

**XIII Межрегиональная научно-практическая конференция
гастроэнтерологов ПФО «Современная гастроэнтерология: что нужно знать
практическому врачу?»**

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

**Современные подходы к тактике ведения
пациентов и эрадикации *H.pylori***



Нижний Новгород, 2019

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- В 1586 году Марцелл Донатус Мантуи при вскрытии впервые описал язву желудка
- в 1688 году, Йоханнес фон Мараульт — описал язву двенадцатиперстной кишки



(Unge Peter. Helicobacter pylori treatment in the past and in the 21 st century». in Barry Marshall. Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters. 2002 Victoria, Australia: Blackwell Science Asia. pp. 203–213. ISBN 0–86793–035–7.)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Язвенная болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего – в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) – в подслизистый слой.

ПРИЧИНЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- наследственно обусловленное увеличение массы обкладочных клеток, их гиперчувствительность к гастрину
- повышение образования пепсиногена-1
- расстройство гастродуоденальной моторики
- врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи
- недостаточность выработки секретируемого IgA и простагландинов
- группа крови 0 (1), положительный резус-фактор,
- наличие HLA-антигенов B5, B15, B35

ПРИЧИНЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- полиморфизм гена цитокина TNF-альфа (TNF-alpha promoter single nucleotide polymorphism):
- Носители TNF-alpha-1031C и 863A имеют высокий риск развития ЯБ ДПК и ЯБЖ в присутствии инфекции *H. pylori*: если носители 1 аллели, то риск развития ЯБ в присутствии *H. pylori* увеличен в 2,46 раза, а в случае наличия 2 аллелей риск развития ЯБ в присутствии *H. pylori* увеличен в 6,06 раза.
- Генотип 863CC ассоциируется с высоким риском развития **кишечной метаплазии у больных ЯБ желудка.**

ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ



« ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ ЗНАЮТ ТОЛЬКО
СТУДЕНТЫ, ПОТОМУ ЧТО
КОГДА СТУДЕНТА
СПРАШИВАЕШЬ НА ЭКЗАМЕНЕ:
«знаете ли Вы патогенез
язвенной болезни?», студент
отвечает: «Знал, но забыл»....

В.Х. Василенко

(Чего мы не знаем о язвенной
болезни, 1970г)

Основные формы язвенной болезни

- ЯБ, ассоциированная с *H.pylori*
- ЯБ, не ассоциированная с *H.pylori*
- Лекарственные язвы при постоянном приеме
 - НПВП
 - АСК
 - Кортикостероиды
 - Клопидогрель
 - Варфарин
- Эндокринные язвы (синдром Золлингера-Эллисона)
 - Идиопатическая гиперсекреция HCl
- «Сосудистые» язвы (синдром мезентериальной ишемии, портальная гастропатия)

Tytgat GN. Etiopathogenetic principles and peptic ulcer disease classification // Dig Dis. 2011;29(5):454-8.

Tang C.L. et al. Eradication of *H.pylori* Infection Reduces the Incidence of Peptic Ulcer Disease in Patients using NSAIDs: A Meta-Analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286-96.

Открытие *Helicobacter pylori*



- Warren J.R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet, 1983; 1: 1273.
- 2005 год Нобелевская премия в области физиологии и медицины

XX-XXI век: смена представлений о язвенной болезни

Язвенная болезнь,
ассоциированная с инфекцией *H.pylori* –
излечимое заболевание!

- Достигнутый *H.pylori*-негативный статус в отсутствие прочих факторов риска гарантирует отсутствие рецидива
- *H.pylori*-негативный статус снижает вероятность рецидивов язв у лиц с НПВП-гастропатией (OR=3,08; 95% ДИ: 1,26-7,55, p=0,010)

Что обеспечивает рецидив язвенной болезни?

- Персистирование инфекции *H.pylori*
 - Отсутствие эрадикационной терапии
 - Неэффективная эрадикационная терапия (рецидив)
 - Реинфекция
- Прием НПВП
- Прием ацетилсалициловой кислоты в любых дозах

Рецидив и реинфекция *H.pylori*

РЕЦИДИВ:

- Выявление *H.pylori* любыми тестами, кроме серологии после курса эрадикационной терапии
 - Синоним неэффективного курса лечения
- Показание к терапии 2 линии или резервной схеме
- Второй подряд рецидив – показание к бактериологическому исследованию биоптатов СО желудка на резистентность *H.pylori* к а/б препаратам

РЕИНФЕКЦИЯ:

- Повторное выявление инфекции *H.pylori* любыми тестами, кроме серологии после курса успешной эрадикационной терапии (т.е. с отрицательным контролем) в сроки 6-12 месяцев и более
- Т.е. реинфекция – это повторное заражение

В 75% случаев рецидив инфекции или реинфекция *H.pylori* обеспечивают рецидив язвенной болезни

Miehlke S. et al. H.pylori reinfection is rare in peptic ulcer patients cured by antimicrobial therapy // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; 8(12): 1161-3.

van der Ende A. Reinfection versus recrudescence in Helicobacter pylori infection // Aliment Pharmacol Ther. 1997;11 Suppl 1:55-61.

Cameron E.A.B. et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23 (9): 1355-8

Инфекция *H.pylori*: проблемы в России

Результаты исследования ULCER

N=1398

- Диагностика Hp до лечения – 22,5%
 - Контроль эрадикации – 6,7%
- Нерациональная терапия – 81%
 - Низкоэффективные схемы – 34%
 - Монотерапия – 30%
 - Неадекватное дозирование
 - Антациды (15%), препараты с недоказанной клинической эффективностью (15%), H2 блокаторы (5%)
- Нерациональное назначение лечение гастроэнтерологами / терапевтами – 63% / 37%
- Отсутствие эрадикационной терапии – 1%





«Не провести больному язвенной болезнью исследование на *Helicobacter pylori* и при положительном ответе не назначить эрадикационное лечение – значит серьезно нарушить общепризнанный стандарт медицинской помощи, который создан благодаря медицине, основанной на доказательствах»

- Главный гастроэнтеролог России академик В.Т.Ивашкин

Что дает эрадикация?



