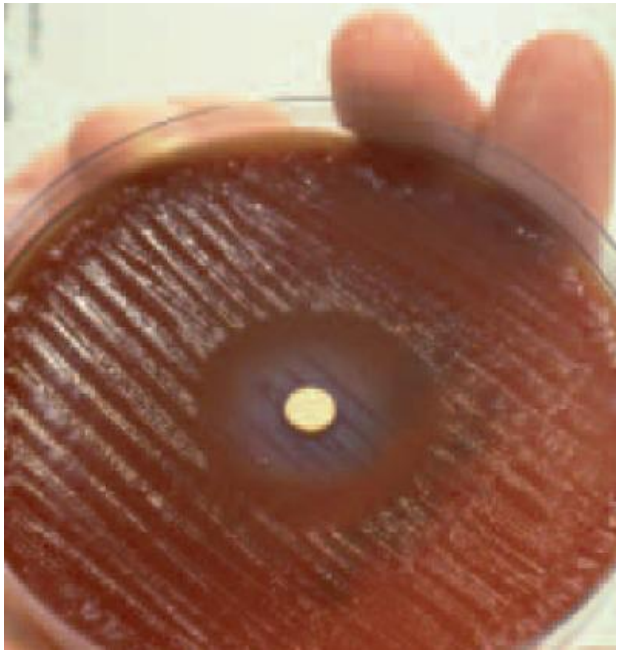
рег.уд.ЛС-001852 от 19.08.2011

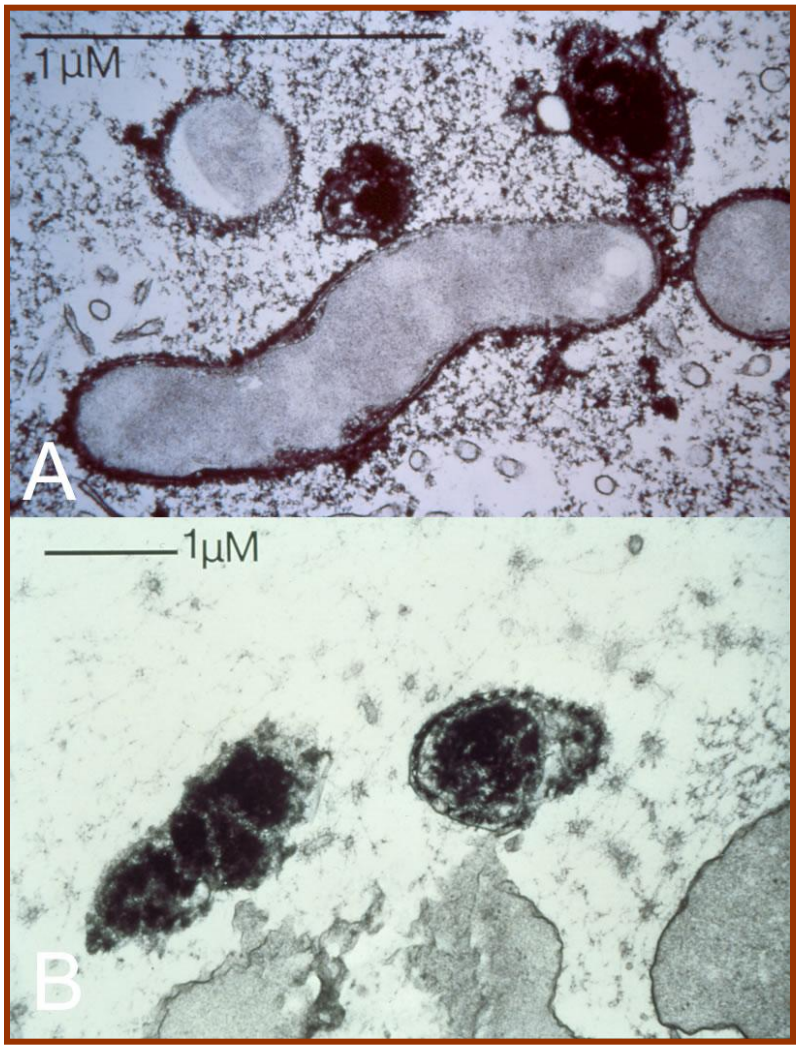
1. *Malfertheiner P., et al. Gut 2012; 61: 646-664.*
2. *Рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012;1:87-89.*
3. *Кудрявцева Л. В., и др. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей - М.; 2004.*
4. *Megraud F., et al. Gut 2012: doi:10.1136/gutjnl-2012-302254 К третьей фразе Богомильский М.Р. Лечащий врач 2000;1:4-8.*
5. *Таточенко В.К. Consilium medicum. Педиатрия 2004;6(1).*
6. *Cortvriendt WR et al. Arzneimittelforschung 1987; 37 (8); 977–979;*

