

Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования

Т. А. Ильчишина

Инфицированность *Helicobacter pylori* (HP) является признанным этиологическим фактором хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка и MALT-лимфомы [1]. Ключевые международные документы поддерживают назначение эрадикационной терапии инфицированным лицам независимо от наличия у них симптомов или осложнений [2]. С точки зрения современной гастроэнтерологии, именно эрадикация является наиболее эффективной мерой профилактики рака желудка при хроническом гастрите, в том числе и у «бессимптомных» лиц [3].

В то время как общественная осведомленность об эрадикации HP при раке желудка увеличивается, в последние годы зафиксировано падение показателей успешности эмпирической терапии во многих странах [4]. На данный момент схема эрадикации считается эффективной, если ее применение приводит к исчезновению бактерии более чем у 90% пациентов [5]. Однако в клинической практике показатель неудачной терапии обычно превышает 10%. Чаще уровень эрадикации инфекции HP достигает лишь 60–80% [6].

Наиболее важным фактором в эрадикации HP является следование пациентом предписанному ему режиму терапии, или комплаентность. Несмотря на то, что тема комплаенса в медицинской литературе одна из самых новых, анализ доступных источников показывает, что число раз, когда само слово упоминается в научных публикациях, выросло экспоненциально за последние 40 лет [7].

«Комплаенс» — от лат. complere (совершение, исполнение, выполнение) или от англ. compliance (согласие, приспособление, разделение взглядов); «приверженность к лечению» (adherence). До сих пор продолжается критика самого термина в связи с тем, что он предлагает дидактическую медицинскую модель, подчеркивающую послушание и не ориентированную на пациента, так как комплаентным называют поведение пациента, полностью совпадающее с рекомендованным лечением [8]. Причем выполнение рекомендаций относится как к приему лекарственных средств, так и к изменению образа жизни (устранение вредных привычек, правильное питание, физическая активность, соблюдение режима труда и отдыха). Комплаентность в первую очередь связана с эффективностью лечения и переносимостью проводимой терапии [9].

Хотя роль устойчивости к антибиотикам является основным фактором неудачного лечения, в перспективе именно достижение более высоких показателей комплаенса в рамках, существующих гайдлайнов будет иметь большее влияние на снижение резистентности к антибиотикам и повышение уровня эрадикации, чем разработка новых протоколов лечения. Например, исследование в одном из финских специализированных медицинских центров показало 100-процентный уровень эрадикации у 644 пациентов, где было обеспечено полное соблюдение режима назначенного лечения с последовательным применением схем 1-й и 2-й линии согласно Маастрихтским рекомендациям, а также с учетом определения чувствительности к антибиотикам [10]. Другое исследование в Греции показало 98,1% случаев успешной эрадикации, когда Маастрихтские руководящие принципы были выполнены [11].

Соблюдение схем эрадикации HP — это многофакторный процесс, складывающийся из таких показателей, как сложность схем терапии, ее длительность, кратность приема препаратов, мотивация врача, информированность пациента, наличие побочных эффектов терапии.

Действующие рекомендации постулируют, что продолжительность всех схем лечения HP должна составлять 14 дней, минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность. Увеличение продолжительности лечения имеет универсальный характер, так как положительный эффект наблюдается при использовании всех изученных режимов антихеликобактерного лечения, в том числе при стандартной тройной терапии [12].

Таким образом, в зависимости от местной практики, количество таблеток, принимаемых при стандартной тройной терапии, составляет от 6 до 12 в день, в связи с чем существует значительный потенциал для путаницы и пропуска части лекарств пациентом. Еще в годы применения семидневных коротких схем было показано, что 10% пациентов, которым назначена эрадикационная терапия HP, не принимают даже 60% лекарств [13]. Удлинение приема препаратов может сыграть негативную роль, особенно у пациентов с низким социально-экономическим статусом, когда невозможность одномоментного приобретения лекарств на курс терапии часто приводит к сокращению или прерыванию лечения, в связи с чем рассматриваются варианты однократного приема лекарств в течение дня [14]. Однако важно отметить, что ни одна из данных однократных схем не закреплена в международных рекомендациях.

