

Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения

*М. Д. Ардатская**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Топчий¹, кандидат медицинских наук

*Л. И. Буторова***, кандидат медицинских наук

*Е. В. Саютина***, кандидат медицинских наук

*Е. М. Туаева***, кандидат медицинских наук

*Ю. Н. Лощинина****, кандидат медицинских наук

*М. П. Егорычева*****

*Н. Н. Макарова*****

*Н. Ю. Аникина******, кандидат медицинских наук

*Г. Ф. Саидова******, кандидат медицинских наук

Е. Г. Мельникова@

Л. Н. Проскуратова@

Н. Г. Кадникова@@

М. А. Калашникова@@@

Е. В. Марченко@@@@

Л. Н. Павлова#

М. С. Яковенко##, кандидат медицинских наук

В. Л. Могильная###, доктор медицинских наук

Н. В. Крапивная####

* *ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва, Россия*

** *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия*

*** *ФБУЗ Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России, Москва, Россия*

**** *Лечебно-реабилитационный клинический центр Минобороны России, Москва, Россия*

***** *Медицинский центр «Клиника К+31», Москва, Россия*

@ *Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва, Россия*

@@ *ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, Московская область, пос. Голубое, Россия*

@@@ *ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Россия*

@@@@ *ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия*

Медицинский центр «Аксис», Зеленоград, Россия

ГБУЗ НИИ – ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия

Клиника «Екатерининская», Краснодар, Россия

МБУЗ ГП № 25, Краснодар, Россия

Резюме. Целью работы было оценить влияние на клиническую эффективность эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* дополнительного включения в оптимизированную схему лечения комбинированного препарата масляной кислоты и инулина. Обследованы 349 пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и инфицированных *H. pylori*. Проводился сравнительный анализ влияния комбинированного препарата масляной кислоты и инулина на

¹ Контактная информация: tantop@mail.ru

повышение эффективности оптимизированной схемы ЭТ, улучшение ее переносимости и приверженности пациентов. Успешность эрадикации контролировалась ^{13}C -уреазным дыхательным тестом. Существенно более высокие показатели эрадикации были отмечены в группе ЭТ + комбинированный препарат масляной кислоты и инулина (91,3% против 74,4%, $p < 0,05$), по сравнению с группой контроля (только ЭТ). Более низкая частота побочных эффектов (вздутие, урчание, диарея, горечь во рту) к концу 14-дневного курса лечения была отмечена в группе ЭТ + Закофальк® ($p < 0,01$). Существенно более высокие показатели приверженности пациентов (87% против 63%, $p = 0,04$) и более низкая частота досрочного завершения лечения ЭТ ($\chi^2 = 8,22$, $p = 0,0041$) также отмечены в группе ЭТ + комбинированный препарат масляной кислоты и инулина, по сравнению с группой контроля (только ЭТ). Включение комбинированного препарата масляной кислоты и инулина в схему стандартной трехкомпонентной ЭТ значительно увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). Увеличение эффективности эрадикации, по-видимому, обусловлено повышением приверженности пациентов за счет улучшения профиля безопасности терапии и предупреждения досрочного завершения лечения.

Ключевые слова: приверженность, эрадикация, *Helicobacter pylori*, побочные эффекты, антибиотикоассоциированная диарея, горечь во рту, масляная кислота.

Для цитирования: Ардатская М. Д., Топчий Т. Б., Буторова Л. И., Саятина Е. В., Туаева Е. М., Лощинина Ю. Н., Егорычева М. П., Макарова Н. Н., Аникина Н. Ю., Саидова Г. Ф., Мельникова Е. Г., Проскуратова Л. Н., Кадникова Н. Г., Калашникова М. А., Марченко Е. В., Павлова Л. Н., Яковенко М. С., Могильная В. Л., Крапивная Н. В. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения // Лечащий Врач. 2020; т. 23 (11): 000. DOI: 0.26295/OS.2020.xx.xx.xxx

Improving the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy: focus on patient compliance and treatment safety

M. D. Ardatskaya*, T. B. Topchiy*,¹, L. I. Butorova**, E. V. Sayutina**, E. M. Tuaeva**, Yu. N. Loschinina***, M. P. Egorycheva****, N. N. Makarova****, N. Yu. Anikina****, G. F. Saidova****, E. G. Melnikova@, L. N. Proskuratova@, N. G. Kadnikova@@, M. A. Kalashnikova@@@, E. V. Marchenko@@@, L. N. Pavlova#, M. S. Yakovenko##, V. L. Mogilnaya###, N. V. Krapivnaya####