Де-Нол®: характеристика препарата

1 таблетка содержит
120 мг
в пересчете на оксид
висмута

Висмута трикалия дицитрат – антибактериальное действие





- Преципитация на мембране
- Нарушение проницаемости
- Цитолиз

Marshall B.J. et al. Digestion 1987;37 (Suppl. 2):16-30

Эффекты Де-Нола в отношении *H.pylori*

- Действует на вегетативные и кокковые формы микроорганизма
- Образует комплекс с белками бактериальной стенки, вызывая дезинтеграцию клетки
- Блокирует адгезию *H. pylori*
- Блокирует синтез АТФ в бактериальной клетке
- Блокирует подвижность *H. pylori*
- Подавляет активность ферментов *H. pylori*

Отсутствие резистентности, как первичной, так и приобретенной

1.Wagner S, Beil W, Mai UE, et al. Interaction between Helicobacter pylori and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs . Pharmacology 1994; 49(4): 226-37.

2. Л.Б. Лазебник, Ю.В.Васильев, П.Л.Щербаков. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение.

3. В.А. Исаков, И.В. Домарадский. Хеликобактериоз. Москва. Медпрактика-М, 2003 г., с. 342-356.

INFECTION

Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication

Peter Malfertheiner

Добавление висмута к терапии первой линии может сохранять высокую эффективность эрадикации даже при резистентных штаммах.

В этом случае не требуется мониторинг растущей резистентности к кларитромицину и висмут-содержащая квадротерапия может компенсировать отсутствие новых, альтернативных антибиотиков