Немаловажное значение для соблюдения пациентом режима лечения и успешной ликвидации HP имеет мотивация

и отношение врача к проблеме. Хронический гастрит, вызванный *HP*, является самым сильным известным фактором риска развития аденокарциномы желудка, и еще в 1994 г. Всемирная Организация Здравоохранения назвала *HP* канцерогеном I класса [15]. Согласно Маастрихтскому соглашению V [16], в настоящее время эрадикация — наиболее перспективная стратегия по снижению частоты рака желудка (уровень доказательности 1a; класс рекомендаций A), а стратегия «выявляй и лечи» рекомендуется в областях с высоким риском рака желудка. В то же время исследование знаний о наиболее важных аспектах инфекции *HP*, проведенное среди интернистов в США, выявило значительные пробелы в знаниях. Большинство ответивших врачей заявили, что они обычно проверяют на наличие инфекции *HP*, но не всегда назначают лечение, когда это показано. В то время как применяемые врачами схемы лечения были признаны соответствующими действующим рекомендациям, осведомленность о проблемах, связанных с устойчивостью к антибиотикам, была низкой [17]. Около трети врачей не придерживаются политики «тестируй и лечи», которая является краеугольным камнем лечения *HP* [18].

Нельзя не сказать и о субоптимальном комплаенсе самих врачей в отношении существующих гайдлайнов. В одном из израильских исследований было обнаружено, что 93% врачей общей практики не соблюдают действующие рекомендации о необходимости добавления четвертого препарата к стандартной тройной схеме терапии в регионе с высоким уровнем кларитромициновой резистентности [19]. Более того, только 30% врачей назначили вторую линию эрадикации при неуспешности первой. Были выявлены дополнительные пробелы в знаниях относительно показаний к тестированию на *HP* и онкогенному потенциалу бактерии.

Кроме того, на практике врачи, к сожалению, уделяют мало внимания предшествующим режимам терапии, повторно назначая кларитромицин-содержащие схемы в 60,8% случаев, а терапию с левофлоксацином — в 30% случаев [20]. Гастроэнтерологу стоит помнить, что препараты, используемые при лечении *HP*, широко используются и обычно назначаются не только при желудочно-кишечных заболеваниях, но также при респираторных и гинекологических инфекциях. И в то время как к амоксициллину почти не формируется резистентность и он настоятельно рекомендуется, если нет аллергии или других противопоказаний, уровень резистентности к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину растет во всем мире, все чаще встречаются штаммы с двойной метронидазол/кларитромицин и метронидазол/левофлоксацин невосприимчивостью, а также отмечается высокий уровень вторичной резистентности к данным лекарствам. Данный факт требует обязательного сбора лекарственного анамнеза при принятии решения о выборе схемы эрадикации, а в ряде случаев и выполнения теста на чувствительность к антибиотикам.

В то же время сравнительный 10-летний анализ показывает, что наметился тренд к все более частому назначению повторных схем терапии [21]. Авторы в качестве объяснения предположили снижение интереса и уровня знаний врачей об эрадикации, а также отсутствие общей информационной сети системы здравоохранения. На практике, если пациент не показывает медицинские выписки назначающему врачу и если он не помнит предыдущее лечение, врач может назначить такую же терапию.

В странах с высоким уровнем распространенности инфекции *HP* важную роль в повышении комплаентности может сыграть информированность пациента. Так, в Японии, где отмечается наиболее высокая заболеваемость аденокарциномой желудка, 51% населения знает о причинно-следственной связи между инфекционными агентами и раком желудка [22]. В этой стране программы массового скрининга широко рекламируются в средствах массовой информации, в то время как в западных странах, где рак желудка встречается реже, уровень осведомленности гораздо ниже, и требуется найти баланс между предоставлением информации, достаточной для повышения комплаенса, но избежать при этом ненужного общественного беспокойства.

Наиболее реалистичный метод заключается в общении с пациентом на индивидуальной основе и предоставлении ему информации, касаемой его заболевания с акцентом на соблюдении приверженности к терапии в качестве значимого фактора снижения риска рака желудка. Ответственность здесь лежит на каждом враче, который занимается лечением инфекции *HP*. Перспективность данного подхода была показана в исследовании, проведенном в Северной Ирландии, где структурированное консультирование сопровождалось стратегией «назначение и последующее наблюдение». Это привело к значительно возросшим уровням как комплаенса (92,1% vs 23,7; $p < 0,001$), так и эрадикации (94,7% vs 73,7%; $p = 0,02$) [23].

