

Современные подходы к лечению Нр инфекции согласно новым рекомендациям.



**ЗДОРОВЬЕ
БУДУЩИХ
ПОКОЛЕНИЙ**
некоммерческое
партнерство



4 МАЯ 2017

***Наталья Михайловна Хомерики
Больница Пущинского научного центра
РАН***



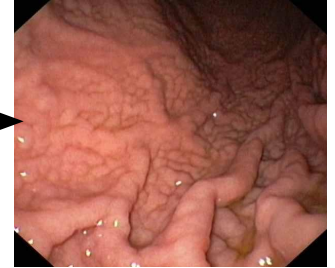
Р.Уоррен и Б. Маршалл.

Путь от открытия НР до Нобелевской премии: 1983-2005



Инфекция НР

Хронический гастрит



Гастрит-ассоциированные болезни.

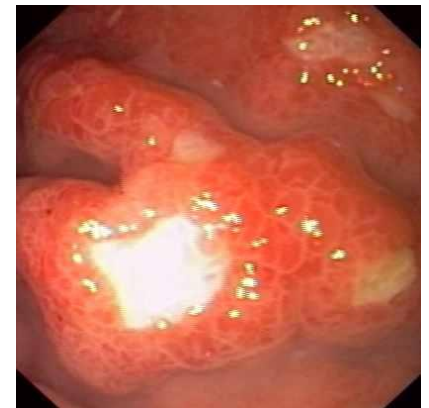
Пептическая язва



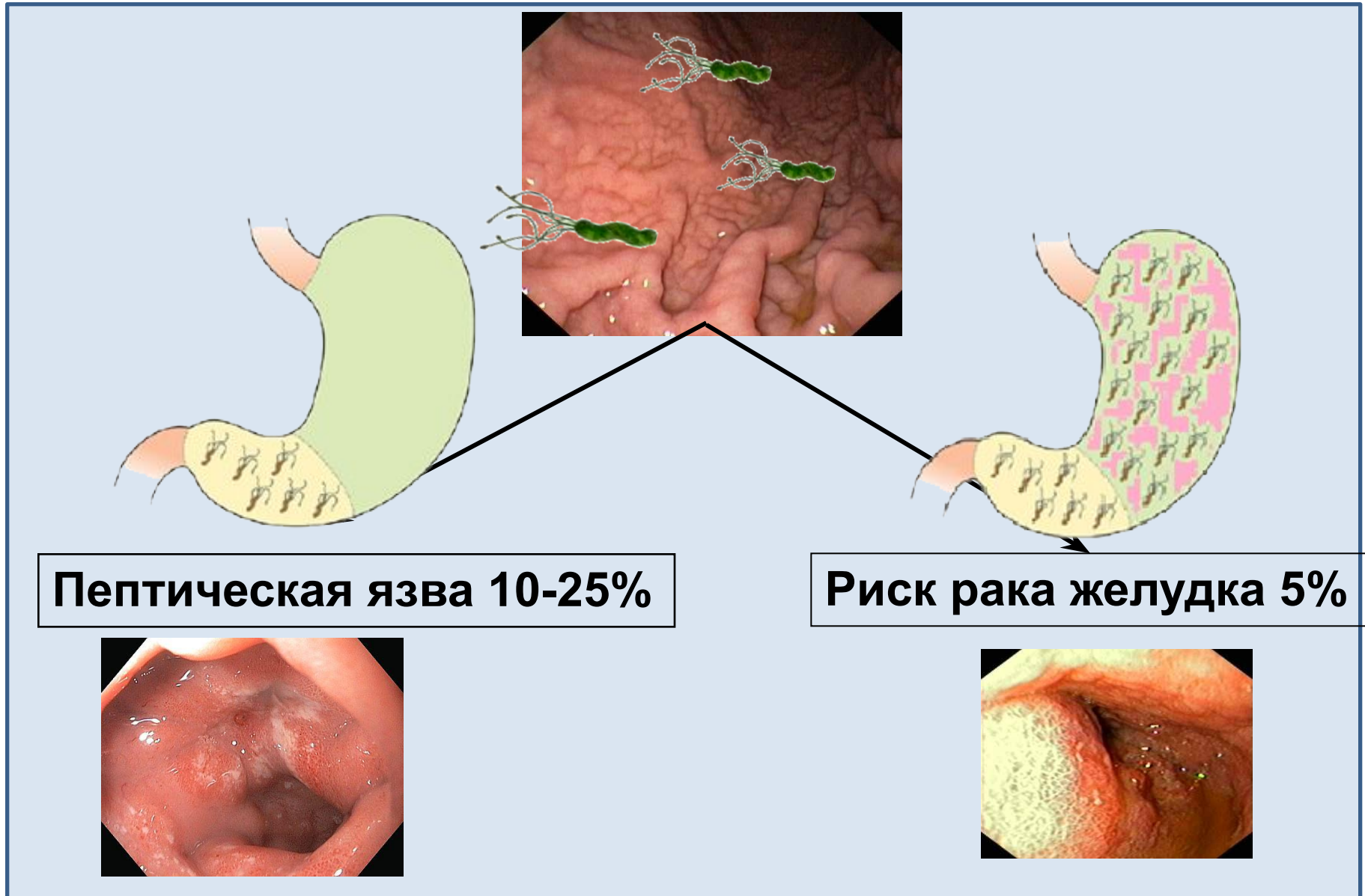
Рак



MALT-лимфома



Хеликобактерный гастрит



Глобальное бремя рака.

Информационный бюллетень
№297 ВОЗ февраль 2012

Информационный бюллетень
№297 ВОЗ февраль 2014

В 2008 году от рака произошло 7,6 миллиона случаев смерти, 13% всех случаев смерти. Основными типами рака приводящими к смертности, являются:

- рак легких – 1,37 миллиона
- **рак желудка – 736 000 случаев смерти**
- рак печени – 695 000 ;
- рак толстой кишки- 608000 ;
- рак молочной железы – 458 000 ;
- рак шейки матки – 275 000

Прогноз: смертность от рака в мире будет продолжать расти и в 2030 году превысит 13,1 миллиона.

В 2012 году произошло 8,2 миллиона случаев смерти от рака. Основными типами рака являются:

- рак легких – 1,59 миллиона случаев
- рак печени – 745 000 случаев смерти;
- **рак желудка – 723 000 случаев смерти;**
- рак толстой кишки – 694 000 случаев
- рак молочной железы – 521 000 случаев
- рак пищевода – 400 000 случаев смерти

Прогноз: число случаев заболевания от рака будет продолжать расти от 14 миллионов в 2012 году до 22 миллионов в следующие десятилетия. (1)

«Портрет» рака желудка в России

Заболеваемость – 40.000

Смертность – 34.000

**Диагностика на III-IV
стадии – 70%**

**Летальность в течение года
после установления диагноза – 51%**



**4 место в структуре заболеваемости
и 2 в структуре смертности**

Чиссов В.И., с соавт. Злокачественные новообразования в России в 2010 году.

М.:ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» 2012 - 260 с.

