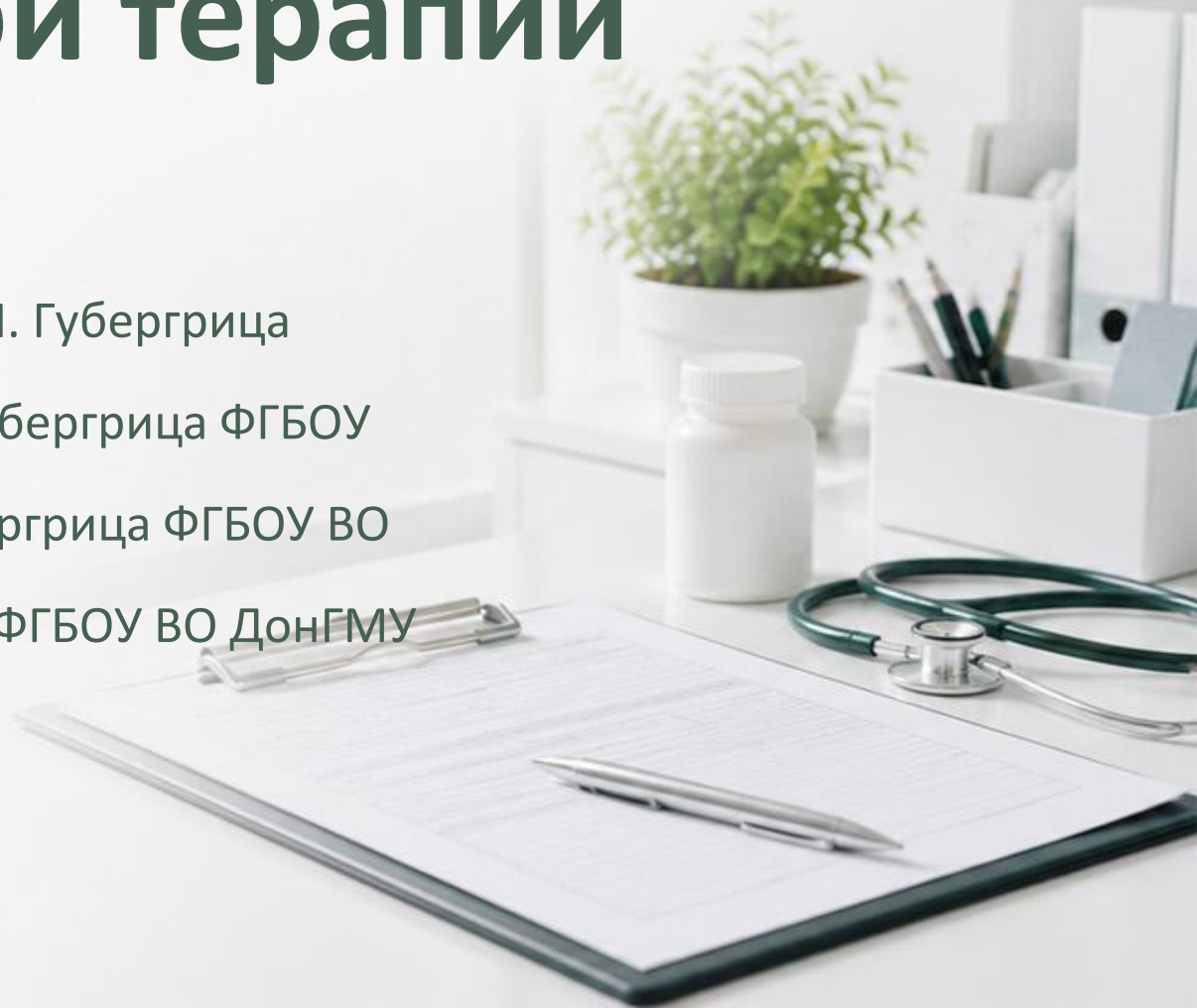
Побочные эффекты препаратов для эрадикационной терапии H.pylori

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, д.м.н. Моногарова Н.Е.
Ассистент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ Забазнова Ю.В.
Доцент кафедры факультетской терапии им. А. Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, к.м.н. Крюк М.А.
Студентка 5 курса, 13 группы, 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ Коссе А.Д.