Для повышения комплаенса используются различные средства: устные и дополнительные письменные рекомендации по приему препаратов, использование контейнеров для таблеток, последующее телефонное сопровождение во время лечения [24]. Результаты одного из китайских исследований показали, что дополнительные телефонные звонки от врача хоть и не приводят к увеличению частоты эрадикации *HP*, но повышают комплаенс (91,3% vs 77,5%, $p < 0,05$), удовлетворенность от лечения (75,3% vs 51,6%) и значительно уменьшают частоту побочных эффектов антибиотикотерапии (15,1% vs 58,1%, $p < 0,05$) [25]. Применение данных методик, возможно, стоит рассматривать как средство улучшения приверженности, так как они относятся к малозатратным, хотя и трудоемким действиям для врача.

Среди множества факторов, влияющих на приверженность пациента к назначаемой терапии, наибольший вклад в снижение комплаенса играют побочные эффекты, связанные с приемом лекарств [26]. Именно нежелательные явления антибактериальной терапии, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, приводят к

досрочной отмене антибиотиков в 18–35% случаев [27].

В то время как клинически выраженные побочные эффекты, связанные с употреблением лекарств, иногда неизбежны, авторы одного из китайских исследований обнаружили, что 10,9% пациентов прекратили курсы лечения по собственному желанию вне связи с медицинскими причинами, что говорит о низком базовом комплаенсе и низком авторитете врача [28]. Исследование, проведенное в нашей стране, показало, что 50% пациентов не соблюдают режим приема антибиотиков, как им предписывает лечащий врач, что снижает эффективность антибиотикотерапии в 2 раза [29].

Сегодня мы располагаем ограниченным числом рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению неблагоприятных последствий различных схем антихеликобактерной терапии. Сложность этой проблемы также объясняется использованием трех или четырех препаратов, каждый из которых может приводить к осложнениям. Кроме того, риск их развития зависит от продолжительности лечения. Сказанное объясняет неоднозначность данных о частоте неблагоприятных последствий эрадикации [30].

Наиболее частые побочные эффекты согласно Кокрановскому метаанализу [31] — это диарея, металлический привкус во рту, абдоминальная боль, тошнота и рвота, головная боль, стоматит, кожная сыпь, зуд, глоссит, вздутие живота, астения, анорексия, головокружение, сухость во рту. При использовании эрадикационных схем второй и третьей линий неблагоприятные последствия, как правило, носят более серьезный характер. Так, применение фторхинолонов сопровождалось развитием тендинитов и токсических гепатитов [32]. Сообщается о развитии лейкопении, вследствие миелосупрессии, у 25% пациентов, получавших рифабутин [33].

В ряде публикаций приводятся данные о развитии кардиоваскулярных (увеличение риска пролонгации интервала QT и различных аритмий), ренальных (риск острого интерстициального нефрита) и нейропсихических (дискоординация, астенизация, парестезии, головокружение, головная боль, кошмарные сновидения) побочных эффектов [30].

Хотя побочные реакции стандартной терапии являются достаточно распространенным явлением, все же они редко приводят к тяжелым побочным эффектам, требующим прекращения терапии. Информированность пациента приобретает здесь важное значение. Пациент с большей вероятностью переносит умеренно выраженные нежелательные явления, если ясно представляет себе цели терапии.

Адьювантное лечение рассматривается как одно из самых перспективных мер в улучшении комплаенса путем уменьшения профиля побочных эффектов. Так, исследование с применением *Bifidobacterium lactis* B94 и инулина 900 мг/сутки в качестве дополнительного компонента к стандартной тройной схеме (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) показало, что уровень эрадикации между исследуемой и контрольной группами не отличался (86,3% и 81,5%, $p = 0,55$), однако побочные эффекты, связанные с лекарственной терапией, были значительно выше в группе без инулина (63% и 17% соответственно, $p < 0,01$), там же было зафиксировано 13% непереносимых нежелательных реакций ($p = 0,01$) [34]. В другой работе было показано, что добавление пробиотика снижает частоту нежелательных явлений с 28,2% в непровибиотической группе до 12,2% [35]. Несколько последних метаанализов сообщили о приросте 10–14% в эффективности излечения при добавлении пробиотика к традиционной терапии по сравнению с плацебо [36–38].

Тем не менее данные о влиянии схем с пробиотиками на успешность эрадикации и комплаенс остаются противоречивыми. Одно из последних (2018) ретроспективных многоцентровых обсервационных исследований, проведенное в семи итальянских больницах с использованием висмут-содержащей схемы, показало отсутствие эффекта добавления пробиотиков на показатели комплаенса [39]. На данный момент также еще не доказана потенциальная выгода от добавления пробиотиков в более новые и эффективные комбинации (такие как сопутствующие или висмут-содержащие квадросхемы) [40].