* Federal state budgetary institution of additional professional education "Central State Medical Academy" Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

** N. I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*** The Federal Budgetary Institution of Healthcare «Medical Rehabilitation Centre of the Ministry of Economic Development of Russia», Moscow, Russia

**** Medical and Rehabilitation Clinical Center of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

***** Medical Center The Clinic K + 31, Moscow, Russia

@ Medical Center The SM-Clinic, Moscow, Russia

@@ Federal State Budgetary Institution of Health "Central Clinical Hospital for Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency", Moscow region, Goluboye, Russia

@@@ Federal State Budgetary Institution "United Hospital with Polyclinic" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

@@@ The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Medical Center "Axis", Zelenograd, Russia

State Budget Health Care Institution «Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1», Krasnodar, Russia

Clinic "Ekaterininskaya", Krasnodar, Russia

"City polyclinic №25 of Krasnodar", Krasnodar, Russia

Abstract. The aim was to evaluate the effect of the combined butyrate and inulin supplement administered as an adjuvant to *Helicobacter pylori* eradication therapy (ET) on treatment outcome. 349 patients with chronic gastroduodenal diseases and infected *H. pylori* were examined. A comparative analysis of the effect of a combined butyrate and inulin supplement on improving the effectiveness of the optimized ET regimen, improving its tolerability and patients' compliance. The success of eradication was controlled by a ^{13}C urease breath test. Significantly higher eradication rates were observed in the ET + combined butyrate and inulin supplement group (91,3% versus 74,4%, $p < 0,05$), compared with the control group (ET only). A lower incidence of side effects (bloating, rumbling, diarrhea, bitterness in the mouth) by the end of the 14-day course of treatment was noted in the ET + combined butyrate and inulin supplement group ($p < 0,01$). Significantly higher patient adherence rates (87% versus 63%, $p = 0,04$) and a lower discontinuation rates of ET ($\chi^2 = 8,22$, $p = 0,0041$) were also noted in the ET + combined butyrate and inulin supplement group, compared with control group (ET only). The adjuvant administration of a combined supplement of butyric acid and inulin to a standard three-component ET regimen significantly increases the effectiveness of treatment and is associated with less self-reported side effects (diarrhea, bloating, bitterness in the mouth), lower side effects-related treatment discontinuation rates and higher treatment compliance.

Keywords: patient compliance, eradication, *Helicobacter pylori*, side effects, antibiotic-associated diarrhea, bitterness in the mouth, butyric acid.

For citation: Ardatskaya M. D., Topchiy T. B., Butorova L. I., Sayutina E. V., Tuaeva E. M., Loschinina Yu. N., Egorycheva M. P., Makarova N. N., Anikina N. Yu., Saidova G. F., Melnikova E. G., Proskuratova L. N., Kadnikova N. G., Kalashnikova M. A., Marchenko E. V., Pavlova L. N., Yakovenko M. S., Mogilnaya V. L., Krapivnaya N. V. Improving the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy: focus on patient compliance and treatment safety // Lechaschy Vrach. 2020; vol. 23 (11): 00-00. DOI: 10.26295/OS.2020.xx.xx.xxx

Проблема повышения эффективности эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), включающей ингибитор протонной помпы (ИПП) в сочетании с несколькими антибактериальными препаратами, является на сегодняшний день важнейшей клинической задачей. Согласно современным критериям эффективности, предложенным David Y. Graham и соавт. [1], эрадикацию следует оценивать как отличную при эффективности $\geq 95\%$, хорошую $\geq 90\%$, приемлемую — $85\text{--}89\%$, неприемлемую $< 85\%$. Однако результаты лечения стандартными схемами антихеликобактерной терапии оставляют желать лучшего. Так, по данным опубликованного в 2018 г. отчета [2] эффективность ЭТ *H. pylori* в России составляет в среднем $74,3\%$.

Одной из основных причин снижения эффективности антихеликобактерной терапии является низкая приверженность пациентов назначенному лечению. В исследовании J. Wermeille с соавт. [3] была показана существенно более высокая эффективность ($69,9\%$) трехкомпонентной эрадикационной схемы у пациентов с высокой приверженностью (приняли более 85% рекомендованных доз) по сравнению с «неприверженными» (приняли менее 85% рекомендованных доз), у которых этот показатель был лишь 33% . Помимо снижения эффективности лечения низкая приверженность антимикробной терапии может приводить к селекции лекарственно-устойчивых возбудителей. После неудачи терапии первой линии резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигает драматических значений в 57% штаммов [4]. Поэтому, согласно российским и европейским рекомендациям, повышение приверженности пациентов лечению рассматривают как важнейший фактор увеличения эффективности ЭТ инфекции *H. pylori* и предотвращения антибиотикорезистентности [5, 6].