- Эрадикация НР приводит к снижению частоты рецидивов язв в течение года с 70% до 4-5%.
- Эрадикация НР снижает риск развития рецидивов ранних язвенных кровотечений с 10% до 0%.

(A.H.Soll, Sleisenger
& Fortrain's, 2002)

Причины возникновения НР-отрицательных гастродуоденальных язв

- Основная причина возникновения НР-отрицательных гастродуоденальных язв.... **ложноотрицательные результаты тестирования на инфекцию НР!**

Gispert L.P., Calvet X., 2009

Частота НР-отрицательных дуоденальных язв составляет:

при определении одним методом - 37,2%

при определении двумя методами - 9,3%

при определении тремя методами - 2,3%

Хакимова Д.Р., 2004

НР-отрицательные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

- Увеличение частоты НР-отрицательных язв может быть частично мнимым за счет ложноотрицательных результатов тестирования на инфекцию НР, которые чаще всего обуславливаются приемом больными ингибиторов протонной помпы.

Диагностика *H.pylori*

		Чувствительность
Быстрый уреазный тест (БУТ) с биоптатом СОЖ	1 биоптат ¹	57% Минимум 10000 микроорганизмов необходимо для положительного БУТ ²
	2 биоптата ¹	84%
Определение антигенов <i>H. pylori</i> в кале	моноклональный иммуноферментный (ИФА) ²	94%
	моноклональный иммунохроматографический (ИХА) ²	90%
Антитела IgG к <i>H. pylori</i> в крови	CagA, VacA, GroEL, gGT, HcpC, and UreA	75-89%
¹³ C-уреазный мочевиный дыхательный тест (УДТ)	Мочевина 99% обогащения, «серая зона» от 3.0 до 3,5%	96%

- ИПП должны быть отменены как минимум за 2 недели до определения *H.pylori*.
- Антибактериальные препараты и препараты висмута – как минимум за 4 недели.
- Для быстрого уреазного теста: один биоптат – из тела, второй – из антрального отдела.
 - Быстрый уреазный тест не рекомендуется для контроля эрадикации.

¹P. Malfertheiner Diagnostic methods for *H. Pylori* infection: Choices, opportunities and pitfalls. United European Gastroenterol J. 2015 Oct; 3(5): 429-431

²Wang Y. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World Gastroenterol. 2015 Oct 28; 21(40): 11221-11235

Что делать при обнаружении НР-отрицательной язвенной болезни?

- Использовать другие диагностические тесты (правило Грэхема)
- При применении биопсийных методов брать по 2 биоптата из антрального и фундального отделов желудка
 - Убедиться, что больной за 2 недели до исследования прекратил принимать ИПП
 - Исключить предшествующий прием антибиотиков (преходящий клиренс НР)
 - Исключить прием НПВП
- Исключить симптоматическую природу язв (синдром Золлингера-Эллисона, болезнь Крона)

Gispert L.P., Calvet X., 2009

Gispert L.P., Calvet X., 2009

УДК [616.98:579.835.12]-07

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

Комитет по подготовке проекта рекомендаций:

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.

Комитет экспертов: Агеева Е.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Баранская Е.К., Гриневич В.Б., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Ливзан М.А., Мирончев О.В., Мордасова В.И., Низов А.А., Осипенко М.Ф., Саблин О.А., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Фаизова Л.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.

**Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics
and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults**

Киотский глобальный консенсус по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту. (Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis)

Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252. Epub 2015 Jul 17.

Kentaro Sugano ; Jan Tack ; Ernst J. Kuipers ; David Y. Graham ; Emad M. El-Omar ; Soichiro Miura ; Ken Haruma ; Masahiro Asaka ; Naomi Uemura ; Peter Malfertheiner ; Takeshi Azuma ; Franco Bazzoli ; Francis Ka Leung Chan ; Minhu Chen ; Naoki Chiba ; Tsutomu Chiba ; Luiz Gonzaga Vas Coelho ; Francesco Di Mario ; Kwong Ming Fock ; Yasuhiro Fukuda ; Robert Maximilian Genta ; Khean Lee Goh ; Peter Harry Katelaris ; Mototsugu Kato ; Takashi Kawai ; Ryuji Kushima ; Varocha Mahachai ; Takeshi Matsuhisa ; Hiroto Miwa ; Kazunari Murakami ; Colm Antoine O'Morain ; Massimo Rugge ; Kiichi Sato ; Tadashi Shimoyama ; Toshiro Sugiyama ; Hidekazu Suzuki ; Kazuyoshi Yagi ; Ming Shiang Wu ; Masanori Ito ; Nayoung Kim ; Takahisa Furuta ; Francis Mégraud ; Akiko Shiotani ; Tomonori Kamada

Эрадикация инфекции *H.pylori*: с чего начинать?