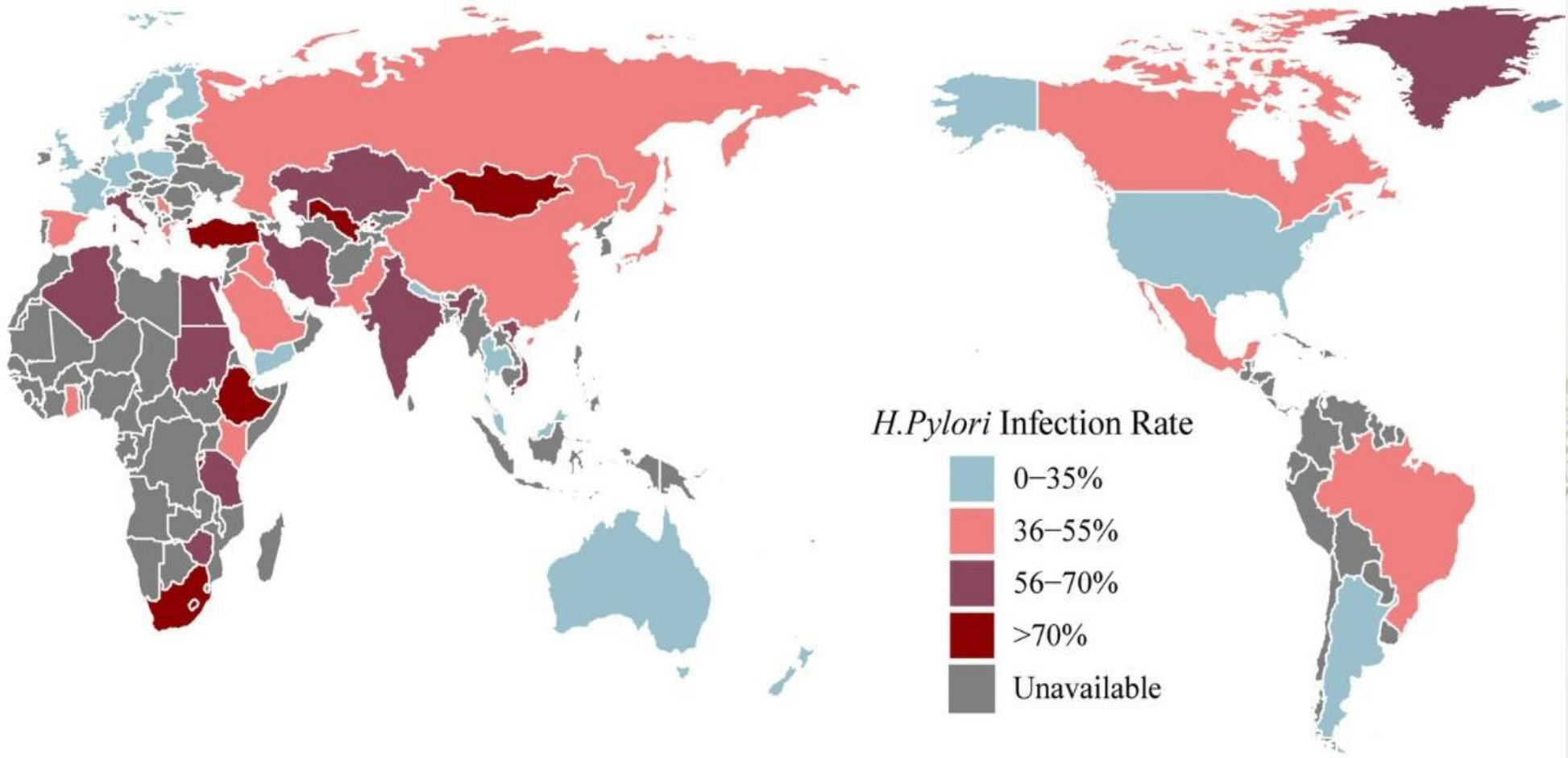
Актуальность

- Частота инфицирования H. pylori в общей популяции достигает 60%, за исключением Африки, Азии и Латинской Америки, где контаминация населения достигает 90 %.
- H. pylori является одной из наиболее частых причин хронического гастрита, а также пептических язв и рака желудка.
- Ассоциированные с Helicobacter pylori заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются важной проблемой гастроэнтерологии. Стандартная антихеликобактерная терапия позволяет избавить организм от возбудителя заболеваний.