Основным инструментом повышения приверженности пациента, доступным любому практическому врачу, является подробное инструктирование и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств. Так, в исследовании, проведенном в Омске и Новосибирске, такие простые меры, как подробные разъяснения пациентам важности достижения эрадикации *H. pylori* для улучшения здоровья и профилактики рака желудка, принципов уничтожения бактерии, важности приема всех препаратов, схемы, времени и продолжительности приема лекарственных средств, рассказ о возможных побочных эффектах терапии, о профилактике повторного инфицирования, а также предоставление листовки с этой информацией и дневника приема лекарственных препаратов, дополнительное телефонное консультирование, позволили увеличить приверженность и соответственно эффективность эрадикации *H. pylori* до 86% (против $74,9\%$ у пациентов с рутинным назначением препаратов) [7].

Кроме подробного консультирования пациентов, важнейшим подходом к повышению приверженности является предотвращение или минимизация нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые приводят к досрочному прекращению приема препаратов у $3\text{--}10\%$ при 7-дневной и у каждого 4 пациента (25%) при 14-дневной схеме эрадикации [8]. Пациенты, принимающие ЭТ амбулаторно, более склонны к самостоятельной отмене или пропуску приема препаратов из-за побочных эффектов, чем находящиеся в стационаре [3]. По данным зарубежных авторов частота побочных эффектов при использовании различных схем ЭТ весьма вариабельна и достигает $41\text{--}67\%$ [3, 9]. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими

на фоне ЭТ, являются вздутие, абдоминальный дискомфорт, диарея различной степени выраженности без патологических примесей, тошнота, изменение вкуса («металлический вкус») или горечь во рту на фоне приема кларитромицина, наиболее выраженная у пациентов с функциональными билиарными расстройствами. Развитие инфекции *Cl. difficile* (псевдомембранозный колит) на фоне ЭТ отмечается крайне редко (описаны 3 случая у пожилых пациентов с иммунодефицитом) [10]. На сегодняшний день в качестве одного из ключевых механизмов развития побочных эффектов, возникающих в процессе эрадикации *H. pylori*, рассматривается снижение количества бактерий, образующих масляную кислоту, и как следствие уменьшение продукции бутирата, приводящие к появлению симптомов, характерных для идиопатической антибиотикоассоциированной диареи (ИААД) [11]. Масляная кислота (бутират) является короткоцепочечной жирной кислотой (КЦЖК), образующейся в процессе метаболизма полисахаридов толстокишечной микрофлорой, усваивается колоноцитами, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в ней) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие энтероцитов, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры. Кроме того, в экспериментальной работе H. Yonezawa (2012) было показано, что бутират может оказывать бактерицидное действие против *H. pylori* [12]. Исследования *in vitro* с использованием бутирата, а также супернатантов от бактерий, продуцирующих бутират, продемонстрировали способность масляной кислоты ингибировать рост и оказывать деструктивное воздействие на клетки *H. pylori* [13].

По данным зарубежных и отечественных исследований, у пациентов с наличием *H. pylori* изначально снижено количество бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) [14–16]. На фоне ЭТ их количество существенно снижается уже на 2–4 сутки от начала лечения [17]. Значительное снижение разнообразия и количества нормальной бутират-продуцирующей микрофлоры толстой кишки на фоне тройной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата у пациентов с хеликобактер-ассоциированным гастритом на 14-й день лечения было показано в работе L. Chen и соавт., опубликованной в 2018 г. [18]. Данные изменения регистрировались на уровне родов, семейств и видов основных бутират-продуцентов. В другом исследовании было обнаружено, что бактерии вида *Akkermansia muciniphila* (одна из основных БПБ, дефицит ее наблюдается у пациентов с ожирением) практически полностью исчезли из микробиоты кишечника сразу после завершения ЭТ и не были обнаружены через 3 месяца после завершения лечения [15].

Исследования последних лет показали, что восполнение дефицита масляной кислоты в кишечнике не только позволяет минимизировать частоту побочных эффектов антибиотиков, включенных в стандартные схемы ЭТ, но и способствует повышению приверженности и эффективности антихеликобактерной терапии [17, 18].

