<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-02>

Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического *Нр*-ассоциированного гастрита

Е. Авалуева, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Сказываева, кандидат медицинских наук,
И. Бакулин, доктор медицинских наук, профессор,
С. Ситкин, кандидат медицинских наук
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: sitkins@mail.ru

Дополнительное назначение препарата масляной кислоты (Закофальк НМХ) при эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с хроническим гастритом способствует уменьшению диарейного синдрома и улучшению качества жизни, что повышает комплаентность пациентов.

Ключевые слова: гастроэнтерология, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, хронический гастрит, комплаентность.

Для цитирования: Авалуева Е., Сказываева Е., Бакулин И. др. Повышение комплаентности при эрадикационной терапии хронического *Нр*-ассоциированного гастрита // Врач. – 2018; 29 (12): 9–14. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-02>

С конца 80-х годов XX века стандартная тройная терапия, основанная на использовании ингибитора протонной помпы (ИПП), антибактериальных препаратов – АБП (кларитромицин, амоксициллин или метронидазол) была «золотым стандартом» в лечении инфекции *Helicobacter pylori* (*Нр*). Отмечаемое в настоящее время снижение эффективности эрадикационной терапии (ЭТ) [1, 2] связывают с факторами, ассоциированными с *Нр*, и ухудшением комплаентности пациентов.

Среди факторов, ассоциированных с *Нр*, отмечают учащение резистентности *Нр* к АБП, особенно к кларитромицину, что снижает эффективность стандартных режимов лечения, увеличивает длительность лечения АБП и требует использования в схемах терапии большего их количества [1–6].

Одним из важнейших факторов неэффективности ЭТ является снижение приверженности лечению (комплаентности пациента). У больных с хорошим комплаенсом отмечается более высокая, чем при низком комплаенсе, эффективность ЭТ (соответственно 96 и 69%) [3, 7]. Пациентам с гастритом свойствен высокий уровень общей комплаентности; больные стремятся вступать в доверительные отношения с врачом,

опираться на его мнение, они озабочены впечатлением, производимым на окружающих, в частности на врача, который воспринимается ими как значимое лицо [7]. Как показали данные последнего метаанализа, снижение приверженности лечению пациентов с *Нр*-поражением пищеварительного тракта не зависит от количества принимаемых одновременно таблеток, а связано с кратностью приема препаратов в течение суток и продолжительностью курса лечения, который, согласно последним рекомендациям, составляет 14 дней [8]. Увеличение длительности ЭТ, прием одновременно двух АБП, с одной стороны, способствует повышению эффективности эрадикации, а с другой – чаще приводит к нежелательным эффектам терапии, в частности, связанным с развитием дисбиотических процессов в пищеварительном тракте. Так, у 28–48% пациентов отмечаются явления желудочной и кишечной диспепсии, связанные с нарушением микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Развитие нежелательных явлений, возникающих на фоне ЭТ, – одна из основных причин снижения комплаенса у пациентов с *Нр*-ассоциированным гастритом [3, 9].

С появлением молекулярно-генетических методов исследования микробиоты появилась возможность по-новому оценить нарушения микрофлоры на фоне антибактериальной терапии, в частности, при эрадикации *Нр*. Так, показано, что при приеме АБП в первую очередь уменьшается количество бактерий, образующих масляную кислоту (бутират-продуцентов), а не бифидо- и лактобактерий, как считалось ранее [10]. При *Нр*-позитивном гастрите изначально существует дефицит бактерий, синтезирующих масляную кислоту [11]. На фоне ЭТ количество бутират-продуцирующих бактерий существенно уменьшается уже на 2–4-е сутки лечения [12].

Нарушение метаболической активности микрофлоры приводит к дефициту ключевого ее метаболита – масляной кислоты (бутирата). Масляная кислота является основным регулятором водно-электролитного баланса в толстой кишке, выступает в качестве энергетического и регулирующего субстрата для колонизации, способствуя развитию и обновлению клеток слизистой оболочки толстой кишки (рис. 1). Возникающий на фоне ЭТ дефицит масляной кислоты приводит к нарушению бутират-стимулированной абсорбции воды и электролитов, снижению энергообеспечения и диспролиферации кишечного эпителия (рис. 2). Клиническим проявлением данных нарушений у большинства (80–90%) пациентов служит идиопатическая ААД, этиологически не связанная с каким-либо инфекционным агентом и характеризующаяся следующими симптомами: вздутие живота с избыточным газовыделением, абдоминальный дискомфорт, послабление стула без патологических примесей в кале (без крови и слизи).