Сичинава И.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. Антибиотико-ассоциированная диспепсия у больных гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии: профилактика и лечение

Распространенность Helicobacter pylori



Новые терапевтические подходы к лечению *Helicobacter pylori*: обновленный систематический обзор. Тин-Тин Хуан, Юн-Сяо Цао, Леи Цао.2024.

Антихеликобактерная терапия (АХБТ):

- Антибиотики
- Ингибиторы протонной помпы
- Препараты висмута

Назначение любой из этих групп препаратов сопряжено с целым рядом побочных эффектов, которые хорошо известны, а так же теми, которые встречаются редко и требуют дальнейшего изучения. Такая информация важна для врача любой специальности. Тем более, что большинство из этих проявлений обратимы при отмене препарата.



Частота побочных эффектов АХБТ

- ПЭ при лечении схемами тройной терапии ранее наблюдались с частотой от 19,8 до 38,3% случаев. В настоящее время от 20 до 59 %.
- При назначении квадротерапии побочные эффекты наблюдаются чаще.
- При использовании эрадикационных схем второй и третьей линий неблагоприятные последствия носят более серьезный характер.
- Частота осложнений повышается при увеличении длительности терапии.
- Наиболее частые ПЭ: диарея, металлический привкус во рту, абдоминальная боль, тошнота и рвота, головная боль, стоматит, кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, глоссит, изжога, вздутие живота, астения, анорексия, головокружение, сухость во рту, жажда, лихорадка, дизурия, кандидоз, герпетическая инфекция, конъюнктивит, вагинит.

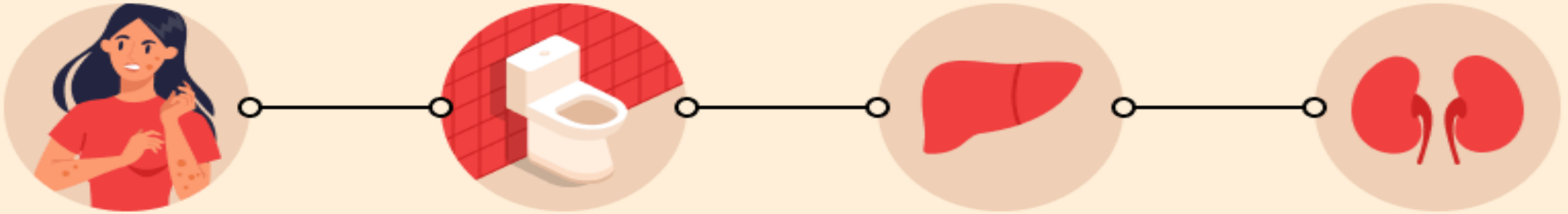
Маев И.В., Айвазова Р.А., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии в лечении пациентов с заболеваниями пародонта
Руссиянов В.В. ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С HELICOBACTER PYLORI
Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J. et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter Pylori eradication (Rewiew)

Наиболее частые побочные эффекты антибиотикотерапии

- Кларитромицин – диспептические явления, тошнота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия).
- Амоксициллин - аллергических реакций (сыпь с преимущественной локализацией на конечностях и лице, крайне редко возможно развитие аллергических реакций вплоть до анафилактического шока и отека Квинке) нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; диарея, тошнота, рвоту).
- Метронидазол - головная боль, тошнота и вагинит, реже металлический привкус/сухость во рту и диарея
- Тетрациклин- дисколорация зубов (желтое или серо-коричневое окрашивание), тошнота и головная боль.
- Левофлоксацин - хороший профиль безопасности , но возможно развитие явлений диспепсии, головной боли, головокружения, инсомнии, тендинитов.
- Рифабутин – возможно развитие лейкопении, вследствие миелосупрессии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОВ

Как и у любых медикаментов, у антибиотиков имеются побочные эффекты:



Аллергические реакции

Тошнота, рвота, боли в животе

Негативное влияние на печень

Отрицательное воздействие на почки

Алкоголь нередко усиливает нежелательные реакции от приема антибиотиков. При взаимодействии хмельных напитков с антибактериальными средствами страдают печень, поджелудочная, сердце

Антибиотики и дисбиоз кишечника

- После антихеликобактерной терапии признаки дисбактериоза кишечника выявляются у 45,5 % пациентов. Так же возможно развитие дисбиозов полости рта.
- Амоксициллин минимально подавляет активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода Enterobacteriacaea.
- Макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют росту клебсиелл, протеев, псевдомонад и C. difficile.
- Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микроорганизмов рода Enterobacteriacaea, в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и C. difficile.