- Если показатели резистентности НР к кларитромицину в регионе не превышают 15%, то можно назначать в качестве схемы первой линии стандартную тройную терапию без предварительного тестирования; если показатели резистентности НР 10-50% проводить предварительное тестирование на чувствительность к кларитромицину (ПЦР в режиме реального времени)

Malfertheiner P.et al., 2012

Европейские страны с низкой резистентностью НР к кларитромицину

•	Ирландия	-	8,8%
•	Германия	-	7%
•	Россия	-	7,6%
•	Бельгия	-	5,2%
•	Швеция	-	1,5%
•	Голландия	-	1%

Дехнич Р.Р. и соавт., 2011; De Francesko V. et al., 2010; Megraud F., 2011; Teres B. et al., 2012;

Что еще нужно учитывать при выборе схемы эрадикации НР

- При выборе схемы эрадикации нужно учитывать не только показатели резистентности НР к кларитромицину, но и показатели резистентности к метронидазолу и левофлоксацину в данном регионе при назначении схем, в состав которых входят эти препараты.

Graham D.Y. et al.,

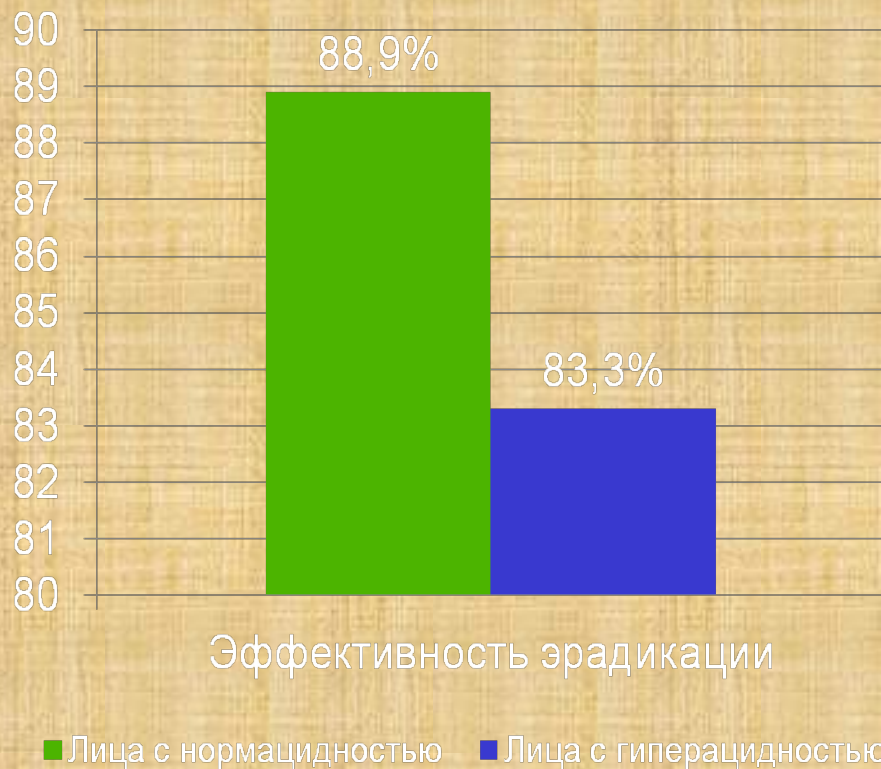
2014

Роль ИПП в схемах эрадикации

- ИПП уменьшают объем желудочного сока, в результате чего повышается концентрация антибиотиков в желудочном содержимом, увеличивают вязкость желудочного сока и замедляют эвакуацию содержимого из желудка, вследствие чего возрастает время контакта антибиотиков и микроорганизмов.
- Создают благоприятные условия к делению *H.pylori*, когда бактерия становится наиболее восприимчивой к действию антибиотиков
(Проведенные исследования показали, что *H.pylori* выживают при значениях pH 4,0-6,0 и хорошо размножаются при значениях pH 6,0-8,0)

Как pH в желудке влияет на эффективность эрадикационной терапии?

Эрадикация у лиц с исходной нормоцидностью и гиперацидностью



В зависимости от мощности кислотоподавления в желудке

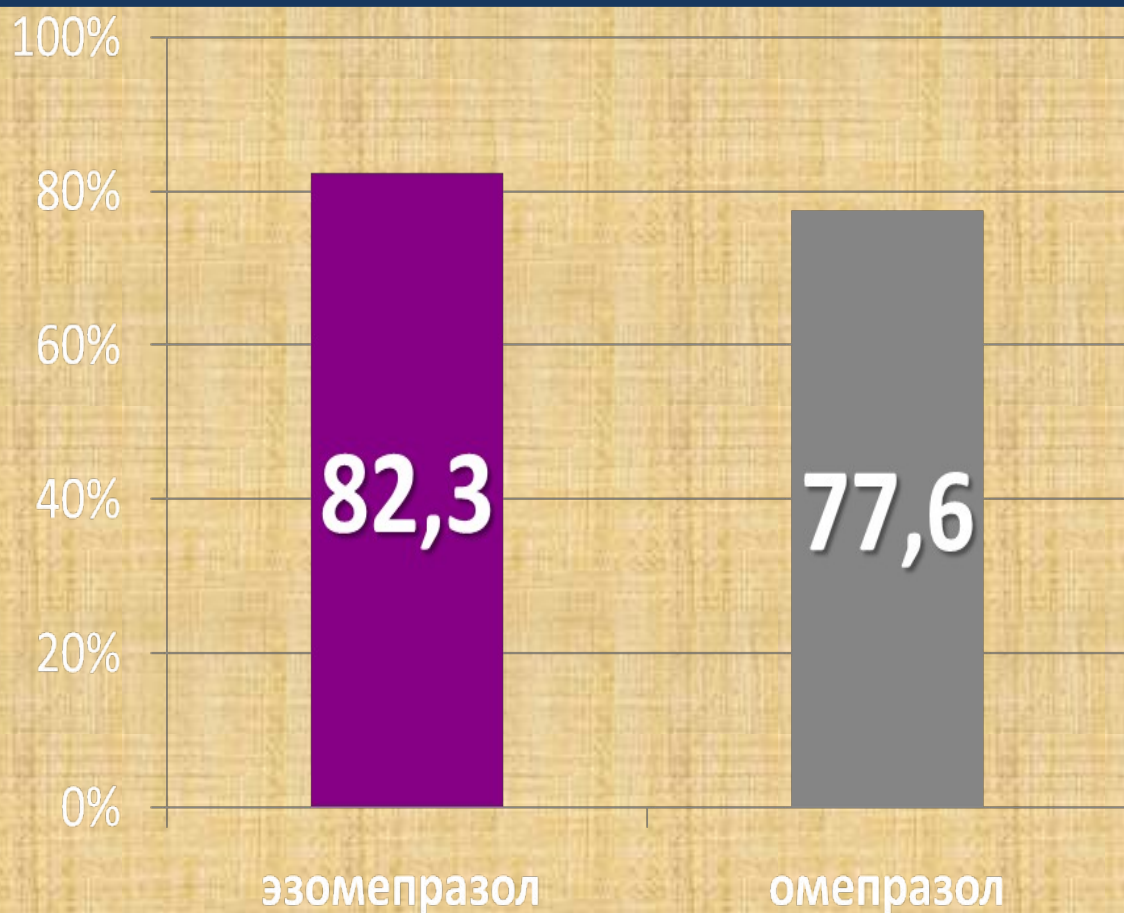
- Эрадикация оказывается эффективной вне зависимости от резистентности *H.pylori* к антибиотикам, если:
- время с внутрижелудочным pH < 4,0 менее чем 10 % в течение суток
- среднесуточный pH составляет более 6