В связи со сказанным можно предположить, что дополнительное назначение на фоне ЭТ препаратов, восполняющих дефицит масляной кислоты, позволит снизить количество побочных эффектов указанной терапии, ассоциированных с изменением микробиоты пищеварительного тракта, опосредованно повысит комплаенс пациента и в итоге — эффективность эрадикации [1, 3, 9].

Зарегистрированный в России препарат Закофальк NMХ является биологически активной добавкой к пище; он обладает уникальным составом и соединяет масляную кислоту и пребиотик инулин, заключенные в таблетку с полимерной мультиматриксной структурой с высвобождением действующих веществ непосредственно в толстой кишке на всем ее протяжении.

Рис. 1. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании функций толстой кишки [13]

Рис. 2. Роль дефицита бутирата в развитии идиопатической ААД. Анти-ААД-эффекты Закофалька [14].
Примечание. ААД — антибиотикоассоциированная диарея

Целью нашего исследования было определение эффективности препарата Закофальк NMХ, назначаемого для повышения приверженности лечению и уменьшения нежелательных явлений у пациентов с *Нр*-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, возникающих в процессе ЭТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 50 амбулаторных пациентов с *Нр*-ассоциированным хроническим гастритом. Инфицирование *Нр* подтверждалось уреазным тестом, выполненным во время фиброэзофагогастроуденоскопии (ФГДС); для выявления микроорганизмов использовали быстрый уреазный тест, диски — индикаторная бумага. Согласно данным теста, *Нр* были выявлены у 100% включенных в исследование пациентов. Диагноз хронического гастрита у всех пациентов был установлен при ФГДС и подтвержден гистологически. Морфологическое исследование гастробиоптатов проводили в соответствии с гистотехнологическим стандартом. Хронический гастрит до лечения был документирован у всех 50 обследованных, в том числе у 29 (58%) пациентов с умеренной и резко выраженной инфильтрацией клетками мононуклеарного ряда.

Возраст больных варьировал от 20 до 48 лет (средний возраст — $33,2 \pm 4,4$ года); мужчин было 23, женщин — 27. Достоверных различий между группами по возрасту и сопутствующим заболеваниям не было. В исследование не включали больных с указанием в анамнезе на осложнения болезней верхних отделов ЖКТ и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Обследованные были разделены на 2 группы по 25 человек. Пациенты 1-й группы получали ЭТ 1-й линии (ИПП в стандартной дозе, амоксициллин — 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин — 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней) и дополнительно препарат Закофальк NMХ (по 1 капсуле 2 раза в день); пациенты 2-й группы — только 14-дневную ЭТ.

Пациенты обеих групп до начала лечения, а также через 7 и 14 дней после начала ЭТ заполняли стандартизированный опросник жалоб пациента, опросник качества жизни (КЖ) гастроэнтерологических больных GSRS, опросник

КЖ SF-36. Интенсивность признака в стандартизованном опроснике оценивали по условной шкале в баллах: 0 баллов — нет признака, 1 балл — признак присутствует.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по программам, включенным в пакет MS Excel, с использованием библиотеки статистических функций. Для оценки достоверности данных использовали непараметрический критерий Пирсона χ^2 . Показатели выражали в виде $M \pm s$, где M — среднее значение, s — среднее квадратичное отклонение. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При опросе пациентов до начала лечения достоверных различий между группами не выявлено. Большинство обследованных жаловались на общую слабость, боли в животе (чаще натощак, с локализацией в эпигастральной области, реже — диффузные), абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, тошноту, нарушение регулярности стула.