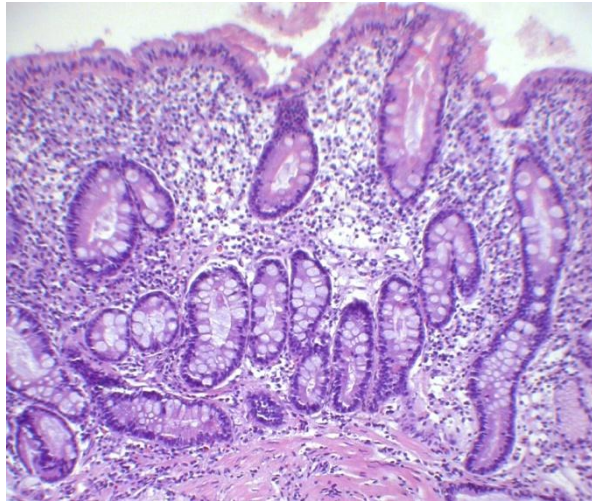
Чиссов В.И., с соавт. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году М., 2012; 240 с.

Схема канцерогенеза. Р. Correa.

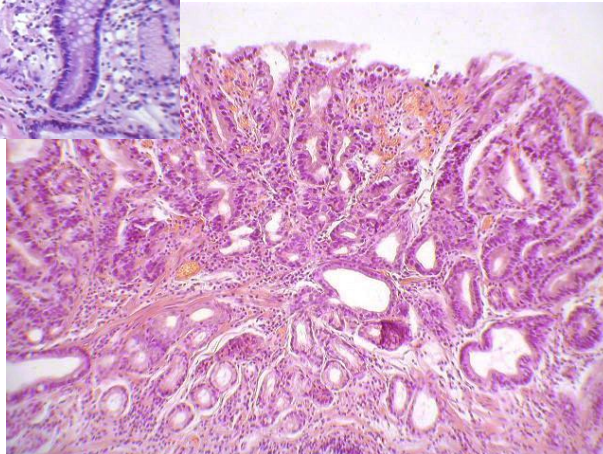
Хр.гастрит
неатрофический



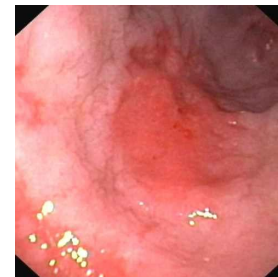
Хр.атрофический
гастрит



Кишечная
метаплазия

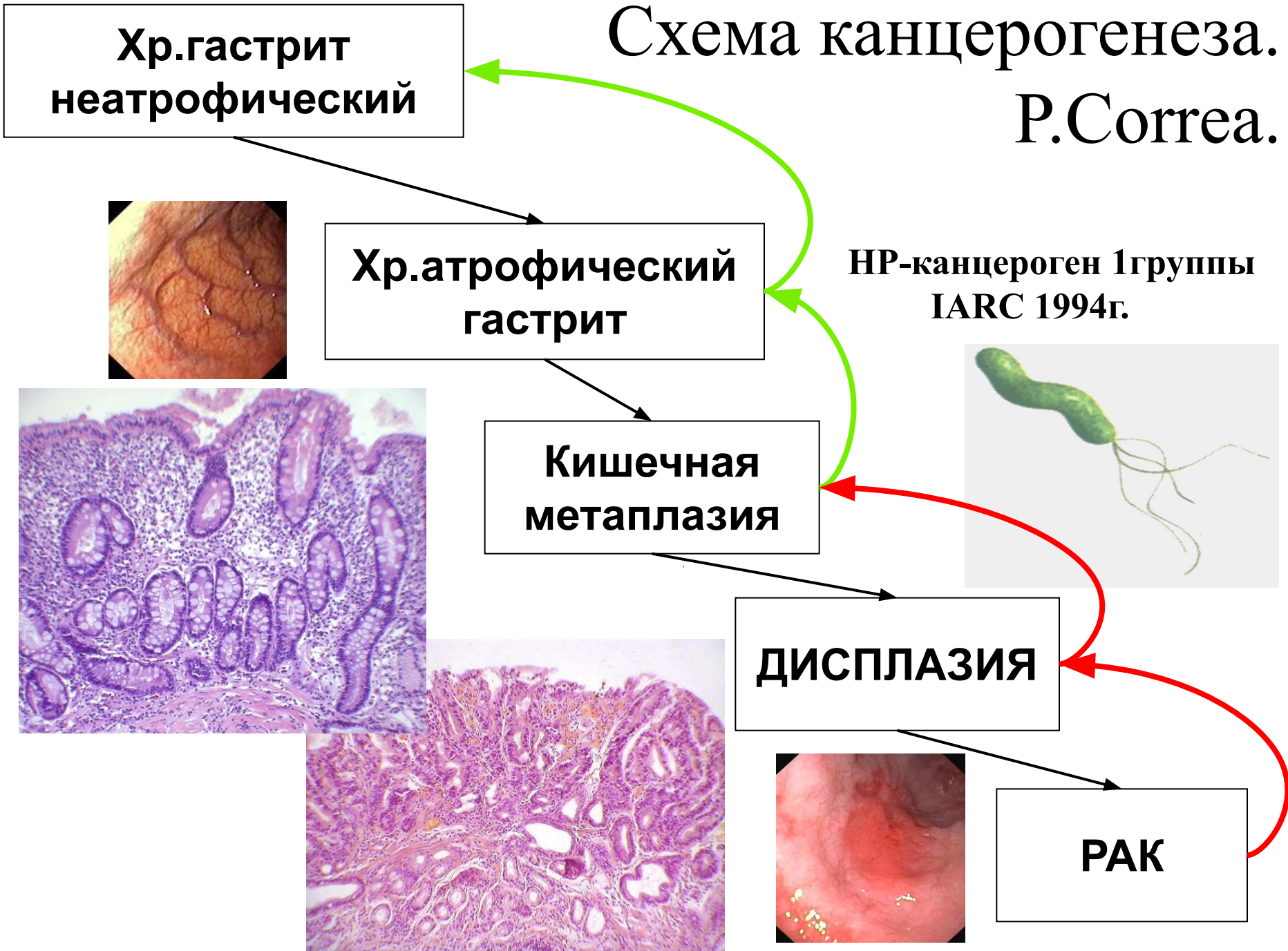
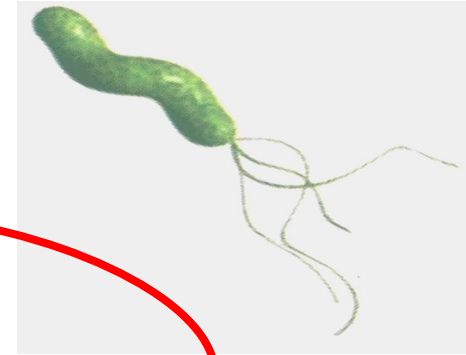


ДИСПЛАЗИЯ

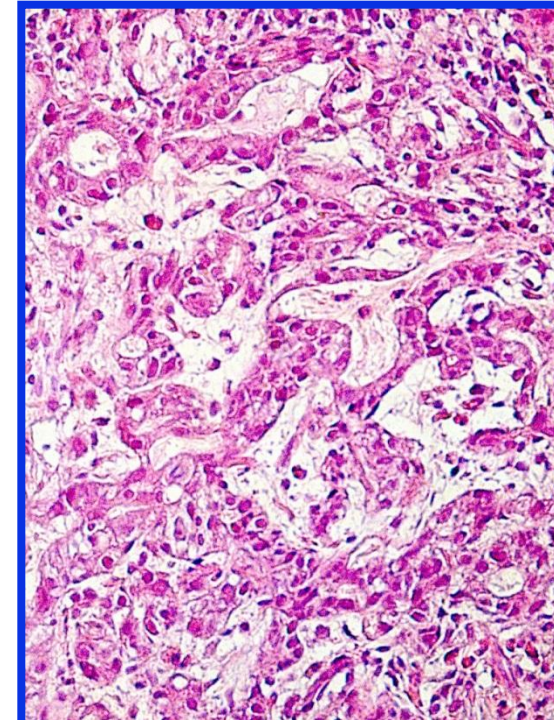
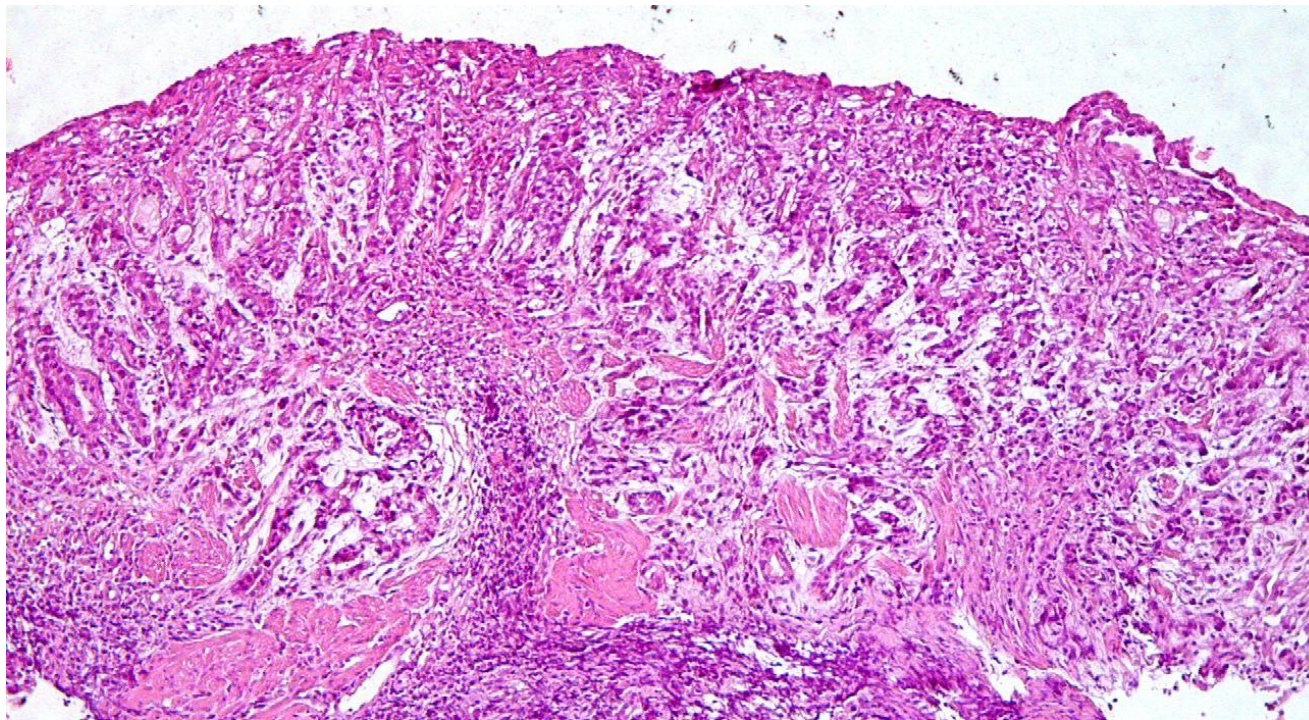


РАК

НР-канцероген 1 группы
IARC 1994г.



К раку желудка приводит не сама бактерия – *Helicobacter pylori*, а вызванное ею воспаление слизистой оболочки желудка



Международные рекомендации по диагностике и лечению инфекции

H.pylori:

- *The American College of Gastroenterology,*
 - *Maastricht/Florence V,*
 - *The Second Asia-Pacific Consensus Conference,*
 - *Japan*
 - *Chinese National management of HP infection*
-



Management Of Hp Infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report



P. Malfertheiner et al.

Gut Online First, published on October 5, 2016

Киотский глобальный консенсус по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту 2015



*Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut 2015;64:1353-1367,*₁₂

- Аутоиммунный гастрит
- Инфекционные гастриты
 - *H. pylori*-индуцированный гастрит
 - Бактериальный гастрит, но не *HP*-ассоц.
 - Флегмона желудка
 - Вирусный гастрит
 - Грибковый гастрит
 - Паразитарный гастрит
- Гастрит, вызванный ЛС
- Алкогольный гастрит
- Радиационный гастрит
- Химический гастрит
- Гастрит, связанный с рефлюксом желчи
- Гастрит, вызванный другими специфическими внешними причинами
- Лимфоцитарный гастрит
- Болезнь Менетрие
- Аллергический гастрит
- Эозинофильный гастрит
- Гастрит при саркоидозе
- Гастрит при васкулитах
- Гастрит при болезни Крона

Этиологическая классификация гастритов, предложенная на Киотской конференции

Киотский глобальный консенсус по Helicobacter pylori-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. No 28. С. 1673–1681.

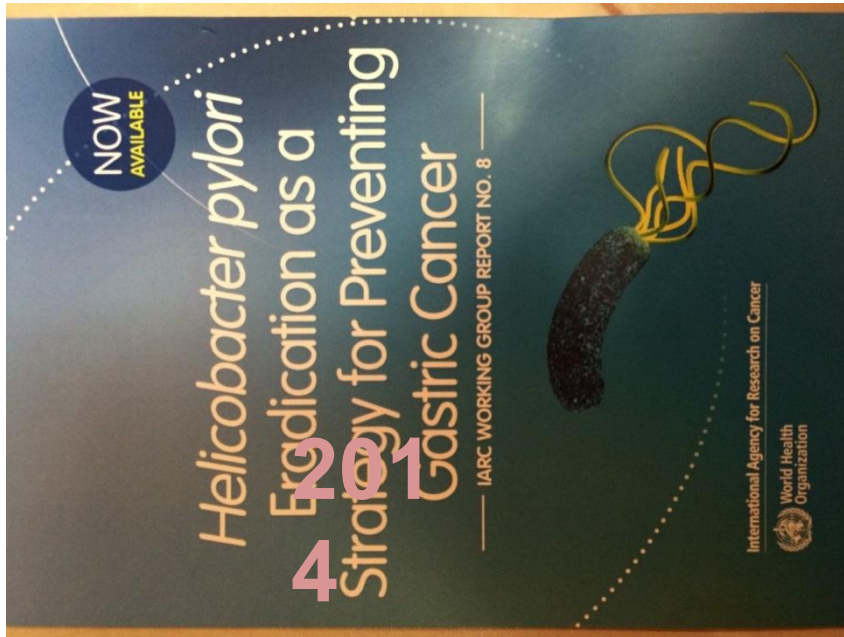
- *H. pylori*-ассоциированный гастрит – это инфекционное заболевание, даже если пациент не предъявляет жалоб и вне зависимости от наличия осложнений.

Киотский глобальный консенсус 2015.

Маастрихт-V, 2016г.

- Инфицированным *H. pylori* должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо противопоказаний
- Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка .

Sugano et al. Gut. 2015



Эрадикация НР как стратегия для профилактики рака желудка, ВОЗ, 2014

Создана новая европейская ассоциация Cancer Control Joint Action (CanCon) для совместных действий по контролю рака, www.cancercontrol.eu.

Общие рекомендации для лечения инфекции НР

- ✓ Выбор схемы эрадикации инфекции *H. pylori* должен основываться на локальных данных по эффективности конкретных схем ЭТ с учетом резистентности НР к антибиотикам в популяции.
- ✓ Оптимален подбор схемы ЭТ на основании индивидуальной чувствительности штамма.
 - *Эффективность ЭТ зависит от уровня распространенности антибиотикорезистентности штамма в популяции и от индивидуальных генетических особенностей пациента, связанных с метаболизмом препаратов (полиморфизмы генов CYP2C19, MDR1)*
- ✓ Только схемы ЭТ, которые позволяют добиваться эффективности >90%, должны использоваться в качестве эмпирической терапии

Оценка эффективности эрадикационной терапии *H. Pylori* на современном уровне

- Отличная $\geq 95\%$
- Хорошая $\geq 90\%$
- Приемлемая 85-89%
- Неприемлемая $< 85\%$

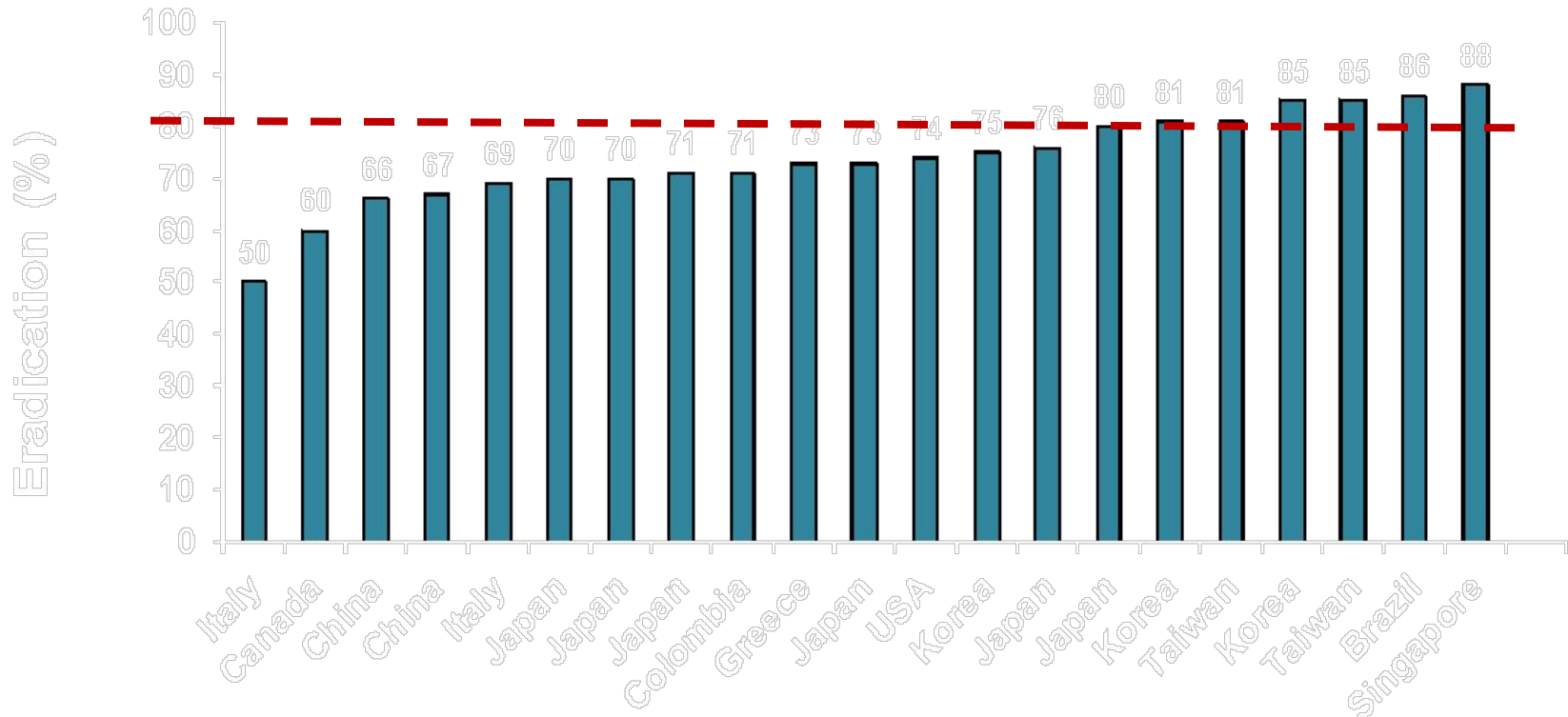
по протоколу РР

Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:177–86.

Драматическое снижение эффективности стандартной тройной терапии



May 3-6, 2014
Exhibit Dates: May 4-6, 2014
McCormick Place
Chicago, IL



Основные причины снижения эффективности тройной терапии

- Резистентность НР к антибиотикам
- Быстрый метаболизм ИПП
- Низкая приверженность больных к лечению

Антибиотикорезистентность важно рассматривать в двух группах антибиотиков

- **Макролиды (кларитромицин)**
- **Фторхинолоны (Левифлоксацин)**

так как эти антибиотики широко применяются в клинической практике

Первичная резистентность H.p. к антибиотикам в мире за последний год

	Амоксициллин	Кларитромицин	Метронидазол	Левифлокс.	Тетрациклин	Рифабутин	Фуразолидон
регион	%	%	%	%	%	%	%
Тайвань	2.2	7.9	23.7	8.3	1.9		
Испания		17.9		13.9			
Китай		17.8	95.5	19.7			
Китай2	2.8	21.3	94.2	5.6			1.9
США	0	16.4	20.3	31.3	0.8		
Италия	1.2	72.4	42.2	53.0	2.8	1.2	

O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, O'Morain C.

Treatment of Helicobacter pylori infection 2016.

Амоксициллин ключевой компонент в схемах эрадикации *H. pylori* первой линии.

Какой амоксициллин выбрать?

- Назначение защищенных аминопенициллинов (амоксициллин+клавулановая кислота) при инфекции *Helicobacter pylori* нецелесообразно .
- *Helicobacter pylori* β-лактамазы не вырабатывает

1. Campo S.M.A., et al. Recent patents on anti-infective drug discovery 2007; 2(1): 11-17.

2. Карпов О.И. Клиническая фармакология и терапия, 2006;15(4); 1-4

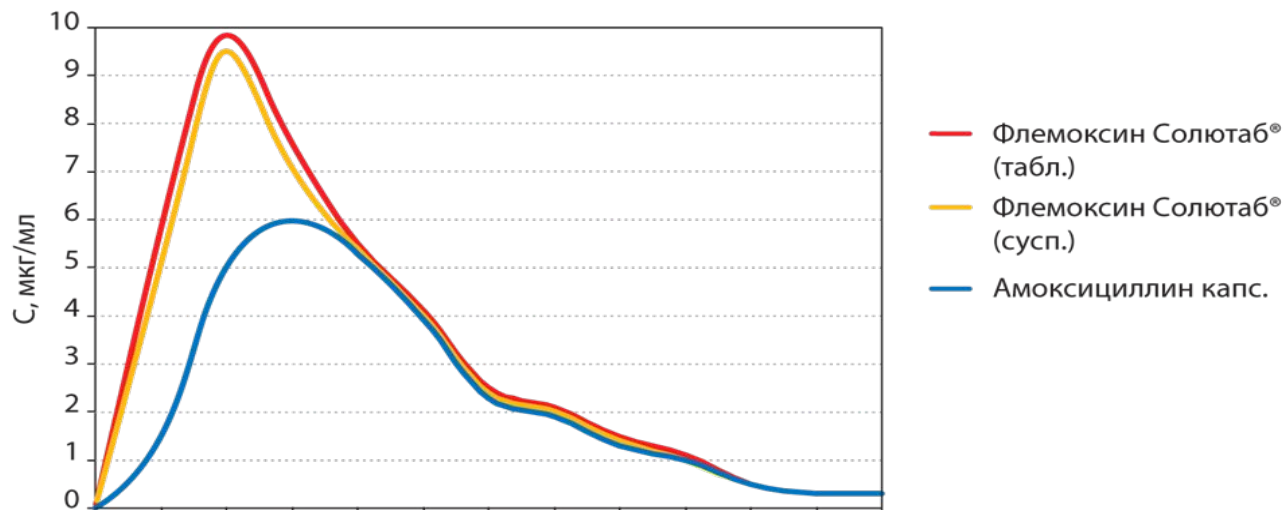
3. З.З.чев И.А., Козлов Р.С. Пульмонология, 2008, №2, с.73-80

Флемоксин Солютаб®

амоксициллин 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

- Флемоксин Солютаб® -амоксициллин в форме диспергируемых таблеток Солютаб, которая обеспечивает практически полное его всасывание при минимальном неблагоприятном воздействии на кишечник

Фармакокинетическая кривая при приеме различных форм амоксициллина



- Богомилский М. Р. и соавт. *Лечащий врач* 2000; 1: 4–8.
- Таточенко В. К. *Consilium medicum. Педиатрия* 2004; 6 (1).
- Cortvriendt WR et al. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (8);977-79.



Флемоксин Соллютаб®



**Воздействие на
микрофлору
кишечника в 4
раза меньше¹**

VS



Амоксициллин



**Выше вероятность
возникновения диареи**

Вторичная резистентность к антибиотикам после неудачной терапии первой линии:

- К метронидазолу возрастает до 62%
- К кларитромицину –до 66%
- К фторхинолонам –до 21%

Scherubl H., Fischbach W., et al. What is new in treating H.p. infection? | Dtsch. Med. Wochenschr. 2015. vol. 140. №4 | P. 277-280

P Malfertheiner,¹ F Megraud,² CA O'Morain,³ J P Gisbert,^{4,5} E J Kuipers,⁶ A T Axon,⁷ F Bazzoli,⁸ A Gasbarrini,⁹ J Atherton,¹⁰ D Y Graham,¹¹ R Hunt,^{12,13} P Moayyedi,¹⁴ T Rokkas,¹⁵ M Rugge,¹⁶ M Selgrad,¹⁷ S Suerbaum,¹⁸ K Sugano,¹⁹ E M El-Omar,²⁰ on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

Тройная терапия: применять или нет?

Утверждение 9: В районах с низкой резистентностью к кларитромицину, тройная терапия рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии.

Но квадротерапия на основе висмута-альтернативное лечение.

ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection

- Тройная терапия продолжительностью 14 дней рекомендуется в регионах с резистентностью Hр к кларитромицину (< 15%) пациентам ,**не получавшим макролиды по любому поводу**

*A. William D. Chey , MD, at al. Am J Gastroenterol ;
112:212–238; Vol.112, February 2017*

Схемы эрадикации. 2017г.

- **Тройная**

ИПП+ кларитромицин 500мг 2р.

+ Амоксициллин 1000мг 2р. или
метронидазол 500мг 2раза

- **Последовательная**

ИПП+ Амоксициллин 1г 2раза (5дней) *затем*

ИПП+ Кларитромицин 500мг 2раза

Метронидазол 500мг 2раза (5дней)

- **«сопутствующая» (concomitant)**

ИПП+ Амоксициллин 1г 2раза

Кларитромицин 500мг 2раза

Метронидазол 500мг 2раза (10дней)

Висмут-содержащие схемы для эрадикации НР

Квадротерапия:

трикалия дицитрат висмута +ИПП
+тетрациклин
+метронидазол

Ві+ тройная терапия:

1. Трикалия дицитрат висмута +ИПП
+амоксициллин
+кларитромицин
2. Трикалия дицитрат висмута +ИПП
+амоксициллин
+фуразолидон

Курс лечения 10-14 дней

Алгоритм выбора схемы эрадикации НР Маастрихт -V:



* пациенты, которые раньше принимали кларитромицин и/или метронидазол

** если висмут недоступен, можно использовать левофлоксацин, рифабутин и высоко-дозовую двойную (ИПП+амоксициллин) терапию.

Квадротерапия без препаратов висмута-персона non grata?

ИПП+кларитромицин+амокксициллин+ метронидазол

Если предположить, что в регионе имеется 20% резистентности к кларитромицину и 40% резистентности к метронидазолу и, больному назначается квадротерапия без препарата висмута, окажется, что в 92% случаев он будет получать один ненужный антибиотик.

Graham D.2016

Роль пробиотиков в эрадикации НР. Маастрихт-V

- **Положение10:** Некоторые пробиотики могут оказать благотворное влияние на эрадикацию НР.
 - **Уровень доказательности:** очень низкая
 - **степень рекомендации:** слабый
-
- Пробиотики могут ингибировать НР через несколько механизмов, включая высвобождение антимикробных продуктов или конкурируя с НР за колонизацию и выживание.
 - Несмотря на эти обнадеживающие данные, пробиотики, по всей видимости ,увеличивают уровень эрадикации Н. Pylori за счет уменьшения побочных эффектов эрадикационной терапии, а не за счет прямого воздействия на H.pylori.

Malfertheiner P, et al. Gut 2016;0:1–25

Лечение НР инфекции в реальной жизни

- Лечение назначается некорректно
 - Врачи не следуют имеющимся рекомендациям

Пациент Н.63лет

03.02.2015

Для желудка

~~Амоксицилав~~ - 1 таб утром
1 таб вечером

~~Клацид~~ - 1 таб утром
1 таб вечером

Де-нол - 2 таб утром
2 таб вечером

Амоксилав

- Таблетки 250+125 мг:
- Таблетки 500+125 мг:
- Таблетки 875+125 мг:

Клацид

- Таблетки 250мг
- Таблетки 500мг

Часто встречающаяся ошибка

Длительное назначение ингибиторов протонной помпы после проведения курса эрадикации НР

- Алкогольные напитки
- Солёные блюда

Вам рекомендовано лечащим врачом:

Терапия ПЕРВОЙ линии:

- **ИПП*** 2 раза в сутки
- Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки
- Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки

10 дней

Аксесул 40 мг x 2
10 дней, затем 20 мг x 2

Длительность терапии дней

1 мес
1 мес

Терапия ВТОРОЙ линии:

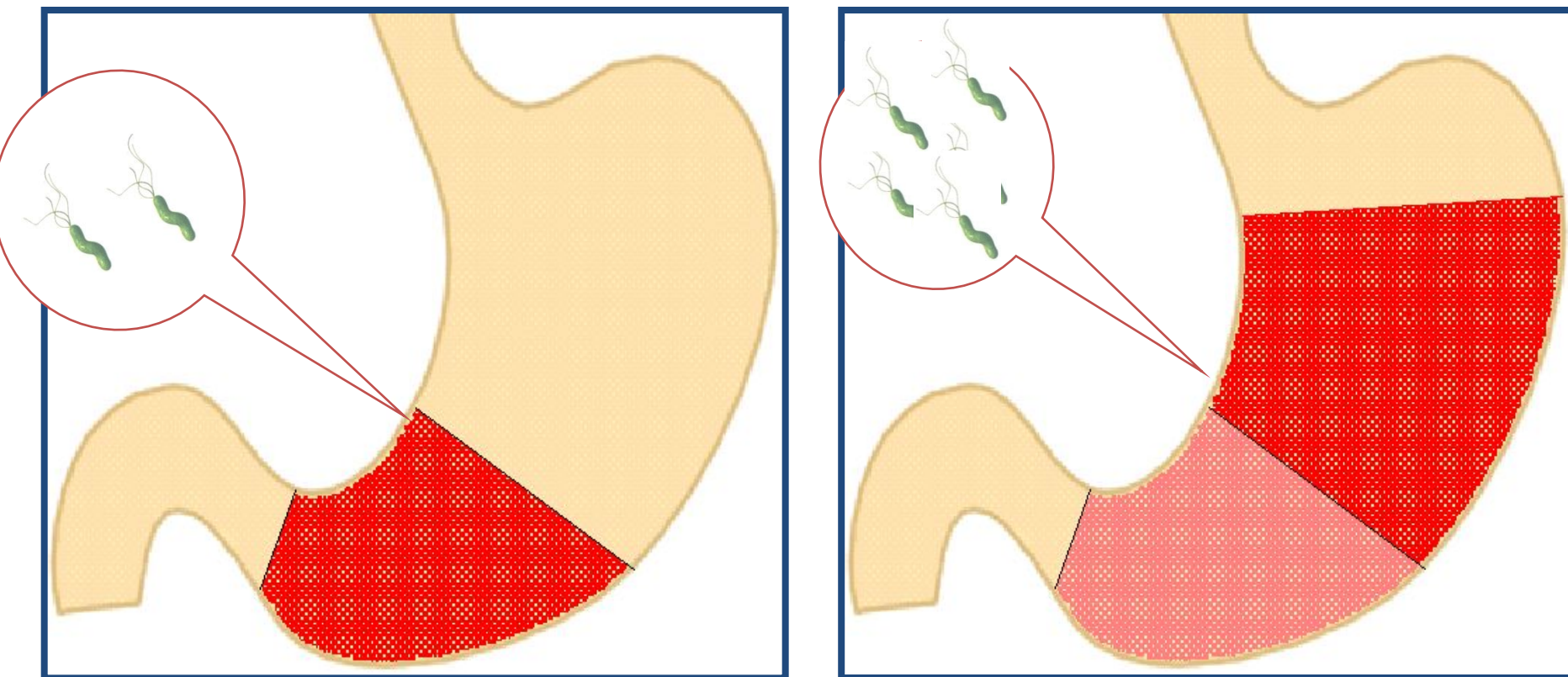
- **ИПП** 2 раза в сутки
- Висмута субцитрат 120 мг 4 раза в сутки
- Метронидазол 500 мг 3 раза в сутки
- Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки

Длительность терапии дней

* Ингибитор протонной помпы

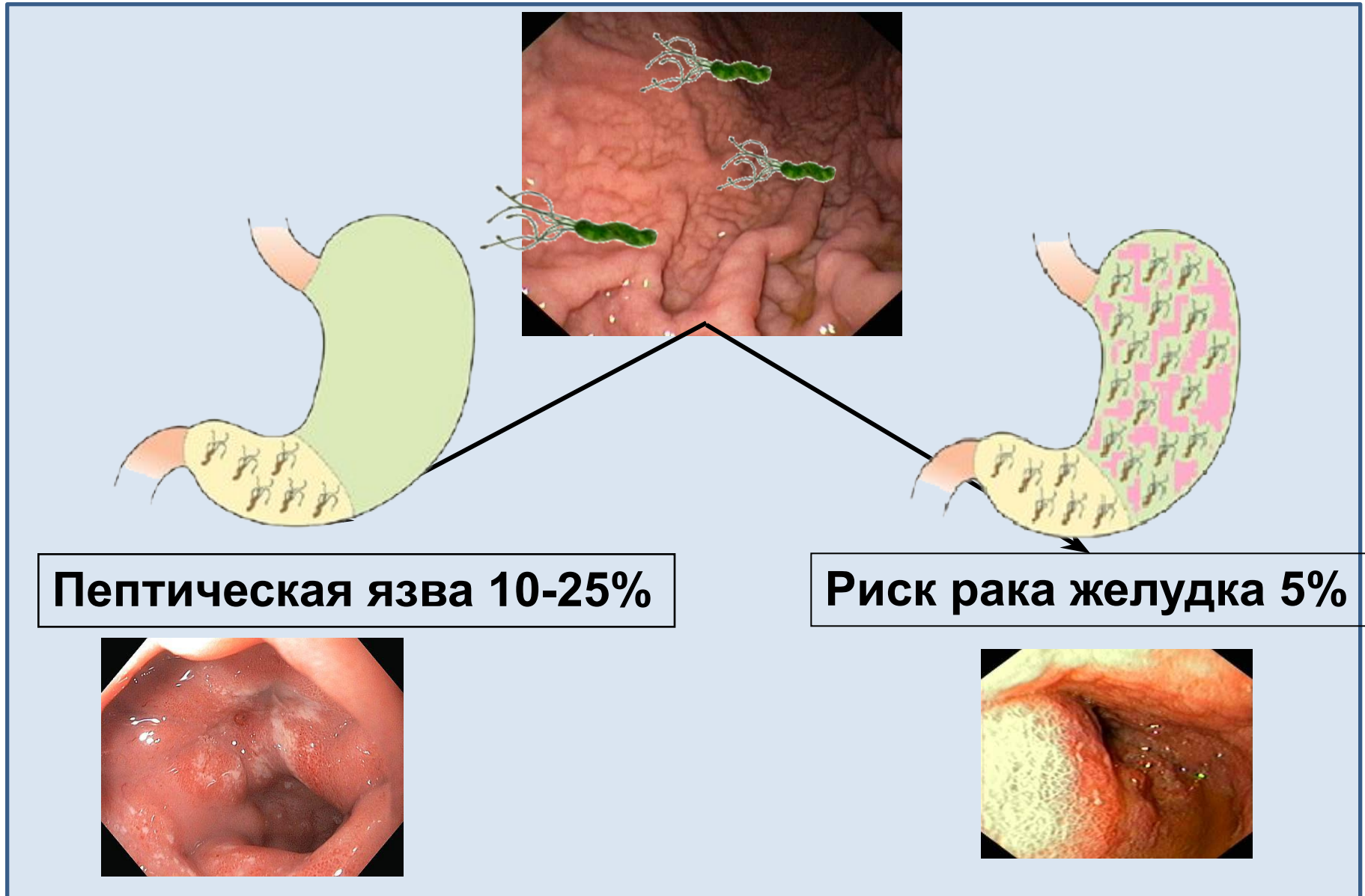
Лосек 20 мг x 2 → 1 мес

Последствия применения ИПП при хеликобактерной инфекции

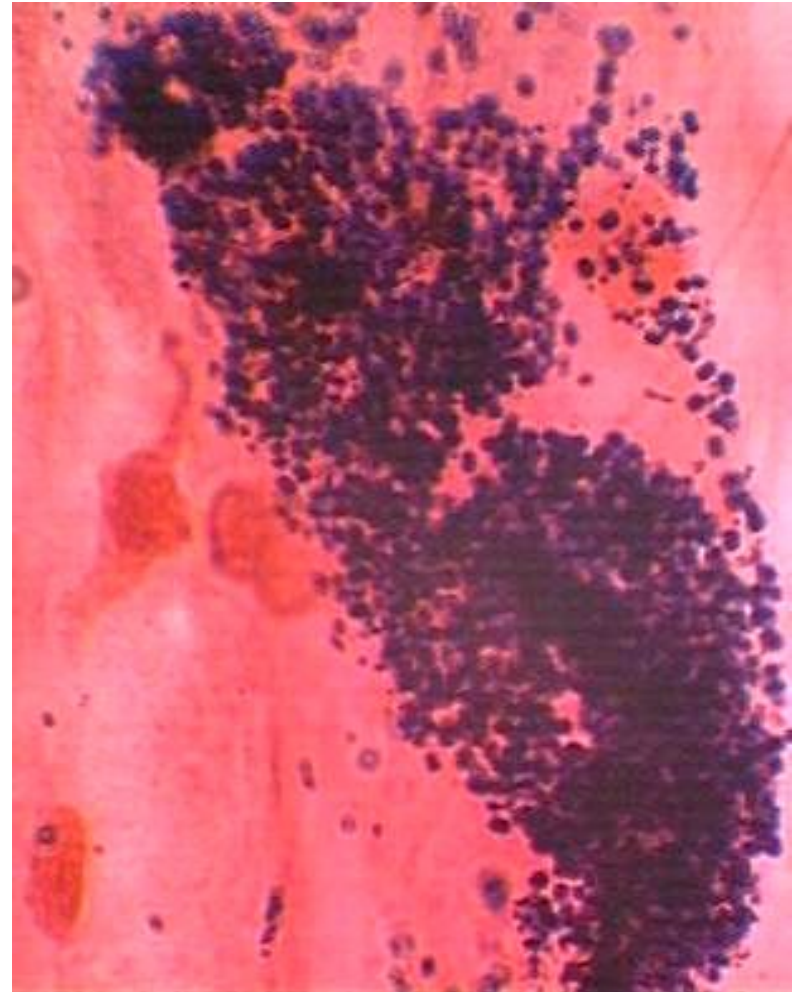
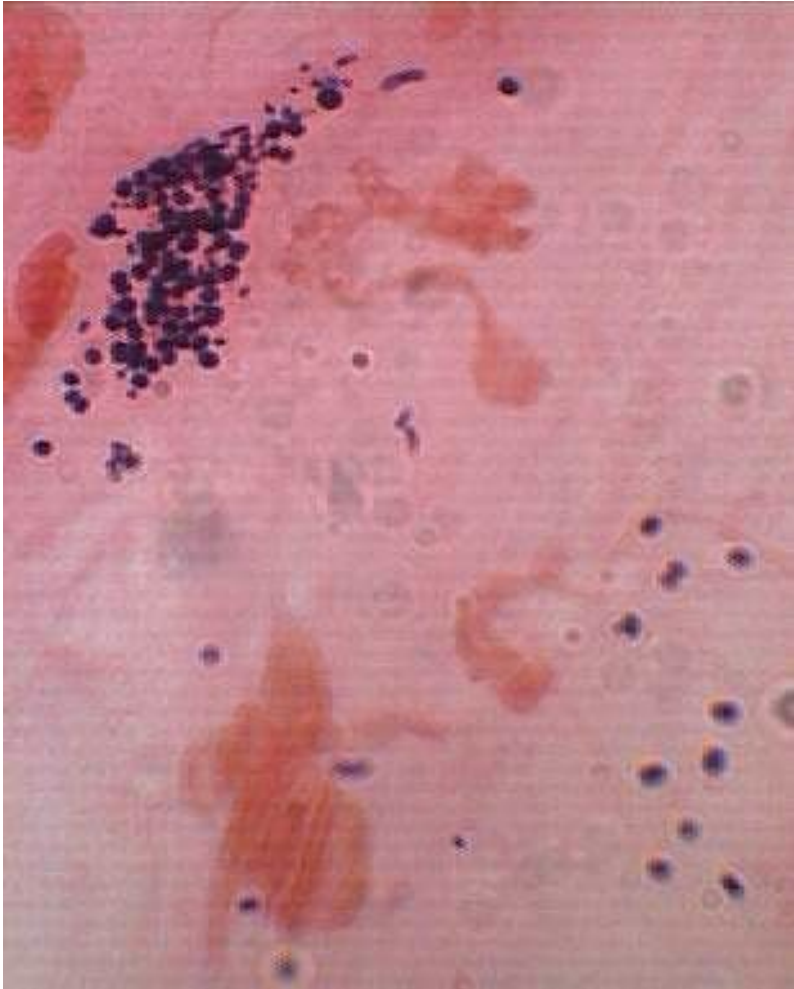


Омепразол 40mg /с в течение 7 дней

Хеликобактерный гастрит



**Дрожжеподобные грибы в желудочной слизи после курса
эрадикационной терапии
(цитологическое исследование)**



С разрешения проф. Хомерики С.Г.

Влияние ИПП на кишечную микробиоту

- Использование PPI вызывает глубокие изменения в кишечном микробиоме:
 - Отклонение от нормального состава кишечной микрофлоры выявлено **в 20%**;
 - увеличение в кишечнике патогенных бактерий, бактерий из полости рта;
 - увеличение *Clostridium difficile* выявлено **в 65%**.

Выводы: микробные изменения в кишечнике, связанных с использованием PPI, **значительно более выражены, чем при применении антибиотиков.** ИПП повышают риск возникновения кишечных инфекций.

Floris Imhann, Marc Jan Bonder et al. Gut ,2015

Что нового в рекомендациях Маастрихт-V?

- Единой уникальной схемы АХТ не существует.
- Эффективность стандартной тройной терапии ставится под угрозу в результате возрастающей устойчивости бактерии к антибиотикам, особенно к макролидам.
- Повышен порог чувствительности к кларитромицину (до 15%)
- Во многих регионах мира, в настоящее время не рекомендуется использовать эту стандартную терапию эмпирически.
- Для эмпирического выбора целесообразна **квартотерапия на основе висмута**, при этом ограничены применения квартотерапии без висмута.

Наступает ли излечение гастрита после эрадикации НР?

- Нейтрофильная инфильтрация разрешается в течение **1 месяца** после эрадикации НР
- Разрешение плазмо-лимфоцитарной инфильтрации занимает до **12мес.**

**ЭКСХЕЛИКОБАКТЕРНЫЙ
ГАСТРИТ**

Тактика клинициста после проведения эрадикации НР

- Пациентам с эксхеликобактерным гастритом необходимо в программу лечения включать курсы муко/цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов сохраняющегося воспаления .

Цитопротекция в желудке

Цитопротекция-способность слизистой оболочки предохранять клетки эпителия от повреждения и гибели.

Новая концепция «цитопротекции»

- **Цитопротекция**- способность фармакологических агентов, изначально простагландинов защищать слизистую оболочку от воспаления и некрозов, когда она подвергается действию вредных агентов
(*A. Robert, 1983-1984г.*).



Простагландины(ПГ)
вводимые крысам в дозах,
малых для снижения
кислой продукции
предотвращали
повреждение желудка
алкоголем, HCl, NaOH,
гипертоническим р-ром
NaCl и термическим
воздействием.

Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology 1979;77:433-43.

Цитопротективные фармакопрепараты

- Синтетический аналог ПГЕ 1- мизопростол
- Индуктор ПГ E2 ребамипид
- Алюминий-содержащие антациды
- Препараты коллоидного висмута:
 - трикалия дицитрат висмута (Де-Нол)
- Сукральфат –соединение алюминия с сульфатированным полисахаридом.
- Пентоксифиллин

Прямая цитопротекция- экзогенные ПГ

Адаптивная цитопротекция- стимуляция ПГ

Гастропротективное действие ВТД**

защитное

- 1. Снижение активности пепсина.
- 2. Адгезия в местах повреждения эпителия (при $\text{pH} < 4$.)
- 3. Улучшение слизи за счет повышения в ней нейтральных муцинов.
- 4. Связывание соли желчных кислот (при $\text{pH} < 4$)

цитопротективное

Стимуляция синтеза ПГ*

Увеличение секреции слизи и бикарбонатов

Накопление эпидермальный фактор роста (EGF)

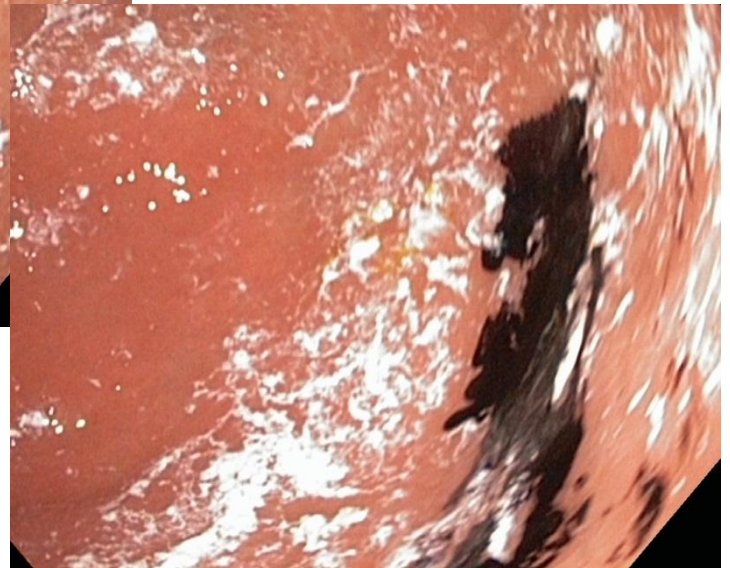
Активация регенерации

Улучшение микроциркуляции

*ПГ – Простагландины

**ВТД – висмута трикалия дицитрат

ВТД(Де-Нол)на стенках желудка через 30мин после приема



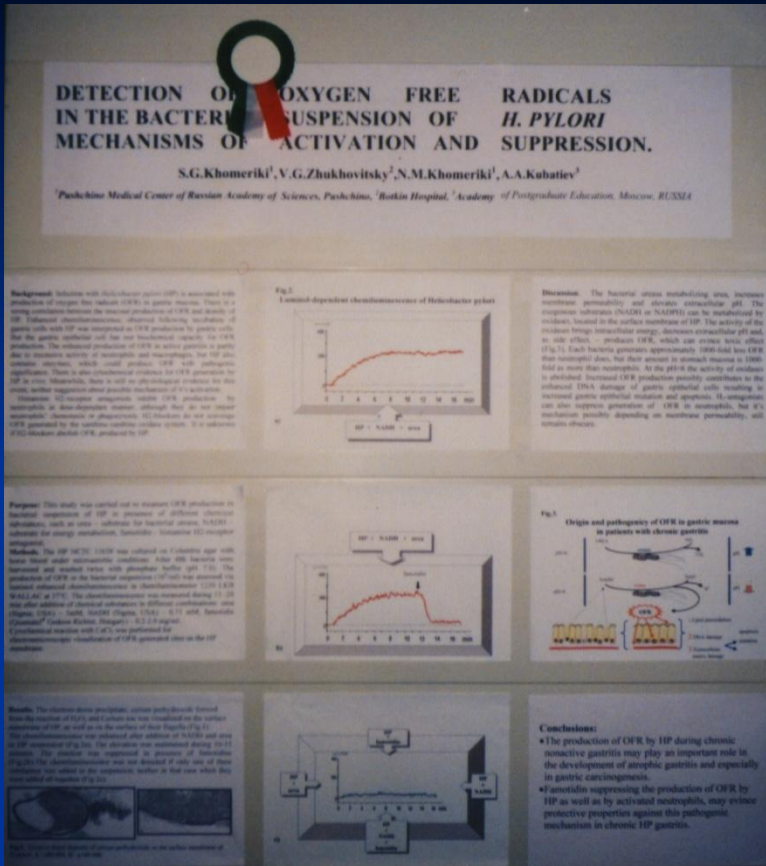
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после курса эрадикационной терапии *H. pylori* целесообразно продолжение терапии висмута калия дицитратом от 4 до 8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка

Ивашкин В.Т. и др. Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012, №1, С.88

XIIIth EHPSG Workshop

Rome, 2000



Detection of oxygen free radicals in the bacterial suspension of *H.pylori*. Mechanisms of activation and suppression.