Chang C.S. et al. The effect of intragastric acidity on *H.pylori* eradication with bismuth-metronidazole-amoxicillin // *Hepatogastroenterology*. 1999; 46(28): 2713-2717.

Sugimoto M. et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *H.pylori* eradication by triple therapy // *Helicobacter*. 2007; 12(4): 317-323.

Эффективность схем эрадикации с ИПП первого и второго поколения

мета-анализа 35 исслед, 5998 пац



McNicholl AG, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Sep;36(5):414-25. Epub 2012 Jul 15.

Эзомепразол (Эманера®) эффективен в лечении разных пациентов с КЗЗ

Эзомепразол эффективен у **более 90%** пациентов с разными кислотозависимыми заболеваниями.



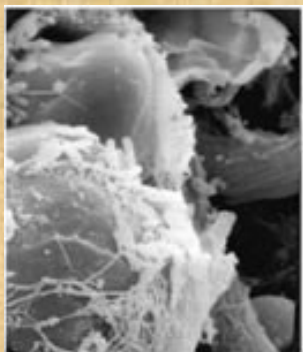
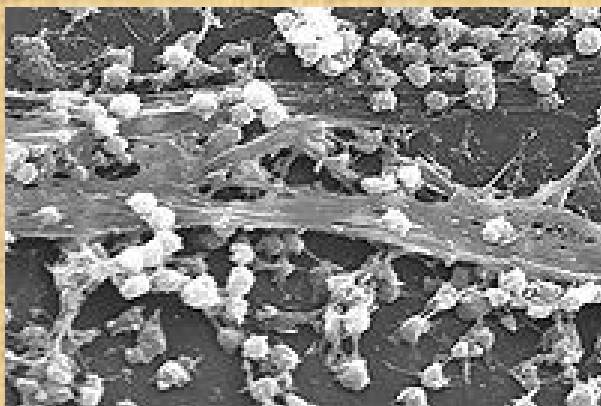
Порядок назначения схем эрадикации *H.pylori*

Выбор схемы	Название эрадикационной схемы	Препараты
1-я линия	Стандартная тройная схема	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сутки + КЛА 500 мг 2раза/сутки + АМО 1000 мг 2 раза/сутки (или МЕТ 500 мг 2 раза/сутки). Длительность терапии 7 или 10-14 дней
	Квадротерапия с препаратом висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сутки + ТЕТ 500 мг 4 раза/сутки + МЕТ 500 мг 3 раза/сутки + ВТД 120 мг 4 раза/сутки Длительность терапии 10 дней
2-я линия	Квадротерапия с препаратом висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сутки + ТЕТ 500 мг 4 раза/сутки + МЕТ 500 мг 3 раза/сутки + ВТД 120 мг 4 раза/сутки Длительность терапии 10 дней
	Тройная терапия с левофлоксацином	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сутки + ЛЕВ 500 мг 2 раза/сутки + АМО 1000 мг 2 раза/сутки Длительность терапии 10 дней
3-я линия	Основана на определении антибиотикорезистентности <i>H.pylori</i> .	

Сокращения: ИПП - ингибитор протонной помпы; КЛА - кларитромицин; АМО - амоксициллин; МЕТ - метронидазол; ТЕТ - тетрациклин; ВТД - висмута трикалия дицитрат; ЛЕВ - левофлоксацин.