После лечения у всех пациентов 1-й группы отмечены положительная динамика самочувствия, уменьшение признаков желудочной и кишечной диспепсии. Во 2-й группе через 14 дней наблюдения самочувствие улучшилось у 11 (44%) пациентов; однако на фоне улучшения самочувствия, купирования или уменьшения выраженности абдоминального болевого синдрома отмечалось усиление симптомов кишечной диспепсии (вздутие и урчание в животе, частое отхождение газов, склонность к послаблению стула). Результаты стандартизованного опроса показали достоверное по сравнению с 1-й группой увеличение к 14-му дню лечения выраженности симптомов кишечной диспепсии (табл. 1).

Таким образом, включение препарата Закофальк в схему ЭТ улучшает переносимость лечения АБП. Восполняя дефицит бутирата (как непосредственно за счет готового метаболита, так и вследствие стимуляции нормальной бутират-стимулирующей микробиоты), Закофальк нормализует абсорбцию натрия и воды из просвета кишки, восстанавливает энергоснабжение эпителия, оказывает противовоспалительный эффект, тем самым способствуя восстановлению процессов пищеварения, моторики и защитных функций эпителиального барьера. Это в итоге приводит к предотвращению или ускоренному регрессу симптомов идиопатической ААД (см. рис. 2).

Результаты оценки приверженности пациентов терапии показаны в табл. 2: она составила при приеме ИПП — в обеих группах 99%, при приеме препарата Закофальк NMХ (1-я группа) — 99%, при приеме АБП: в 1-й группе — 96%, во 2-й — 92% ($p = 0,009$). Кроме того, во 2-й группе у 3 (12%) пациентов отмечались учащение стула до 3 раз в сутки на 9–10-й день терапии и изменение его характера (5–6-й тип

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА

ЗАКОФАЛЬК® NMХ — 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 NMХ — 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

Все
о Закофальке
на сайте

www.zacofalk.ru

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

Таблица 1

Динамика субъективных проявлений у пациентов с *Нр*-ассоциированным гастритом; *n* (%)

Симптомы	1-я группа			2-я группа			p_2
	до лечения	через 14 дней	p_1	до лечения	через 14 дней	p_1	
Общая слабость	13 (52)	7 (28)	0,148	15 (60)	10 (40)	0,257	0,551
Недомогание	12 (48)	7 (28)	0,244	12 (48)	12 (48)	1,0	0,243
Сонливость	7 (28)	2 (20)	0,138	7 (28)	8 (32)	0,496	0,667
Абдоминальный дискомфорт	13 (52)	1 (4)	<0,001	14 (56)	9 (36)	0,256	0,01
Боли в животе	14 (56)	2 (8)	<0,001	13 (52)	2 (8)	<0,001	–
Тошнота	7 (28)	3 (12)	0,289	7 (28)	4 (16)	0,496	>0,99
Отрыжка кислым	8 (32)	2 (20)	0,07	5 (20)	0 (0)	0,05	0,489
Частое отхождение газов	7 (28)	1 (4)	0,048	5 (20)	10 (40)	0,217	0,004
Вздутие живота	13 (52)	3 (8)	<0,001	11 (44)	8 (32)	0,561	0,17
Урчание в животе	8 (32)	3 (10)	0,171	10 (40)	12 (48)	0,776	0,012
Склонность к послаблению стула	7 (28)	0 (0)	0,009	6 (24)	13 (52)	0,08	<0,001
Склонность к запору	10 (40)	1 (4)	0,004	12 (48)	4 (20)	0,032	0,348

Примечание. Достоверность различий: p_1 – до и после лечения; p_2 – между группами.

Таблица 2

Приверженность приему лекарственных препаратов в 2 группах обследованных

Препарат	Комплаенс, %		p
	1-я группа	2-я группа	
Амоксициллин (1000 мг 2 раза в день)	95,7	92,0	0,106
Кларитромицин (500 мг 2 раза в день)	96,4	91,9	0,043
АБП в целом	96,0	92,0	0,009
ИПП	99,4	99,1	0,740
Закофальк NMX	99,0%	–	–