Таким образом, возможности по улучшению комплаенса существуют в каждой точке контакта между пациентом и медицинской службой. Как пациенты, так и врачи должны осознавать важность бактерии *HP* в возникновении заболевания. Это может быть достигнуто в некоторой степени за счет повышения информированности общественности, но в первую очередь за счет индивидуальной работы с пациентом. Практические стратегии, которые могут оказаться полезными, включают разработку полипильюль, комбинированных блистерных упаковок, соединений с модифицированным высвобождением и адьювантной терапии.

С 2011 г. в России накоплен достаточно большой клинический опыт применения комбинированного препарата масляной кислоты и инулина Закофальк NMХ в качестве адьювантной терапии при применении антибиотиков. В отличие от традиционных про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в первую очередь ацетата и пропионата, данный препарат осуществляет таргетную доставку действующих веществ в толстую кишку в заданном количестве. Благодаря этому осуществляется строгое дозирование масляной кислоты (бутирата), являющегося основным источником энергии, а также регулятором метаболизма, клеточных функций и пролиферации здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов). Эффективность и безопасность Закофалька в совместном приеме с эрадикационной терапией *HP* была показана в ряде как зарубежных, так и российских исследований [27, 41].

На базе «СМ-клиники» было проведено клиническое исследование, целью которого являлась оценка эффективности препарата Закофальк в повышении переносимости терапии и приверженности к лечению пациентов, получающих стандартную трехкомпонентную эрадикационную терапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) у больных с *HP*-инфекцией.

Основные задачи исследования:

- оценить эффективность препарата Закофальк в уменьшении частоты нежелательных явлений эрадикационной терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (изменение частоты и консистенции стула, изменение вкуса, вздутие, тошнота);
- оценить эффективность препарата Закофальк в повышении приверженности пациентов эрадикационной терапии;
- оценить влияние препарата Закофальк на эффективность собственно эрадикационной терапии (частоту достижения эрадикации *HP*).

В исследовании принимали участие подписавшие информированное согласие пациенты старше 18 лет с подтвержденной на фиброгастродуоденоскопии язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки, ассоциированной с *HP*, в стадии обострения, или с подтвержденным морфологически хроническим гастритом, ассоциированным с *HP*. Наличие *HP* определялось двумя методами: гистологическим и ^{13}C -уреазным дыхательным тестом (^{13}C -УДТ).

Критериями невключения являлись:

- осложнения язвенной болезни (кровотечения, перфорации), развившиеся во время текущего обострения, а также стеноз выходного отдела желудка;
- ранее проведенная эрадикационная терапия 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);
- 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.

В исследование были включены 98 человек (44 мужчины, 54 женщины), средний возраст 45,5 лет. Пациенты были разделены на две группы: основная группа (50 человек) в течение 14 дней получала стандартную тройную эрадикационную терапию (рабепразол 20 мг 2 раза в сутки утром и вечером, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки утром и вечером, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки утром и вечером) и Закофальк по 2 таблетки утром однократно; контрольная группа (48 человек) получала только трехкомпонентную стандартную эрадикационную терапию в течение 14 дней.

У пациентов с язвенной болезнью после 14-дневного курса трехкомпонентной эрадикационной терапии продолжали прием рабепразола в дозе 20 мг/сутки еще 4 недели до контрольной фиброгастродуоденоскопии.

Обследование включало: клиническое наблюдение в динамике с фиксацией побочных эффектов, проведение эзофагогастродуоденоскопии с забором биоптатов слизистой оболочки для морфологического исследования (до и через 4 недели после окончания эрадикационной терапии). Контроль эрадикации осуществлялся ^{13}C -уреазным дыхательным тестом.

Результаты исследования

Исследуемые группы были гомогенны по полу, возрасту и *HP*-ассоциированным нозологическим формам. Распределение пациентов по нозологической принадлежности внутри группы представлено на рис. 1.