Helicobacter pylori

способен образовывать биопленки



- **Биопленка** – совокупность бактериальных клеток, окруженных внеклеточным полисахаридным матриксом
- Матрикс выполняет **защитную функцию** и часто является причиной **устойчивости микроорганизмов** к действию антибиотиков (**резистентность в биопленке возрастает в 10-1000 раз**)
- Бактерии в биопленке **не поддаются** воздействию **иммунной системы хозяина**

По данным Американских центров контроля и профилактики заболеваний (CDC), **до 65%** всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок

Фромилид® (кларитромицин) в эрадикации *H. pylori*

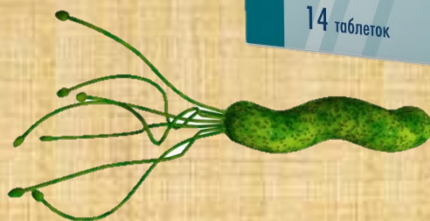


Эрадикационная терапия первой линии* 1,2

ИПП в стандартной дозировке	Кларитромицин (Фромилид®)	Амоксициллин
2 раза в день	500 мг 2 раза в день	1000 мг 2 раза в день

Продолжительность – 7 или 10 – 14 дней

*в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину



Единственный макролид,
рекомендованный для
эрадикации
H. pylori

Лечение язв различных размеров и локализации

- Язвенная болезнь желудка и ДПК требует обязательной диагностики *H.pylori* и эрадикационной терапии с контролем
 - Схемы эрадикационной терапии одинаковы
 - Но:
 - Язвы ДПК более 1 см в диаметре,
 - ранее осложненные язвы,
 - возраст старше 60 лет,
 - параллельный прием НПВП, АСК, антикоагулянтов и ГКС,
 - любые язвы желудка

требуют терапии ИПП ($\pm$ ВТД) до рубцевания / эпителизации язвы

Costa F, D'Elia MM. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8(8):887-92.

Pilotto A. et al. Drugs Aging. 2010; 27(7): 545-58.

Holle G.E. Int J Mol Med. 2010; 25(4): 483-91.

УЛЬКАВИС – защита

Висмут лучше действует на кратер язвы, чем на окружающую слизистую оболочку и формирует комплекс с белками, образуя защитный слой, защищающий от желудочного сока

Висмут ингибирует активность пепсина

Висмут увеличивает секрецию простагландинов, слизи и бикарбоната в слизистой оболочке желудка

Висмут вызывает накопление фактора роста эпидермиса вокруг язвы (эпидермальный фактор роста включен в заживление ран)

Защита

Ускорение
заживления

Список возбудителей по приоритету создания новых антибиотиков, ВОЗ, 2017

- **1 категория приоритетности: критически высокий уровень**
 - *Acinetobacter baumannii*: устойчивы к карбапенемам
 - *Pseudomonas aeruginosa*: устойчивы к карбапенемам
 - *Enterobacteriaceae*: устойчивы к карбапенемам и вырабатывают БЛРС
- **2 категория приоритетности: высокий уровень**
 - *Enterococcus faecium*: устойчивы к ванкомицину
 - *Staphylococcus aureus*: устойчивы к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину
 - *Helicobacter pylori*, устойчивы к кларитромицину
 - *Campylobacter*: устойчивы к фторхинолонам
 - *Salmonella* spp.: устойчивы к фторхинолонам
 - *Neisseria gonorrhoeae*: устойчивы к фторхинолонам
 - ✓ Цефалоспорином
- **3 категория приоритетности: средний уровень**
 - ✓ *S. pneumoniae*: не чувствительны к пенициллину
 - ✓ *H. influenzae*: устойчивы к ампициллину
 - ✓ *Shigella* spp.: устойчивы к фторхинолонам

Меры, позволяющие увеличить эффективность стандартной тройной терапии

1. Назначение дважды в сутки высокой дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).
2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней.
3. Добавление к стандартной тройной терапии (ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + КЛА 500 мг 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут + ВТД 240 мг 2 раза/сут) препарата *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).
4. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii*.
5. Подробное инструктирование пациента и контроль за ним для обеспечения точного соблюдения назначенного режима приема лекарственных средств.

Квадротерапия с препаратами висмута

- 14-дневный курс позволяет достичь частоты эрадикации 95% вне зависимости от резистентности к метронидазолу, 10-дневный курс назначается при уровне резистентности к метронидазолу < 30%.

- 4-разовый прием эффективнее 2-разового

- Основная проблема при применении этой схемы – приверженность больных к лечению.
Graham D.Y. et al., 2014

NEWS & VIEWS

University Hospital, Freiburg and Praxistenzentrum für Gastroenterologie, Bertoldstrasse 48, Freiburg 79008, Germany.
marco.rossle@online.de
[doi:10.1038/ngastro.2010.147](https://doi.org/10.1038/ngastro.2010.147)

Competing interests
The author declares no competing interests.

1. de Franchis, R. Evolving consensus in portal hypertension: report of the Salerno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 43, 167–176 (2005).
2. Garcia-Pagan, J. C. et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 362, 2370–2379 (2010).
3. Gouli, J. et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 27, 1207–1212 (1998).
4. Ben-Ari, Z. et al. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal bleeding. *J. Hepatol.* 31, 443–450 (1999).
5. Rössle, M. & Grandt, D. TIPS: an update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 18, 99–123 (2004).
6. Luca, A. et al. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiotherapy* 212, 411–421 (1999).
7. D'Amico, G., Pagliaro, L. & Bosch, J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 22, 332–354 (1995).
8. Chalasani, N. et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 118, 138–144 (2000).
9. Rajen, D. K., Hasikol, Z. J. & Clark, T. W. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 13 (Pt 1), 155–161 (2002).
10. Grossmann, R. J. et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 353, 2254–2261 (2005).

INFECTION

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

Peter Malfertheiner

In a prospective Chinese study in which bismuth was added to standard PPI-based triple therapy, the *Helicobacter pylori* eradication rate was above 90%. Increased treatment duration was also crucial—a therapeutic gain of 13% was achieved if the quadruple therapy was administered for 14 days instead of 7 days. Clarithromycin resistance was also overcome by the prolonged bismuth-containing quadruple therapy.