Маев И.В., Айвазова Р.А., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии в лечении пациентов с заболеваниями пародонта
Сичинава И.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. Антибиотико-ассоциированная диспепсия у больных гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии: профилактика и лечение

Антибиотики и аллергические реакции

- Около 10% больных указывают на наличие аллергической реакции на пенициллин, но при обследовании у большинства сенсибилизация отсутствует.
- При применении макролидов - 0,5— 1,0%. Проявляются в виде кожных форм — крапивницы и макулопапулезных экзантем.
- При использовании фторхинолонов -0,4—2,2%.
- Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении доксициклина.
- Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой рифампицином: кожные высыпания (макулопапулезного характера), тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лекарственная лихорадка, интерстициальный нефрит.



О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов,Лекарственная аллергияпри проведении антибиотикотерапии

Кардиоваскулярные осложнения антибиотикотерапии

- Выявлена связь между применением кларитромицина с увеличением риска развития инфаркта миокарда, аритмии и внезапной сердечной смерти (A. Wong и соавт., 2016 г.)
- Необходимо оценивать риск кардиоваскулярных осложнений перед назначением кларитромицина (A. Wong и соавт., 2016 г.)
- Левофлоксацин менее кардиотоксичен, но его не следует применять у лиц с исходно пролонгированным интервалом QT или с анамнестическим указанием на жизнеопасные аритмии у родственников первой линии (A. Kwok и соавт., 2017).



Нейропсихические расстройства при антибиотикотерапии

- Частота возникновения нейропсихических расстройств - 17,3% (N. Neufeld и соавт. 2016).
- Дискоординация, астенизация, парестезии, головокружение, головная боль, мигрень, депрессия, склонность к суициду, галлюцинации, кошмарные сновидения, судороги, расстройство речи и тремор (N. Neufeld и соавт. 2016).
- Отмечено четырехкратное увеличение частоты нейропсихических расстройств при применении кларитромицина, включавших психоз, депрессию и бессонницу, во время 14-дневной антихеликобактерной терапии (A. Wong и соавт.,2016).
- Возможно развитие галлюцинаций при применении кларитромицина (ВОЗ, FDA).



Нефротоксичность и гепатотоксичность антибиотикотерапии

- Возможно развитие ОИН и ОПП.
- Наиболее выраженный нефротоксический эффект у амоксициллина.
- Наименее выраженный - при применении метронидазола.
- Частота развития клинически релевантных антибиотико-индуцированных поражений печени при применении амоксициллина, кларитромицина и тетрациклина от 0,1 до 3,7 на 100 тыс. назначений.
- Возможен высокий риск развития острых антибиотикоиндуцированных поражений печени при применении макролидов и тетрациклинов.
- Субклиническое повышение уровня печеночных трансаминаз при применении макролидов наблюдается более чем в 15% случаев.

Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.А. Самсонов, Е.Г. Лобанова, Е.В. Парцваниа-Виноградова Безопасность эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: систематизация литературных данных. Фарматека. 2017; 13: 71-79

Sheu B. S., Huang J. J., Yang H. B., Huang A. H., Wu J. J. The selection of triple therapy for Helicobacter pylori eradication in chronic renal insufficiency // Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1283–1290.

Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы

- При краткосрочном применении большинство побочных эффектов лёгкие и преходящие.
- Наиболее распространённые ПЭ: запор, диарея, метеоризм, головная боль, тошнота и рвота, расстройство желудка.
- Использование ИПП связано с более высоким риском острого интерстициального нефрита (Моррис Н. и др., 2023г.).
- Повышение показателей ферментов печени (АЛТ АСТ, щелочной фосфатазы и т. д.) (Yifan Zeng и др., 2021г.).
- В ретроспективном исследовании не обнаружено чёткой причинно-следственной связи с возникновением побочных эффектов при комбинированном применении ИППс антибиотиками (Yifan Zeng и др., 2021г.).