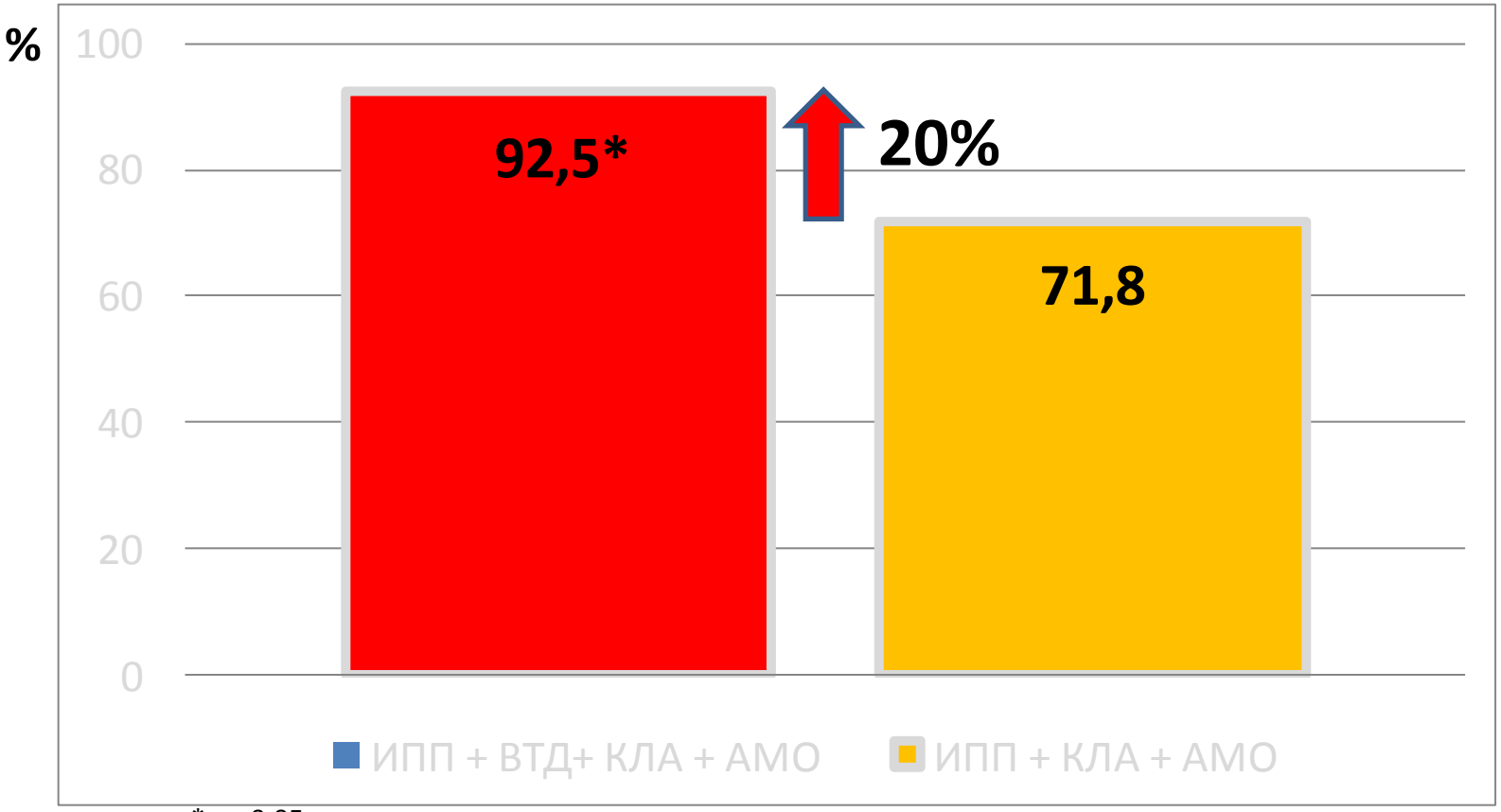
Malfertheiner P., 2010

Эффективный способ преодоления резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину – добавление к стандартной терапии (ИПП+А+Кл) Де-Нола

Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. Helicobacter 2010;15:233-238.

Malfertheiner P. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:538-539.

Тройная терапия + Висмута трикалия дицитрат Российский опыт



*p < 0,05 – статистически значимые различия

ИПП – ингибитор протонной помпы ВТД – висмута трикалия дицитрат
АМО – амоксициллин КЛА – кларитромицин

Маев И.В., Самсонов А.А. с соавт. Р. ЭиКГ 2012;8:92-97.

Какие еще есть преимущества использования препаратов висмута (Де-Нол) в схемах эрадикационной терапии H. pylori-ассоциированных заболеваний?

- Цитопротективный эффект и положительное влияние на качество послеязвенного рубца;
- Предупреждает повышенный рост условно-патогенной микрофлоры на фоне приема антибиотиков (кишечный антисептик);
- Не вызывает развития антибиотико-ассоциированной диареи

Влияние висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) на *H.pylori* – ассоциированное воспаление :

- Подавление продукции цитокинов клетками воспалительного инфильтрата [1];
- Усиление продукции PgE2 - улучшение кровотока в СО [2];
- Прямой эффект нейтрализации свободных радикалов [3];
- Предохраняет ЭФР от расщепления пепсином [4].