Global guidelines recommend that first-line therapies for *Helicobacter pylori* infection should have a minimum 90% eradication success rate. This eradication rate is frequently not achieved with the standard PPI-based triple therapies, primarily owing to the increased prevalence of *H. pylori* strains that are resistant to clarithromycin, and to a lesser extent to metronidazole. A randomized, open-label Chinese trial including 160 patients with *H. pylori* infection and functional dyspepsia assessed whether adding bismuth potassium citrate to the standard twice-daily PPI-based triple therapy (omeprazole, amoxicillin and clarithromycin) and extending the treatment duration from 7 days to 14 days would improve treatment efficacy.¹ The success rate of the bismuth-containing quadruple therapy in the intention-to-treat analysis was 93.7% in the 14-day treatment arm versus 80.0% in the 7-day treatment arm (per-protocol analysis; 97.4% and 82.0%, respectively).

Sun and colleagues, who performed the study, did not include a control group who were treated with standard triple therapy, and this omission limits their ability to prove the superiority of the quadruple therapy over the standard triple therapy. However, they refer to other studies performed in China that achieved eradication rates of only around 75% with standard triple therapy.^{2,3}

“A key finding ... is that 14 days of quadruple treatment overcomes clarithromycin resistance...”

The optimal duration of PPI-based triple therapy with amoxicillin and clarithromycin is an ongoing matter of debate. Although study results are contradictory they are generally not in favor of a prolonged treatment duration.^{4,5} For example, a prospective,

randomized trial found no therapeutic gain from extending standard triple therapy from 7 days to 14 days.⁶ However, this is not the case for the bismuth-enhanced triple therapy (quadruple therapy), which provides a therapeutic gain of more than 10% if treatment is prolonged from 7 days to 14 days.¹

A key finding from the Chinese study is that 14 days of quadruple treatment overcomes clarithromycin resistance in the majority of patients (94.6%), whereas the 7-day treatment does not (36.3%). Although the number of patients with clarithromycin-resistant strains of *H. pylori* in the study was small (24 patients), this is a relevant finding, as it indicates that the addition of colloidal bismuth to a first-line regimen would maintain the high eradication efficacy when treating antibiotic-resistant strains. In addition, monitoring for the development of clarithromycin resistance would not be required and bismuth-containing quadruple therapy could even compensate for the absence of new, alternative antibiotics. However, colloidal bismuth might be even more effective if added to a regimen containing metronidazole instead of clarithromycin. This strategy should totally eliminate the issue of clarithromycin resistance. Metronidazole resistance is less relevant, as it has a stable resistance pattern over many years, short-term exposure to high doses of metronidazole (up to 1,600 mg) is not expected to carry a high risk of severe adverse effects. The addition of bismuth and prolonged treatment duration seem to be effective for the eradication of *H. pylori* infection.

Sequential therapy as an alternative approach to overcoming clarithromycin resistance has been advocated. In sequential therapy, a PPI plus amoxicillin given for 5 days is followed by a PPI, clarithromycin and metronidazole for a further 5 days. This sequential form of quadruple therapy is consistently superior to the standard first-line triple therapy.⁷ However, nearly all the successful studies have been performed in just one European country (Italy), which limits the wide promotion of sequential quadruple therapy as a viable approach to clarithromycin resistance. The superiority of sequential quadruple therapy over standard triple therapy has also yet to be confirmed in other parts of the world, such as the Asian Pacific region.⁸

Quadruple therapies have a long tradition as a second-line therapy, but have also been proven effective as a first-line therapy.

638 | OCTOBER 2010 | VOLUME 7

© 2010 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

www.nature.com/ngastro

УЛЬКАВИС в схемах эрадикации

В качестве дополнительного компонента, улучшающего эффективность стандартной схемы эрадикации первой линии

Стандартная тройная терапия
(7 или 10-14 дней)

ИПП
2 р/сут.



КЛА 500 мг
2 р/сут.

Фромилид®



АМО 1000 мг
2 р/сут.



ВТД 120 мг
4 р/сут.

УЛЬКАВИС

В качестве обязательного компонента альтернативной терапии 1-й линии

Альтернатива:
квадротерапия с препаратом
висмута (10 дней)

ИПП
2 р/сут.



ТЕТ 500 мг
4 р/сут.



МЕТ 500 мг
3 р/сут.



ВТД 120 мг
4 р/сут.

УЛЬКАВИС

Современные подходы к оценке схем эрадикации НР

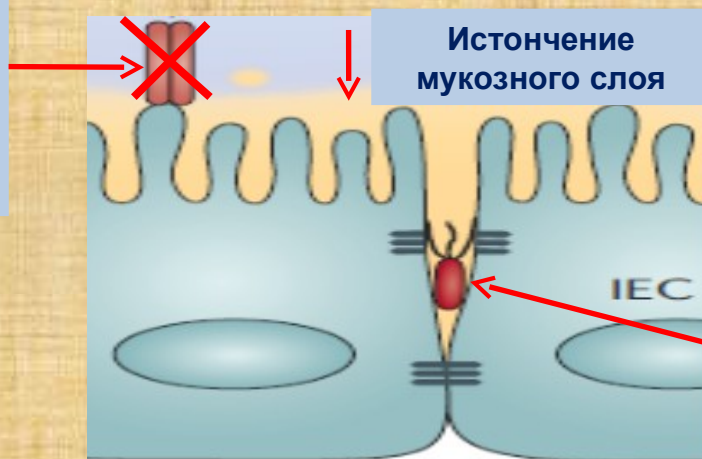
Оценка эффективности схем эрадикации НР	Достигаемая частота эрадикации НР
Отличная	95%
Хорошая	>90%
Приемлемая (acceptable)	85-89%
Неприемлемая (unacceptable)	< 85%