Таблица 3

Динамика выраженности жалоб у обследованных 2 групп по данным опросника GSRS

Шкала	1-я группа		2-я группа		p
	$M \pm s$	Me	$M \pm s$	Me	
Абдоминальная боль	$5,1 \pm 1,8$ $3,9 \pm 1,3$	$5,0$ $4,0$	$5,0 \pm 2,1$ $4,8 \pm 1,6$	$5,0$ $5,0$	0,738
Рефлюкс-синдром	$6,3 \pm 3,6$ $5,1 \pm 1,6$	$5,0$ $6,0$	$6,9 \pm 3,5$ $5,1 \pm 1,2$	$6,0$ $6,0$	0,747
Диарейный синдром	$4,9 \pm 2,4$ $3,9 \pm 2,1$	$4,0$ $3,0$	$3,7 \pm 1,3$ $7,5 \pm 2,4$	$3,0$ $7,0$	0,001*
Диспепсический синдром	$11,1 \pm 4,8$ $8,3 \pm 3,1$	$12,0$ $7,0$	$10,8 \pm 5,3$ $9,7 \pm 3,3$	$11,0$ $10,0$	0,369
Синдром запора	$7,5 \pm 3,7$ $4,1 \pm 1,2$	$8,0$ $4,0$	$7,0 \pm 4,2$ $3,6 \pm 0,9$	$5,0$ $3,0$	0,001*
Шкала суммарного измерения	$34,3 \pm 9,9$ $25,6 \pm 5,4$	$32,0$ $26,0$	$33,5 \pm 11,5$ $30,6 \pm 6,2$	$30,0$ $32,0$	0,503

Примечание. В числителе – до лечения, в знаменателе – после него; p – различия между группами после лечения; * – $p < 0,01$.

по Бристольской шкале), в связи с чем пациенты прекратили принимать АБП, в результате чего эрадикация *Нр* у них не была достигнута.

Следует отметить высокую приверженность ЭТ в обеих группах, что объясняется правильной мотивацией пациентов, включенных в исследование (ведение ими дневника приема лекарственных препаратов и контроль врачом исполнения назначений). В реальной практике приверженность ЭТ, по данным исследований, составляет 24–60% [15, 16], поскольку побочные эффекты со стороны ЖКТ вынуждают почти каждого 4-го пациента досрочно прекращать курс ЭТ, что, несомненно, снижает результаты эрадикации [17, 18]. Включение Закофалька в схему ЭТ улучшает переносимость лечения и позволяет пациенту не отказываться от приема АБП в течение всего курса, что повышает эффективность эрадикации на 20% [19].

После проведенного лечения КЖ пациентов, по данным опросника GSRS, согласно шкале суммарного измерения, достоверно улучшилось (при сравнении показателей до и после лечения в 1-й группе $p=0,035$; во 2-й – $p=0,03$); достоверных различий между группами по окончании лечения не получено. В табл. 3 представлена динамика гастроинтестинальных жалоб по опроснику GSRS у обследованных 2 групп до и после лечения. Выявлены

статистически значимые различия в группах по шкалам диареи и запора. После курса ЭТ жалобы на послабление стула были более выраженными у пациентов 2-й группы ($p<0,01$): диарейный синдром в этой группе составил до лечения $3,7\pm1,3$ балла, после лечения — $7,5\pm2,4$ балла (в 1-й группе — соответственно $4,9\pm2,4$ и $3,9\pm2,1$ балла). Кроме того, во 2-й группе отмечено достоверно более выраженное уменьшение синдрома запора ($p<0,01$): показатели по шкале запора в 1-й группе до лечения составили $7,5\pm3,7$ балла, после него — $4,1\pm1,2$ балла, во 2-й группе — соответственно $7,0\pm4,2$ и $3,6\pm0,9$ балла.

При оценке КЖ с помощью опросника SF-36 у всех обследованных в начале наблюдения отмечались высокие и средние показатели по всем шкалам, кроме ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE). После лечения в 1-й группе отмечено увеличение показателей КЖ по всем шкалам, наиболее выраженное — по шкалам GH (общее состояние здоровья) — с 59 ± 18 до 74 ± 11 баллов ($p=0,019$), RP (ролевое функционирование) — с 64 ± 28 до 75 ± 18 баллов ($p=0,034$) и MH (психическое здоровье) — с 53 ± 11 до 72 ± 17 баллов ($p=0,037$). Достоверных изменений показателей КЖ во 2-й группе после лечения не было — отмечена лишь тенденция к улучшению показателей КЖ по всем шкалам (рис. 3, а, б).