С 2011 г. в России накоплен достаточно большой клинический опыт применения комбинированного средства масляной кислоты и инулина Закофальк® NMX (биологически активная добавка к пище) в качестве адъювантной терапии при применении антибиотиков. В отличие от традицион-

ных про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь ацетата и пропионата, данное средство осуществляет таргетную доставку действующих веществ непосредственно в толстую кишку. Благодаря этому осуществляется строгое дозирование масляной кислоты (бутирата), являющегося основным источником энергии, а также регулятором метаболизма, клеточных функций и пролиферации здоровых колоноцитов. Эффективность и безопасность включения Закофальк® в схемы ЭТ были показаны в большом числе зарубежных и российских исследований [19–24].

Цель исследования: оценить влияние включения в стандартную тройную схему ЭТ комбинированного средства масляной кислоты и инулина на клиническую эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*.

Задачи исследования:

- оценить эффективность средства Закофальк® в уменьшении частоты нежелательных явлений ЭТ со стороны ЖКТ (изменение частоты и консистенции стула, изменение вкуса, вздутие, тошнота);
- оценить эффективность средства Закофальк® в повышении приверженности пациентов ЭТ;
- оценить влияние средства Закофальк® на эффективность собственно ЭТ (частоту достижения эрадикации *H. pylori*).

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное контролируемое рандомизированное проспективное многоцентровое исследование были включены 360 пациентов, страдающих хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ХГДЗ) и инфицированных *H. pylori*. Набор пациентов для исследования осуществлялся 17 врачами-гастроэнтерологами из 16 ЛПУ амбулаторно-поликлинической помощи Москвы, Московской области и Краснодар.

В исследование включали пациентов старше 18 лет, страдающих ХГДЗ, ассоциированными с *H. pylori*: язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения, хронический гастрит, функциональная диспепсия. ХГДЗ диагностировались согласно стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятия биопсии слизистой желудка с гистологическим исследованием. Морфологическое исследование гастробиоптатов проводилось с учетом рекомендаций модифицированной Сиднейской классификации хронического гастрита. Инфицированность *H. pylori* определяли уреазным тестом (в биоптатах минимум из двух мест — тела и антрума желудка) и/или ¹³С-уреазным дыхательным тестом (¹³С-УДТ).

Критериями исключения являлись:

- осложнения язвенной болезни (кровотечения, перфорации), развившиеся во время текущего обострения, а также стеноз выходного отдела желудка;
- ранее проведенная ЭТ первой линии (включавшая ИПП и два антибиотика) или прием любых антибиотиков в течение предыдущего месяца до начала текущего исследования;
- сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- наличие в анамнезе указаний на оперативные вмешательства на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке;
- тяжелые сопутствующие заболевания различных органов и систем (сердечная, почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, злокачественные опухоли);

Таблица 1
Характеристика пациентов в исследуемых группах

Характеристика	Основная группа (n = 173), n (%)	Контрольная группа (n = 176), n (%)
Возраст	46,3 ± 11,9	46,4 ± 13,4
Мужской пол	77 (44,5)	79 (44,8)
Женский пол	96 (55,5)	97 (55,2)
ХГДЗ, ассоциированные с <i>H. pylori</i> : Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	53 (30,6)	49 (27,8)
Хронический гастрит	111 (64,2)	114 (64,8)
Функциональная диспепсия	9 (5,2)	13 (7,4)

- гиперчувствительность к ИПП, антибиотикам группы пенициллина, макролидам;
- одновременный прием препаратов висмута, про- и пребиотиков, ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств;
- беременность или лактация;
- психические расстройства, злоупотребление алкоголем.

После включения в исследование (1-й визит) пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больные основной группы (n = 180) получали трехкомпонентную стандартную ЭТ, включающую ИПП (эзомепразол или рабепразол) в стандартных дозах 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней и дополнительно Закофальк® 2 таблетки однократно утром с 1-го дня ЭТ также в течение 14 дней. Больные контрольной группы (n = 180) получали только трехкомпонентную стандартную ЭТ также 14 дней. Пациенты с язвенной болезнью после 14-дневного курса трехкомпонентной ЭТ продолжали прием рабепразола в дозе 20 мг/сутки или эзомепразола 40 мг/сут еще 4 недели до контрольной ЭГДС.