Таблица 1

Результаты лечения пациентов				
Характеристика	Всего, n (%)	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p
Эффективная эрадикация	83 (84,7)	46 (92)	37 (77)	$p < 0,05$
Досрочное прекращение лечения	7 (7,1)	1 (2)	6 (12,5)	—

Общий показатель успешной эрадикации составил 84,7% (табл. 1), со статистически достоверными различиями ($p < 0,05$) между основной группой (92%) и группой контроля (77%). Согласно современным критериям успешности эрадикации показатель менее 80% считается неприемлемым, в то время как достигнутый при совместном применении стандартной эрадикационной тройной терапии + Закофальк уровень эрадикации более 90% позволяет рассматривать данную схему как эффективную для лечения НР-инфекции.

Заживление язвы по результатам контрольной эндоскопии наблюдалось у всех пациентов с ранее выявленным язвенным дефектом (7 — в основной группе, 8 — в контрольной).

Приверженность лечению оценивалась с помощью опросника Мориски–Грина и методом подсчета таблеток. На рис. 2 представлено распределение больных с НР-ассоциированной патологией в зависимости от получаемого лечения по степени комплаентности.



Установлено, что только 2/3 пациентов, получающих стандартную тройную эрадикационную терапию, были привержены к лечению, то есть безупречно следовали рекомендациям врача. Основная причина некомплаентности — возникновение побочных реакций терапии (табл. 2). Дополнительное применение в схемах Закофалька было ассоциировано с повышением на 15% по сравнению с контрольной группой доли приверженных к терапии пациентов.

Частота нежелательных явлений в исследуемых группах через 7 и 14 дней эрадикации							Таблица 2
	Неделя 1			Неделя 2			
	Основная группа (+ Закофальк), n = 50 (%)	Группа контроля, n = 48 (%)	p	Основная группа (+ Закофальк), n = 50 (%)	Группа контроля, n = 48 (%)	p	
Вздутие	15 (30)	21 (43,8)	0,21	17 (34)	28 (58,3)	0,02	
Урчание	16 (32)	26 (54,2)	0,04	19 (38)	34 (70,8)	0,003	
Боль в животе	4 (8)	9 (18,8)	0,14	7 (14)	15 (31,3)	0,83	
Диарея до 3 раз/сутки	1 (2)	4 (8,3)	0,2	3 (6)	10 (20,8)	0,03	
Диарея более 3 раз/сутки	1 (2)	2 (4,2)	0,61	1 (2)	6 (12,5)	0,06	
Тошнота	2 (4)	5 (10,4)	0,26	2 (4)	7 (14,6)	0,08	
Горечь во рту	32 (64)	29 (60,4)	0,84	34 (68)	35 (72,9)	0,66	
Головная боль	2 (4)	2 (4,2)	—	2 (4)	2 (4,2)	—	
Другое*	1 (2)	3 (6,3)	0,36	1	5 (10,4)	0,11	
Без побочных реакций	18 (36)	12 (25)	0,28	15 (30)	9 (18,8)	0,25	
Примечание. * Другое — бессонница, снижение аппетита, кожная сыпь, лангические атаки.							

Примечание: * Другое — бессонница, снижение аппетита, кожная сыпь, панические атаки.

Досрочное прекращение лечения (ранее 15-го дня), как один из важных показателей комплаенса, было зафиксировано у 7 пациентов, при этом только 1 из них входил в основную группу, получающую в качестве адъювантной терапии препарат масляной кислоты. Причиной отмены лечения у данного пациента послужило возникновение диареи более 3 раз в сутки. В группе контроля досрочное прекращение лечения в 5 случаях было связано с развитием антибиотикоассоциированной диареи, и в 1 случае — с появлением панических атак.

Оценка безопасности и переносимости лечения проводилась путем анализа частоты нежелательных явлений, фиксируемых через 1 и 2 недели применения эрадикационных схем. Как видно из табл. 2, к концу первой недели терапии только четверть пациентов контрольной группы и каждый третий пациент основной группы не испытывали каких-либо нежелательных реакций ($p > 0,05$). К окончанию терапии отсутствие нежелательных реакций было выявлено у 18,8% и 30% соответственно для группы на стандартной терапии и группе, дополнительно принимающей Закофальк ($p > 0,05$).

Самым частым нежелательным явлением было ощущение горечи во рту, которое было зафиксировано к концу лечения у 72,9% пациентов группы контроля и 68% пациентов основной группы ($p > 0,05$). Помимо гастроэнтерологических проявлений в нашем исследовании были зафиксированы также неврологические (головная боль, бессонница, панические атаки) и кожные побочные реакции без статистической достоверности различий между исследуемыми группами.