В современной клинической практике в ходе ЭТ у пациентов с хроническим *Нр*-ассоциированным гастритом часто возникают нежелательные явления, что сказывается на КЖ пациентов и их комплаенсе. Уменьшение таких нежелательных явлений, как диарея, симптомы кишечной диспепсии (вздутие живота, урчание в животе, флатуленция) и повышение приверженности пациентов антибактериальной терапии возможно при назначении адъювантной терапии. Нивелированию указанных нежелательных явлений способствует прием препарата Закофальк NMХ. Дополнительно у принимающих указанный препарат отмечено улучшение КЖ, особенно показателей RP и MH, что косвенно способствует повышению эффективности терапии и улучшению комплаентности пациентов.

Препарат Закофальк NMХ целесообразно назначать при ЭТ *Нр* с 1-го дня лечения на весь период приема АБП (по 1 таблетке 2 раза в день либо 2 таблетки однократно).

Рис. 3. Динамика показателей КЖ до и после ЭТ: а – в 1-й группе; б – во 2-й группе

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. — 2017; 66: 6–30.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. — 2015; 64: 1353–67.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // РЖГГК. — 2013; 6: 62–72.
4. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. — 2013; 62: 34–42.
5. Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance // Aliment Pharmacol. Ther. — 2016; 43: 514–33.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопрокт. — 2012; 22 (1): 87–9.
7. Кадыров Р.В., Асриян О.Б., Ковальчук С.А. Опросник «Уровень комплаентности». Монография / Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2014; 74 с.
8. Jung J., Cho I., Lee C. et al. Clinical Outcomes of Standard Triple Therapy Plus Probiotics or Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Infection // Gut Liver. — 2017; doi: 10.5009/gnl17177. [Epub].
9. Song Z., Zhou L. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2016; 22 (19): 4766–75.
10. Vijay C. Antharam et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea // J. Clin. Microbiol. — 2013; 51 (9): 2884–92.
11. Lin Li et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2016; 25 (2): 139–46.
12. Izumi Shimbo et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy // World J. Gastroenterol. — 2005; 11 (47): 7520–4.
13. Hamer H. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008; 27: 104–19.
14. Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / М.: Прима Принт, 2018; 130 с.
15. Al-Eidan F., McElroy J., Scott M. et al. Management of *Helicobacter pylori* eradication - the influence of structured counselling and follow-up // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002; 53: 163–71.
16. Graham D., Lew G., Malaty H. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy // Gastroenterology. — 1992; 102 (2): 493–6.

17. Peura D., Crowe S. *Helicobacter pylori* // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Eds. M. Feldman, L. Friedman, L. Brandt. 9th ed. / Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010; chap. 50.

18. Peura D. Treatment of *Helicobacter pylori* infection // Therapy of digestive disorders. Ed. M.M. Wolfe / Philadelphia: Elsevier, 2006; p. 277.

19. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Попандопуло К.И. и др. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка. Учебно-методическое пособие / Краснодар, 2017.

INCREASING COMPLIANCE IN THE ERADICATION THERAPY OF CHRONIC HP-ASSOCIATED GASTRITIS

Professor **E. Avalueva**, MD; **E. Skazyvaeva**, Candidate of Medical Sciences;
Professor **I. Bakulin**, MD; **S. Sitkin**, Candidate of Medical Sciences
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

Additional use of a butyric acid preparation (Zacofalk NMX) in the management of Helicobacter pylori in patients with chronic gastritis assists in reducing diarrheal syndrome and in improving quality of life, which increases patient compliance.

Key words: gastroenterology, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, chronic gastritis, compliance.

For citation: Avalueva E., Skazyvaeva E., Bakulin I. et al. Increasing compliance in the eradication therapy of chronic Hp-associated gastritis // Vrach. – 2018; 29 (12): 9–14. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-02>