На 2-м визите (15–21 день) оценивались:

- безопасность и переносимость ЭТ по фиксации побочных эффектов на 7-й и 14-й день:
 - головная боль;
 - вздутие;
 - урчание;
 - диарея: жидкий стул до 3 раз в сутки, > 3 раз в сутки;
 - тошнота (0 баллов — отсутствие; 1 балл — появляется периодически в течение дня; 2 балла — постоянная тошнота без позывов на рвоту; 3 балла — постоянная тошнота с позывами на рвоту);
 - горечь во рту (0 баллов — отсутствие; 1 балл — периодическое ощущение горечи во рту, не влияющее на аппетит; 2 балла — постоянная горечь во рту, не влияющая на аппетит; 3 балла — выраженная постоянная горечь во рту, снижающая аппетит);
- приверженность (комплаентность) с помощью универсального валидизированного теста Мориски—Грина [25] и методом подсчета оставшихся таблеток.

Контроль ЭТ проводился через 6–8 недель после окончания лечения при использовании комбинации 2 диагностических тестов ¹³С-УДТ или морфологического (в случае повторного проведения ЭГДС для контроля рубцевания язвы или эрозий слизистой желудка и 12-перстной кишки) и определения АГ-Нр в кале методом ПЦР или ИФА, что

согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [5] позволяет избежать ложноотрицательных результатов. Результат эрадикации оценивался как *H. pylori*-негативный, если оба теста были отрицательными, или как *H. pylori*-положительный, если в одном из них определялись *H. pylori*. В эти же сроки проводилась контрольная ЭГДС для оценки заживления язвы у пациентов с язвенной болезнью.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 10, Excel 2014. Абсолютные величины сравнивали с расчетом средних значений, ошибки средних — с использованием критерия Стьюдента. Для относительных величин применяли точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Изучаемые параметры в основной и контрольной группах сравнивали, используя непараметрический стандартный тест χ^2 с поправкой Pearson.

Результаты исследования

Через 14 дней — ко 2-му визиту из основной группы выбыли 5 пациентов (4 не явились, 1 самостоятельно изменил схему терапии, применяя непредусмотренные дизайном препараты), из контрольной группы выбыли 3 пациента (1 не явился, 2 принимали дополнительно к ЭТ непредусмотренные дизайном препараты). На 3-й визит для контроля эрадикации в основной группе не явились 2 пациента, в контрольной — 1 пациент.

Таким образом, нами были проанализированы результаты лечения 349 пациентов, в основной группе — 173, в контрольной — 176 больных. Группы сопоставимы по полу, возрасту и нозологии ХГДЗ (табл. 1).

Оценка безопасности ЭТ проводилась путем анализа частоты побочных эффектов, фиксируемых через 1 и 2 недели лечения (табл. 2). До начала терапии нарушения частоты и консистенции стула, изменения вкуса, вздутия и тошноты ни у одного из пациентов не отмечалось.

К концу 1-й недели приема ЭТ в основной группе (ЭТ с Закофальком®) достоверно реже встречались такие побочные эффекты, как тошнота ($p = 0,0119$), горечь во рту ($p = 0,0061$) и головная боль ($p = 0,00066$), по сравнению с контрольной группой. В отношении других симптомов — вздутия живота, урчания, диареи — статистической разницы между изучаемыми группами пациентов не получено.

К концу 2-й недели, т. е. по завершении курса эрадикации, в группе пациентов, получавших дополнительно Закофальк®, зафиксирована существенно более низкая частота как симптомов кишечной диспепсии (вздутие, урчание, диарея) ($p < 0,01$), так и других симптомов — тошноты, горечи во рту и головной боли ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Непараметрический критерий χ^2 Пирсона демонстрирует статистически значимые различия по всем рассматриваемым симптомам.

Горечь во рту была наиболее частым внекишечным побочным эффектом ЭТ. При анализе степени выраженности горечи во рту к концу 1-й недели ЭТ 105 (60,7%) пациентов основной группы (ЭТ с Закофальком®) отмечали периодическое ощущение горечи во рту, не влияющее на аппетит, тогда как подавляющее большинство пациентов контрольной группы (127 человек, 72%) ощущали постоянную горечь во рту. К 14-дню ЭТ 77 пациентов (44,5%) основной группы отмечали периодическое ощущение горечи во рту, не влияющее на аппетит, по сравнению с пациентами контрольной группы, где у 109 (89%) пациентов зафиксирована постоянная горечь во рту, а у 11 (9%) — выраженная постоянная горечь во рту, существенно снижающая аппетит.