Среди побочных реакций со стороны ЖКТ, начиная с первой недели терапии, достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов контрольной группы фиксировалось урчание в животе, а сравнительная оценка частоты побочных явлений на 1-й и 2-й неделе приема препаратов позволила дополнительно выявить достоверное различие для таких симптомов, как вздутие и диарея до 3 раз в сутки (34% vs 58,3% и 6% vs 20,8% соответственно). Данные жалобы являются наиболее частым клиническим проявлением идиопатической антибиотикоассоциированной диареи, основной патогенетический механизм которой — гибель представителей нормальной микрофлоры, снижение синтеза масляной кислоты и нарушение целостности слизистой оболочки толстой кишки, вызванные действием антибиотиков. По данным исследований, у пациентов с наличием инфекции НР изначально снижено количество бактерий, синтезирующих масляную кислоту [42]. На фоне приема эрадикационной терапии количество бутират-продуцирующих бактерий существенно снижается уже на 2–4 сутки от начала лечения [43].

С учетом указанных механизмов развития идиопатической антибиотикоассоциированной диареи применение в составе эрадикационных схем препарата, содержащего естественный метаболит — масляную кислоту, в эффективно заданной дозе с непосредственной доставкой активного вещества в толстую кишку ожидаемо привело к достоверному снижению частоты таких побочных явлений, как диарея, вздутие и урчание, и косвенно увеличило долю пациентов, у которых не было зафиксировано побочных реакций. Благодаря повышению переносимости лечения пациенты в группе с Закофальком демонстрировали более высокую приверженность (+15%), по сравнению с группой контроля.

На основании приведенных данных можно сделать выводы, что дополнительное введение препаратов масляной кислоты позволяет значительно повысить показатели частоты эрадикационной терапии (на 15%) до 92%, что позволяет рассматривать данную схему как эффективную для лечения НР-инфекции.

Дополнительное назначение в составе схем эрадикационной терапии пребиотического комплекса Закофальк позволяет достоверно снизить частоту нежелательных явлений, являющихся клиническим проявлением нарушения состава кишечной микрофлоры и идиопатической формы антибиотикоассоциированной диареи, что опосредованно максимизирует вероятность успеха эрадикационной терапии за счет повышения комплаенса.

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report // Gut. 2007; 56: 772–781.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. 2015; 64: 1353–1367.