Побочные эффекты	Омез®	Нексиум®	Нольпаза®	Разо®	Париет
Нарушения психики	Нечасто: бессонница. Редко: возбуждение, спутанность сознания, депрессия. Очень редко: агрессия, галлюцинации	Нечасто: сонливость, бессонница. Редко: возбуждение, замешательство, депрессия. Очень редко: агрессия, галлюцинации	Нечасто: нарушение сна. Редко: депрессия. Очень редко: дезориентация. Частота неизвестна: галлюцинации, спутанность сознания	Нет	Нет
Управление автомобилем и сложными механизмами	Во время применения омепразола следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций	В связи с тем, что во время терапии препаратом Нексиум® могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами	Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, так как возможно развитие головокружения и нарушения зрения	Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов маловероятно, что рабепразол оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае появления сонливости, головокружения следует избегать этих видов деятельности	Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности
Нарушения со стороны органов дыхания	Редко: бронхоспазм	Редко: бронхоспазм	Нет	Нет	Нет
Нарушение зрения	Редко: нечеткость зрения	Нечасто: нечеткость зрения	Редко: нарушение зрения / нечеткость зрения	Нет	Нет
Нарушения со стороны кожи	Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница. Редко: алопеция, фотосенсибилизация. Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница. Редко: алопеция, фотосенсибилизация. Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Нечасто: кожная сыпь/экзантема/высыпание, кожный зуд. Редко: крапивница, ангионевротический отек. Частота неизвестна: синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, светочувствительность, ПККВ	Нечасто: сыпь. Редко: буллезные высыпания, крапивница. Очень редко: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона	Редко: буллезные высыпания, крапивница. Очень редко: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона
Нарушения со стороны ЖКТ	Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота. Редко: сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз	Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота. Нечасто: сухость во рту. Редко: стоматит, кандидоз ЖКТ. Очень редко: микроскопический колит	Часто: железистые полипы дна желудка (доброкачественные). Нечасто: диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, боль и дискомфорт в животе. Частота неизвестна: микроскопический колит	Боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту	Боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту

Побочные эффекты при длительном приеме ИПП

- ИПП способствует прохождению условно-патогенных микроорганизмов через желудок, что приводит к дисбактериозу, а также прямому и косвенному препятствованию усвоению витаминов и питательных веществ(Yang, 2012, Бруно и др., 2019).
- Влияние на рост и плотность костной ткани за счет нарушения усвоения питательных веществ(Heidelbaugh, 2019), а так же опосредованного влияния на уровень паратиреоидного гормона(Yang, 2012).
- Повышенный риск спонтанного перитонита и печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени (Dahabra и др., 2022).



Моррис Н., Найхот М. Понимание рисков для здоровья и возникающих проблем, связанных с длительным применением ингибиторов протонной помпы.

Побочные эффекты при длительном приеме ИПП

- Может повышать риск развития ВЗК, а также снижать эффективность некоторых методов лечения ВЗК (Xia и др., 2021).
- Может оказывать влияние на работу сердца, т.к. могут меняться уровни оксида азота, питательных веществ, цитохрома p450 и хромогранина А (Yibirin et al., 2021).
- Увеличение количества бета-амилоида и нарушение всасывания питательных веществ могут приводить к аномальной работе мозга (Li et al., 2019).
- Повышают риск развития пневмонии (Wang et al. 2022).
- Эти эффекты менее выражены у блокаторов Н-2 гистаминовых рецепторов (Xia и др., 2021, Li et al., 2019).



Побочные эффекты висмута трикалия дицитрата

- головная боль; аллергические реакции;
- кал способен приобретать черную окраску, что в сочетании с диареей может имитировать признаки желудочно-кишечного кровотечения;
- иногда незначительное потемнение языка; нечасто — тошнота, рвота, диарея или запоры;
- очень редко при длительном применении в высоких дозах — энцефалопатия, связанная с накоплением висмута в ЦНС.

- При применении препарата в дозах, в десятки раз превышающих рекомендованные, или длительном применении завышенных доз препарата возможно развитие отравления висмутом. Симптомы: диспепсия, сыпь, воспаление слизистой оболочки полости рта, характерное потемнение в виде голубых линий на деснах; возможно нарушение функции почек.

Постэрадикационный гастрит (ПЭГ)

- Состояние, при котором хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) сохраняется или медленно регрессирует даже после успешной эрадикационной терапии.
- Другие названия: постэрадикационный синдром» или «экс-хеликобактерный гастрит»).
- Частота ПЭГ достигает иногда 30%. Зависит от исходного состояния слизистой оболочки желудка, схемы эрадикационной терапии, региона проживания пациента и соблюдения рекомендаций после лечения.



Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л.и др.H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):7–23.

Этиология и патогенез ПЭГ

- Персистенция антител к H. pylori после лечения может поддерживать повреждение обкладочных клеток.
- Длительная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки, при которой нейтрофилы вырабатывают активные формы кислорода, повреждающие эпителий.
- Изменение микробиоты желудка и колонизацию другими микроорганизмами, которые также могут поддерживать воспаление.
- Исходно выраженные изменения слизистой (например, обширная атрофия), которые сами по себе создают риск прогрессирования. Для полного восстановления структуры слизистой оболочки требуется от 6 до 12 месяцев.
- Резкая отмена высоких доз ИПП может привести к «кислотному рикошету» (гипергастринемия ⟶ реактивная гиперсекреция соляной кислоты) и тем самы к вторичному повреждению эпителия на фоне незавершённого воспалительного процесса.



Zuzek R., Potter M., Talley N.J., Agréus L., Andreasson A., Veits L., et al. Prevalence of histological gastritis in a community population and association with epigastric pain. Dig Dis Sci. 2024;69(2):528–37

Клинические проявления ПЭГ

- Персистирующая диспепсия: чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение, вздутие, тошнота (постинфекционная функциональная диспепсия).
- Болевой синдром: тупые/ноющие боли из-за незавершенного восстановления слизистой и оксидативного стресса.
- Манифестация или усугубление ГЭРБ: восстановление кислотопродукции после эрадикации провоцирует изжогу и кислую отрыжку.
- Кишечная симптоматика: транзиторный дисбиоз (метеоризм, нарушение стула).
- Отсутствие симптомов при наличии гистологических изменений.



Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П.и др.Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиопта тов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):45–56

Диагностика ПЭГ

1. Подтверждение успешности эрадикации:

• 13С-уреазный дыхательный тест.

• Анализ кала на антиген H. pylori.

• Гистологический метод.

2. Морфологическая и эндоскопическая оценка (после подтверждения эрадикации):

• ФГДС с биопсией: осмотр и забор материала из 5 точек желудка.

• Хромоэндоскопия.

3. Альтернатива при невозможности инвазивных методов:

• Биохимические маркеры крови (Гастропанель): Пепсиноген I и II, Гастрин-17, антитела IgG к H. pylori.



Zuzek R., Potter M., Talley N.J., Agréus L., Andreasson A., Veits L., et al. Prevalence of histological gastritis in a community population and association with epigastric pain. Dig Dis Sci. 2024;69(2):528–37

Лечение ПЭГ

1. Профилактика «синдрома рикошета»:

• замена ИПП на антациды;

• кратковременный прием ИПП в минимальной дозе с постепенной отменой.

2. Гастро- и цитопротективная терапия:

• висмута трикалия дицитрат: 120 мг × 4 р/сут;

• ребамипид: 100 мг × 3 р/сут.

3. Коррекция дисбиоза:

• мультиштаммовые пробиотики .

4. Вспомогательная терапия:

• Симптоматическое лечение: купирование остаточных диспепсических жалоб.

• Диетотерапия: щадящий режим питания.

Тертычный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П.и др.Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиопта тов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):45–56

Выводы

- Проводимая антихеликобактерная терапия может приводить к целому ряду побочных эффектов и нежелательных реакций, что может являться так же следствием комбинированного приема препаратов.
- Побочные эффекты нуждаются в дальнейшем изучении, в том числе и для разработки методов профилактики.
- Побочные эффекты обратимы после отмены препарата, поэтому важна осведомленность врачей о их многообразии.



СПАСИБО