Анализ приверженности ЭТ (табл. 3) показал значительно большее число приверженных пациентов (4 балла по тесту Мориски—Грина) в основной группе — 87% по сравнению с контрольной (63%). Метод подсчета оставшихся таблеток показал, что данные пациенты приняли все необходимое число таблеток, согласно назначенной схеме. Также в группе пациентов, принимавших ЭТ в комбинации с Закофальком®, по сравнению с контрольной группой отмечено существенно меньшее число недостаточно приверженных (10% против 24%), набравших 3 балла по тесту Мориски—Грина, и неприверженных (3% против 13%) — 2 и менее баллов. Число непринятых, согласно назначенной схеме, таблеток среди неприверженных пациентов составило от 12 до 28. Полученные различия приверженности пациентов в основной и контрольной группе статистически значимы (табл. 3).

Досрочно прием ЭТ (табл. 3) на 1-й неделе лечения завершили в основной группе 1 пациент (аллергическая реакция в виде крапивницы), в контрольной группе 2 пациента, вследствие возникшей диареи с частотой более 3 раз в день. На 2-й неделе в основной группе досрочно прекратили лечение 3 пациента: на 9-й (диарея более 3 раз в сутки), 12-й (боль в животе, подозрение на острый аппендицит) и

Частота побочных эффектов ЭТ в исследуемых группах на 7-й и 14-й день лечения

Таблица 2

	Неделя 1				Неделя 2			
	Основная группа (ЭТ + Закофальк®), n (%)	Контрольная группа (ЭТ), n (%)	χ^2	p	Основная группа (ЭТ + Закофальк®), n (%)	Контрольная группа (ЭТ), n (%)	χ^2	p
Вздутие	109 (63)	115 (65,3)	0,21	0,6492	45 (26)	98 (55)	46,87	< 0,01*
Урчание	115 (66,4)	122 (69,3)	0,32	0,56	48 (22,7)	107 (60,8)	38,6	< 0,01*
Диарея < 3 раз в сутки	68 (39,3)	86 (48,9)	3,23	0,0722	23 (13,3)	74 (42)	35,93	< 0,01*
Диарея > 3 раз в сутки	4 (2,3)	7 (3,97)	0,79	0,37	3 (1,7)	17 (9,65)	10,14	< 0,01*
Тошнота	85 (49,1)	110 (62,5)	6,32	0,0119*	50 (28,9)	88 (50)	16,24	< 0,01*
Горечь во рту	105 (60,7)	131 (74,4)	7,52	0,0061*	77 (44,5)	122 (69,3)	21,9	< 0,01*
Головная боль	6 (3,5)	19 (10,8)	7,37	0,00066*	8 (4,6)	38 (21,6)	20,04	< 0,01*

Примечание. * Достоверность различий между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

Таблица 3

Приверженность пациентов ЭТ в исследуемых группах

	Основная группа (ЭТ + Закофальк®), n (%)	Контрольная группа (ЭТ), n (%)	χ^2	p
Приверженные	151 (87)	111 (63)	3,91	0,04*
Недостаточно приверженные	17 (10)	42 (24)	8,74	0,0031*
Неприверженные	5 (3)	23 (13)	10,46	0,0012*
Завершили 14-дневный курс ЭТ	169 (97,8)	158 (89,7)		
Досрочное завершение ЭТ:				
1-я неделя	1 (0,28)	2 (0,5%)	0,32	0,57
2-я неделя	3 (0,86)	15 (4,2%)	8,22	0,0041*

Примечание. * Достоверность различий между основной и контрольной группами ($p < 0,05$).

13-й (запоры) день соответственно. В контрольной группе на 2-й неделе досрочно завершили ЭТ 15 пациентов. Прекращение лечения происходило с 8-го по 12-й день (максимально на 10-11 день), причинами отмены лечения явились: диарея более 3 раз в сутки у 7 пациентов и выраженная постоянная горечь во рту — 8 пациентов. Таким образом, включение Закофалька® в схему эрадикации достоверно снижает частоту досрочного завершения полного 14-дневного курса ЭТ ($\chi^2 = 8,22$, $p = 0,0041$).

Общий показатель успешной эрадикации у пациентов, завершивших лечение, составил 82,8%, со статистически достоверными различиями ($p < 0,05$) между основной (91,3%) и контрольной (74,4%) группой. Добавление Закофалька® в схемы ЭТ достоверно повышает эффективность эрадикации (ОШ 3,618, 95% ДИ 1,930–6,784, $p < 0,001$).

Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало эффективность включения масляной кислоты (Закофальк®) в схемы стандартной трехкомпонентной ЭТ. Применение оптимизированной схемы (ЭТ + Закофальк®) позволило повысить эффективность лечения на 17% и достичь «целевых» показателей успешной эрадикации (выше 90%) по сравнению с контрольной группой (без Закофалька®), где эффективность составила лишь 74,4%. Использование масляной кислоты в составе Закофалька® в комбинации со стандартной тройной схемой ЭТ позволяет в реальной практике реализовать стратегию повышения эффективности эрадикации, предложенную Российской гастроэнтерологической ассоциацией в клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых в 2018 г. [5]. Данная оптимизированная схема ЭТ позволяет повысить эффективность лечения за счет улучшения аспектов безопасности и переносимости протоколов лечения, которые могут влиять на полноту соблюдения больными схемы назначенного лечения (приверженности) [26].

Побочные эффекты со стороны ЖКТ часто сопровождают ЭТ (по нашим данным у 69% пациентов) и могут являться причиной снижения их приверженности лечению. Наиболее частым вариантом антибиотикоассоциированных нарушений (80–90%) у пациентов, получающих ЭТ амбулаторно,

является ИААД, которая не связана с каким-либо инфекционным агентом, не сопровождается колитом и клинически проявляется вздутием живота с избыточным газовыделением, абдоминальным дискомфортом или болью в животе и послаблением стула без патологических примесей в кале (без крови и слизи) [27]. Как указывалось выше, основным патогенетическим механизмом «простой» (без инфекционного агента) ИААД является снижение количества бактерий, образующих масляную кислоту, и как следствие — снижение продукции бутирата, являющегося основным источником энергии и ключевым регулятором пролиферации и дифференцировки эпителия толстой кишки, водно-электролитного баланса, висцеральной чувствительности, кишечной проницаемости и других процессов, обеспечивающих кишечный гомеостаз. В нашей предыдущей работе, опубликованной в 2020 г., были продемонстрированы характерные изменения метаболического потенциала кишечной микробиоты у пациентов с инфекцией *H. pylori*, которые выражались в исходном снижении кишечной концентрации масляной кислоты и усугублении метаболического дисбиоза на фоне ЭТ [24], что согласуется с данными ранее проведенных зарубежных и отечественных исследований. С учетом названных механизмов развития побочных эффектов ЭТ со стороны ЖКТ, наиболее рациональным подходом к предотвращению и минимизации симптомов ИААД является включение в схему эрадикации пероральных препаратов, содержащих готовую масляную кислоту в эффективно заданной дозе с высвобождением в толстой кишке (Закофальк®). По нашим данным пероральный прием Закофалька® приводит к повышению концентрации масляной кислоты в кишечнике, восстановлению численности бутират-продуцентов и метаболического потенциала микрофлоры у пациентов, получающих ЭТ [24]. Клинический эффект Закофалька® выражается в предотвращении, минимизации или ускоренном регрессе симптомов ИААД. Настоящее исследование продемонстрировало, что включение Закофалька® в схему стандартной трехкомпонентной ЭТ приводит к существенному снижению частоты симптомов ИААД — вздутия на 29%, урчания на 38,1%, диареи на 28,7% в сравнении с группой контроля.

Одним из наиболее частых побочных явлений ЭТ с применением кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами является горечь во рту [26]. По нашим данным горечь во рту отмечали 67,6%, получавших ЭТ. Многие пациенты воспринимают появление данного симптома как проявление «нарушения функции печени», «лекарственного гепатита», что побуждает их к отмене или пропуску приема препаратов. Настоящее исследование показало, что добавление Закофалька® в схемы ЭТ способствовало достоверному снижению частоты горечи во рту уже к концу 1-й недели и существенно (на 25%) к концу 2-й недели лечения. Эффективность масляной кислоты в данном случае, по всей видимости, реализуется путем бутират-зависимой стимуляции выработки колоноцитами глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который в свою очередь способствует релаксации сфинктера Одди и снижению давления в полости двенадцатиперстной кишки, нормализуя функцию билиарной системы [28–30]. В отличие от пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, которые не способны синтезировать бутират и не оказывают влияние на горечь во рту, Закофальк® позволяет предотвратить появление либо минимизировать выраженность данного симптома, что существенно повысит приверженность пациентов лечению.