3. Seta T., Takahashi Y., Noguchi Y. et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference // *PLoS ONE*. 2017; 12 (8): e0183321.
4. Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy // *BMJ*. 2013; 347: f4587.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—Maastricht V /Florence consensus report // *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30.
6. Li B. Z., Threapleton D. E., Wang J. Y. et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. 2015; 351: h4052.
7. O'Connor J. P., Taneike I., O'Morain C. Improving compliance with *Helicobacter pylori* eradication therapy: when and how? // *Therap Adv Gastroenterol*. 2009, Sep; 2 (5): 273–279.
8. Menard J., Chatellier G. Limiting factors in the control of BP: why is there a gap between theory and practice? // *J. Hum. Hypertens*. 1995. Vol. 9. P. 19–23.
9. Новикова И. А., Попов В. В. Комплаентность и качество жизни психосоматических больных // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн*. 2015. № 6 (35) [Электронный ресурс]. URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 20.02.2019).
10. Seppä-lä K., Kosunen T. U., Veijola L. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in all compliant patients: report on 644 subjects // *Scand J Gastroenterol*. 2008. 43: 1149–1150.
11. Rokkas T., Sechopoulos P., Robotis I., Margantis G., Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third line empirical regimen // *Am J Gastroenterol*. 2009. 104: 2125.
12. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *РЖГГК*. 2018. № 28 (1). С. 55–77.
13. Lee M., Kemp J. A., Canning A. et al. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy // *Arch Intern Med*. 1999, vol. 159: 2312–2316.
14. Shahbazi S., Vahdat Shariatpanahi Z. Comparison between daily single-dose triple therapy and conventional triple therapy on patient compliance and *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial // *Indian J Gastroenterol*. 2018, Nov; 37 (6): 550–554.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 714 // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994, June. 61: 1241.
16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. 2017; 66: 6–30.
17. Sharma V. K., Bailey D. M., Raufman J. P., Elraie K., Metz D. C., Go M. F. et al. A survey of internal medicine residents' knowledge about *Helicobacter pylori* infection // *Am J Gastroenterol*. 2000. 95: 1914–1919.
18. Howden C. W., Blume S. W., de Lissovoy G. Practice patterns for managing *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal symptoms // *Am J Manag Care*. 2007. 13: 3744.
19. Boltin D., Kimchi N., Dickman R., Gingold-Belfer R., Niv Y., Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28: 1035–1040.
20. Li H., Liang X., Chen Q. et al. Inappropriate treatment in *Helicobacter pylori* eradication failure: a retrospective study // *Scand J Gastroenterol*. 2018, Feb; 53 (2): 130–133.
21. Ribaldone D. G., Astegiano M., Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* eradication: poor medical compliance from East to West of the world // *Scand J Gastroenterol*. 2018, Mar; 53 (3): 265.
22. Inoue M., Iwasaki M., Otani T., Sasazuki S., Tsugane S. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: A population-based survey. *BMC Public Health*. 2006, 6: 2.
23. Al-Eidan F. A., McElnay J. C., Scott M. G., McConnell J. B. Management of *Helicobacter pylori* eradication the influence of structured counselling and follow-up // *Br J Clin Pharmacol*. 2002, 53: 163–171.
24. Wang C. H., Liao S. T., Yang J. et al. Effects of daily telephone-based re-education before taking medicine on *Helicobacter pylori* eradication: A prospective single-center study from China // *World J Gastroenterol*. 2015, Oct 21; 21 (39): 11179–11184.
25. Peng X., Song L., Chen W. et al. Effect of telephone follow-up on compliance and *Helicobacter pylori* eradication in patients with *Helicobacter pylori* infection // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017, Mar 28; 42 (3): 308–312.
26. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19: 409–414.
27. Буторова Л. И., Плавник Т. А., Кадникова Н. Г. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пробиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // *Лечащий Врач*. 2013. № 3. С. 92–96.
28. Li H., Liang X., Chen Q. et al. Inappropriate treatment in *Helicobacter pylori* eradication failure: a retrospective study // *Scand J Gastroenterol*. 2018, Feb; 53 (2): 130–133.
29. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов // *Фарматека*. 2009. № 5. С. 12–20.
30. Дядык А. И., Куглер Т. Е. Кардиоваскулярные, ренальные и нейropsychические побочные эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* // *Consilium medicum*, 2017. Т. 19, № 12. С. 94–99.
31. Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter Pylori* eradication (Review) //

- Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 12: 1–409.
32. O'Connor A., O'Morain C., Ford A. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nature reviews // Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 14: 230–240.
 33. Gisbert J. P., Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 209–221.
 34. Islek A., Sayar E., Yilmaz A., Artan R. Bifidobacterium lactis B94 plus inulin for Treatment of *Helicobacter pylori* infection in children: does it increase eradication rate and patient compliance? // *Acta Gastroenterol Belg.* 2015, Jul-Sep; 78 (3): 282–286.
 35. Jung J. H., Cho I. K., Lee C. H., Song G. G., Lim J. H. Clinical outcomes of standard triple therapy plus probiotics or concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Gut Liv.* 2018; 12: 165–172.
 36. Si XB, Lan Y, Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of *Helicobacter pylori* // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017; 56: 752–759.
 37. Feng J. R., Wang F., Qiu X. et al. Efficacy and safety of probiotic supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 1199–1208.
 38. Wang F., Feng J., Chen P. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and network meta-analysis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41: 466–475.
 39. Zagari R. M., Romiti A., Ierardi E. et al. The «three-in-one» formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice // *Helicobacter.* 2018, Aug; 23 (4): e12502.
 40. O'Morain N. R., Dore M. P., O'Connor A. J. P. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018 // *Helicobacter.* 2018, Sep; 23 Suppl 1: e12519.
 41. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data // Presentation at DDW. 2006.
 42. Lin Li et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on the Gastrointestinal Microbiota in Patients with Duodenal Ulcer // *J Gastrointest Liver Dis*, June. 2016 Vol. 25 №. 2: 139–146.
 43. Izumi Shimbo et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy // *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (47): 7520–7524.

Т. А. Ильчишина, кандидат медицинских наук

Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Санкт-Петербург

Контактная информация: ita17@mail.ru

Комплаенс при эрадикации *Helicobacter pylori*: современные подходы к повышению приверженности и результаты собственного исследования/ Т. А. Ильчишина

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 71-77

Теги: инфекция, хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка