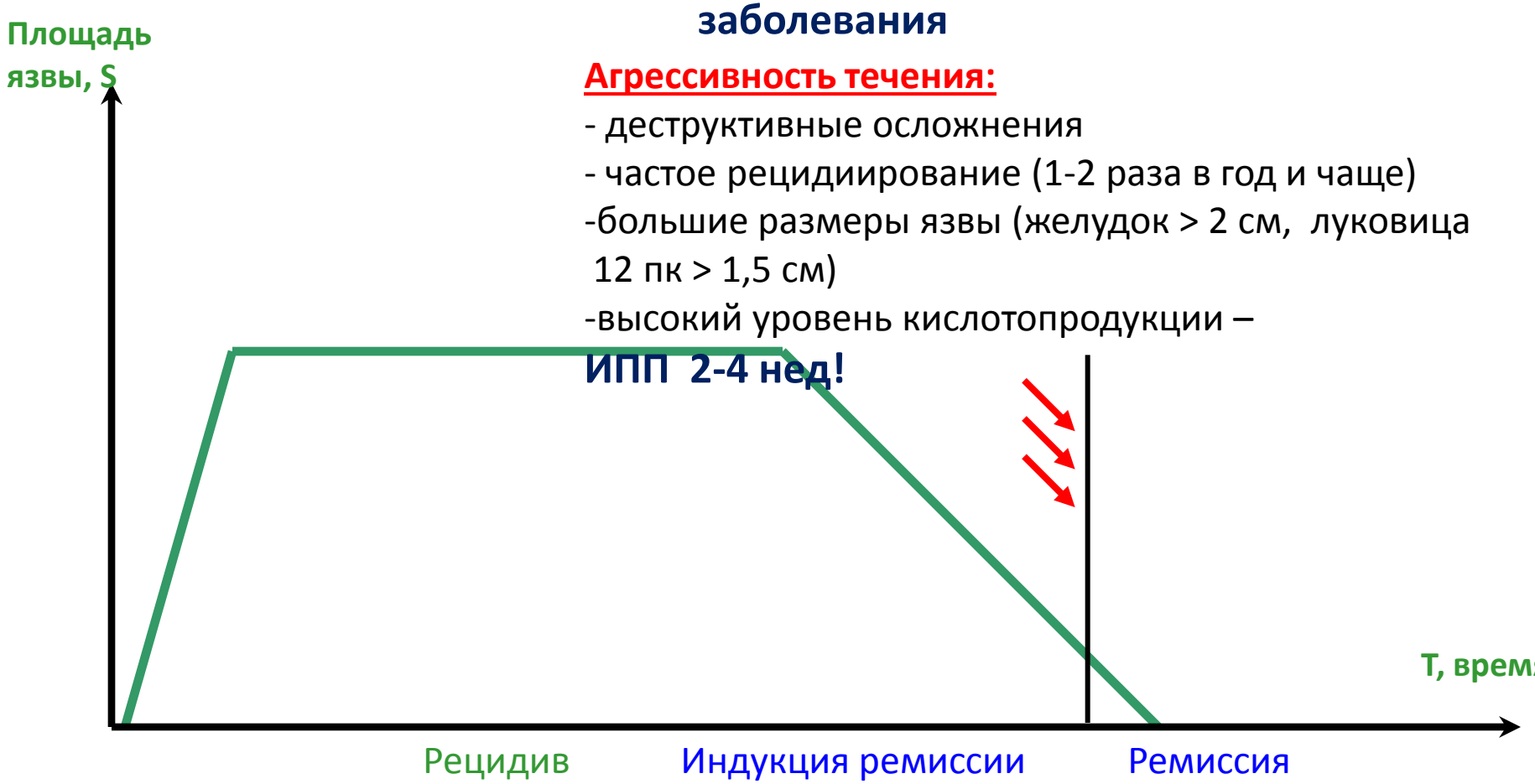
1. А.В.Яковенко, П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко и соавт. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2006, № 2, с. 3-4.

2. Hall DWR, van der Hoven WE. Gastric mucosa protective effects of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Int J Tiss React. - 187, v. 9, p. 427-432.

3. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X., et al. Digestive Diseases and Sciences. – 1999. – Vol. 44. – P. 2419–2428.

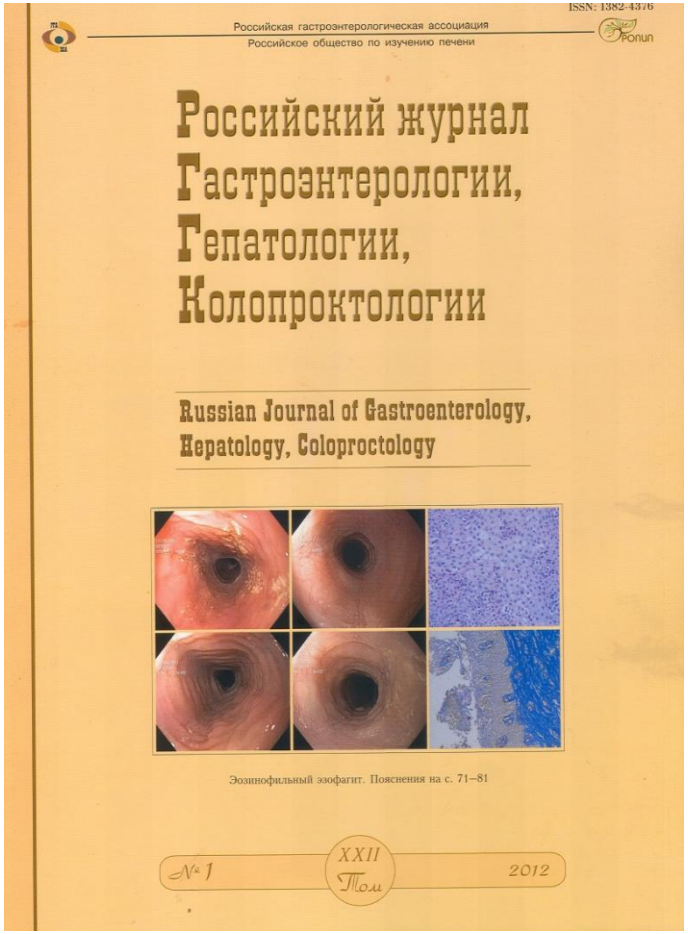
4. Wagstaff AJ et al. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease.
Drugs 1988; 36: 132-157

Дифференцированная фармакотерапия язвенной болезни в зависимости от характера клинического течения и фазы рецидива заболевания



СЕКРЕТОЛИТИКИ (ИПП) **ЦИТОПРОТЕКТОРЫ** **Де-Нол** **4-8 нед.!**

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации



Тройная терапия + Де-Нол

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4-8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка

Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012;1:87-89.

Helicobacter pylori и грибы рода Candida

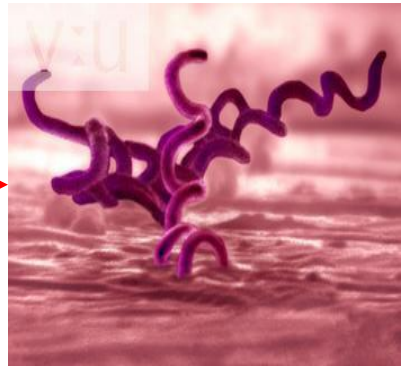
Появились исследования, в которых дрожжеподобные микромицеты рассматриваются в качестве переносчиков HP. К этому мнению пришли, определив наличие генов, специфических для HP, в дрожжеподобных грибах, содержащихся в ротовой полости

Siavoshi F. et al., 2008

Эволюционно-выработанные симбиотические взаимоотношения между H. pylori и дрожжеподобными грибами

По R.Malekzadeh et al., AIM, 1998

Пенетрация капсулы и клеточной стенки гриба



Адгезия H.pylori к плазменной мембране гриба и образование вакуоли

Расположение микроорганизма внутри вакуоли

Приобретение H.pylori устойчивости к изменяющимся условиям среды желудка(ph, температура, пищевые и желчные детергенты и др.)

Категории больных, которым показано дополнительное включение в состав комплекса эрадикационной терапии антимикотика пимафуцин или назначение пимафуцина в виде 7-10-дневного курса по 100мг. 4 р/д после проведения эрадикации :

- Больные, у которых определяются клинико- лабораторные критерии кандидозного дисбиоза кишечника;
- Больные, которым в течение предшествующего года проводилась эрадикационная терапия;
- Больные, которым в течение предшествующего года проводилась курсовая антибактериальная терапия;
- Больные с иммунодефицитами;
- Больные, получающие лучевую или гормональную терапию;
- Больные, у которых выявляются признаки кандидоза других органов (молочница у женщин, ротовой полости, пищевода, перианальной области.)

Нистатин

Побочные реакции:

- аллергические реакции: сыпь, крапивница
- явления диспепсии- тошнота и рвота,боли в животе

Противопоказания:

- язвенная болезнь, панкреатиты, нарушение функции печени
- беременность (при лактации - прекращение кормления)

Сравнительная эффективность

	Натамицин	Нистатин
Фунгицидное действие	+	+
Резистентность	Отсутствует	10-20%

ПИМАФУЦИН: преимущества

- Практически не абсорбируется;
- Таблетки для приема покрыты оболочкой, растворяющейся только в кишечнике;
- Резистентность к пимафуцину в клинической практике не встречается;
- Можно назначать в период беременности и лактации, а также детям любого возраста

ПИМАФУЦИН (натамицин)

- Кишечнорастворимые таблетки **Пимафуцина** – препарат выбора для селективной деконтаминации при кандидозе кишечника

- Способ применения: по 1 таблетке (100 мг) 4 раза в день после еды 5-10 дней

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