Graham D.Y. et al., 2014

Влияние антибиотиков на слизистую толстой кишки

Антибиотики (клавулановая кислота, кларитромицин, ципрофлоксацин) вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизистого слоя толстой кишки

Подавление синтеза антимикробных белков



Истончение мукозного слоя

Снижение плотности контактов колоноцитов



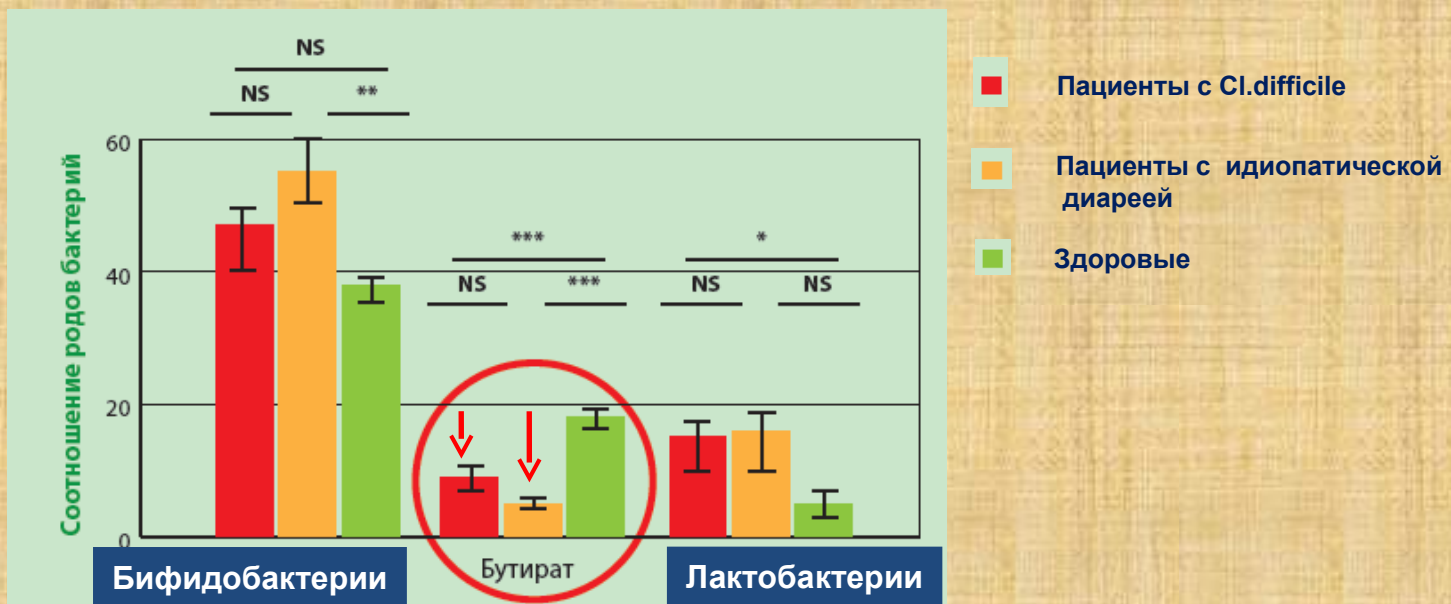
Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000; 7: 548–50

Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Москва, 2014.

Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia. Antibiotics 2014, 3, 353-374;

Какие представители нормальной микрофлоры страдают больше всего при приеме антибиотиков?

При приеме антибиотиков гибнут в первую очередь микробы, продуцирующие бутират (масляную кислоту*)



Vijay C. Antharam, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. Journal of Clinical Microbiology. September 2013, Vol. 51, № 9 p. 2884–2892

Бутират (масляная кислота)– продуцируют бактерии

Однако.... Это не бифидо- и не лактобактерии !

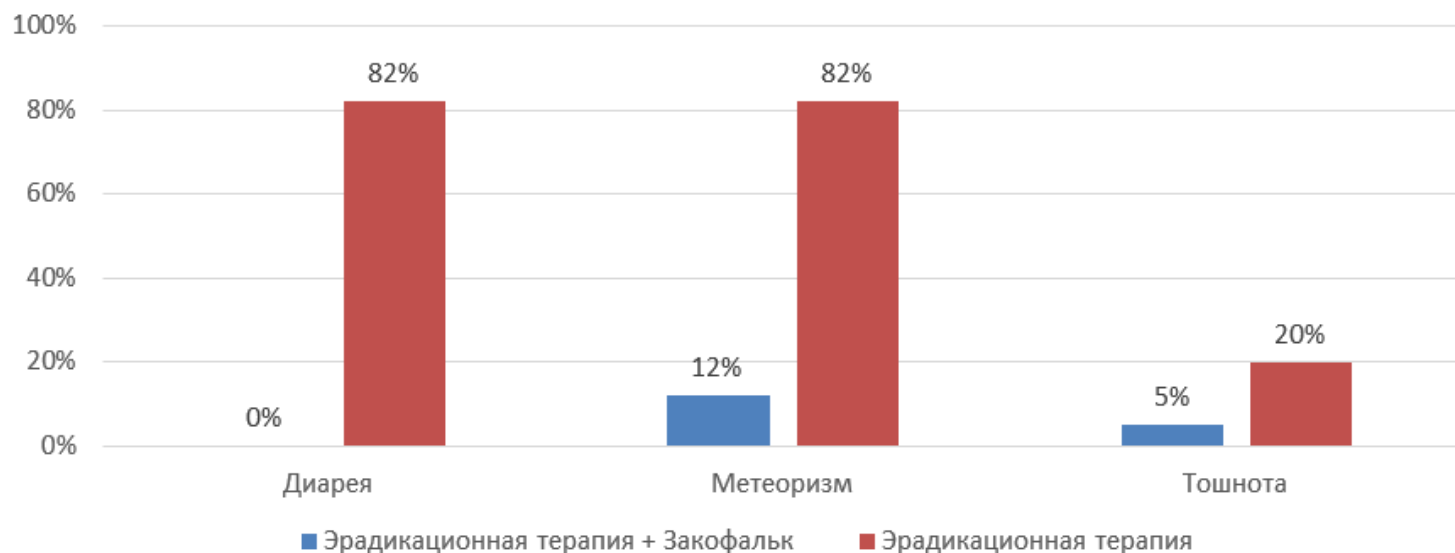
Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а **анаэробные бактерии** видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий.