В результате проведенного исследования подтверждено, что в существенной степени негативное влияние на уровень эрадикации оказывает снижение приверженности пациентов лечению. Нами установлено, что только 2/3 пациентов, получающих стандартную тройную ЭТ, привержены лечению, то есть строго следуют рекомендациям врача. Основная причина низкой приверженности — возникновение побочных реакций терапии, которые могут явиться причиной пропуска приема препаратов или привести к досрочному завершению курса эрадикации. По нашим данным, наиболее критичной точкой является вторая неделя с 8-го по 12-й день лечения, когда пациенты досрочно завершали прием ЭТ вследствие диареи и постоянной горечи во рту, снижавшей аппетит. Дополнительное применение в схемах ЭТ Закофалька® было ассоциировано с достоверным повышением на 24% по сравнению с контрольной группой доли приверженных терапии пациентов и существенно предотвращало досрочное завершение курса эрадикации. Следует отметить, что само включение Закофалька® в многокомпонентную схему эрадикации, состоящую из 3 препаратов, не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии благодаря удобной схеме (однократно утром), не увеличивающей кратность приема. Наши результаты подтвердили данные метаанализов, показавших, что приверженность ЭТ не зависит от числа таблеток, которое пациенту следует принять в течение суток [31].

Повышение профиля безопасности ЭТ, приверженности пациентов и предотвращение досрочного завершения лечения, достигаемые включением Закофалька® в оптимизированную схему эрадикации, может способствовать ограничению роста устойчивых к антибиотикам бактерий и снижению антибиотикорезистентности *H. pylori*. Данный эффект требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что включение комбинированного средства масляной кислоты и инулина Закофальк® в схему стандартной трехкомпонентной ЭТ значительно увеличивает эффективность лечения и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). Увеличение эффективности эрадикации, по-видимому, обусловлено повышением приверженности пациентов за счет улучшения профиля безопасности терапии и предупреждения досрочного завершения лечения. ■

Литература/References

- Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 177-186.
- Plavnik R., Nevmerzhiitskiy V., Embutniex Yu., Voynovan I., Kondrasheva E., Abdulova M., Bordin D. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia // Helicobacter. 2018; 23 (S1): 24.
- Wermeille J., Cunningham M., Girard L. et al. Failure of Helicobacter pylori eradication: is poor compliance the main cause? // Gastroenterol Clin Biol. 2002; 26 (3): 216-219.
- Boltin D., Ben-Zvi H., Perets T. T., Kamenetsky Z., Samra Z., Dickman R., Niv Y. Trends in secondary antibiotic resistance of Helicobacter pylori from 2007 to 2014: has the tide turned? // J Clin Microbiol. 2015; 53: 522-527.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П.,

Алексеев С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28 (1): 55-70.

[Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Baranskaya Ye. K., Abdulkhakov R. A., Alekseyeva O. P., Alekseyenko S. A., Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I. L., Korochanskaya N. V., Kurilovich S. A., Osipenko M. F., Simanenko V. I., Tkachev A. V., Khlynov I. B., Tsukanov V. V. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults] Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2018; 28 (1): 55-70.]

- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Morad E. M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017; 66: 6-30.
- Ливзан М. А. Подводные камни антихеликобактерной терапии // Терапевтический архив. 2019; 91 (8): 141-147. [Livzan M. A. Podvodnyye kamni antikhelikobakternoy terapii [Pitfalls of anti-Helicobacter pylori therapy] Terapevticheskiy arkhiv. 2019; 91 (8): 141-147.]
- Peura D. A., Crowe S. E. Helicobacter pylori / Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 50.
- Hudson N., Brydon W. G., Eastwood M. A. et al. Successful H. pylori eradication incorporating a one-week antibiotic regimen // Aliment. Pharmacol. Ther. 1995. Vol. 9. P. 47-50.
- Ford A. C., Gurusamy K. S., Delaney B., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 4. Art. No.: CD003840.
- Beaugerie L., Petit J. C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18 (2): 337-352. DOI: 10.1016/j.bpg.2003.10.002. PMID: 15123074.
- Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T., Kurata S., Zaman C., Woo T. D. H., Takahashi M., Matsubara S., Kawakami H., Ochiai K., Kamiya S. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of Helicobacter pylori // J Med Microbiol. 2012; 61 (Pt 4): 582-589. DOI: 10.1099/jmm.0.039040-0. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22194341.
- Takahashi M., Taguchi H., Yamaguchi H., Osaki T., Kamiya S. Studies of the effect of Clostridium butyricum on Helicobacter pylori in several test models including gnotobiotic mice // J Med Microbiol. 2000; 49 (7): 635-642. DOI: 10.1099/0022-1317-49-7-635. PMID: 10882089.
- Li L., Zhou X., Xiao S., Ye F., Zhang G. The Effect of Helicobacter pylori Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer // J Gastrointest Liver Dis. 2016; 25 (2): 139-146. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.hpe. PMID: 27308643.
- Yanagi H., Tsuda A., Matsushima M., et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with Helicobacter pylori-infected patients with eradication therapy // BMJ Open Gastro. 2017. P. 4 e000182.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® NMH – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMH – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru



Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.