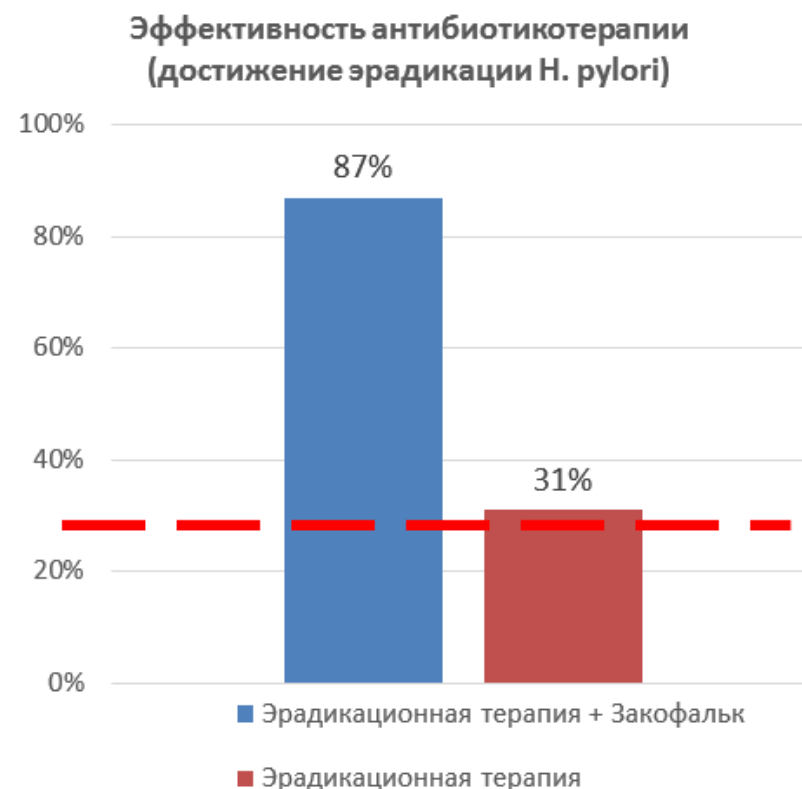
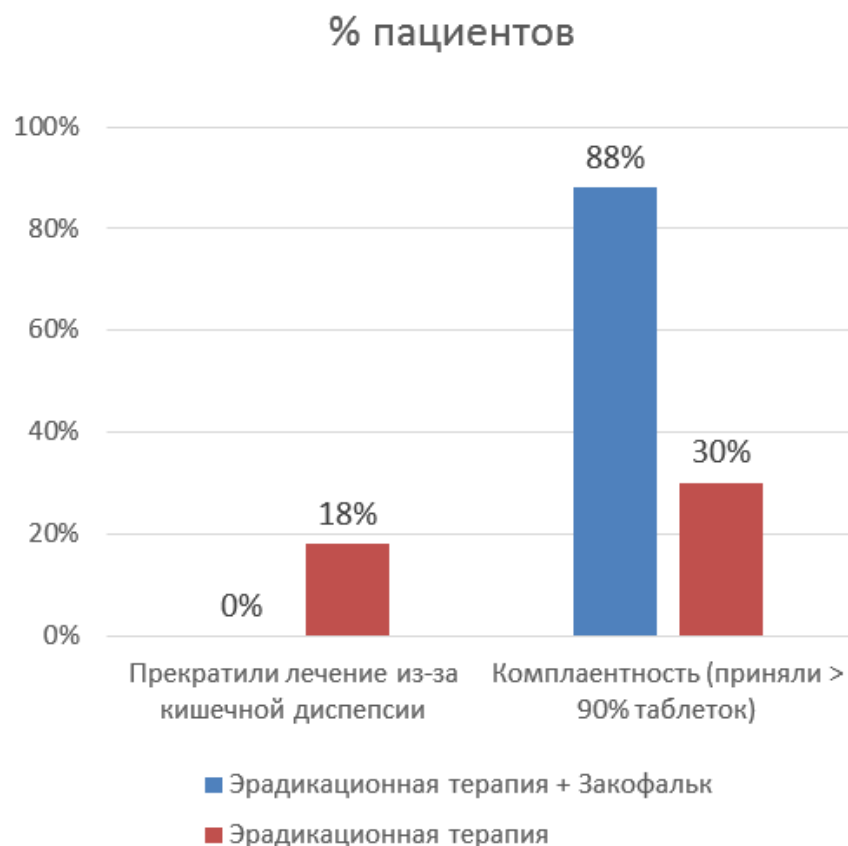
**Faecalibacterium prausnitzii –
важнейший продуцент
масляной кислоты в
толстой кишке**

Закофальк существенно повышает переносимость эрадикационной терапии

Пациенты с наличием *Helicobacter pylori* и высоким риском
антибиотикоассоциированного дисбиоза и диареи (не менее
2-х факторов риска)



Закофальк существенно улучшает переносимость эрадикационной терапии и приверженность пациентов к лечению и повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в 2,8 раза



Спасибо за внимание

