

Флоролакт при проведении антихеликобактерного режима

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина

Городская поликлиника № 38 (гастроэнтерологическое отд.), Санкт-Петербург, e-mail: borstar56@yandex.ru

Введение

В многочисленных исследованиях доказана этиопатогенетическая связь *Helicobacter pylori* (Н.р.) с развитием острого и хронического гастрита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, новообразований желудка (аденокарцинома, мальтома).

Эрадикация Н.р. коренным образом меняет характер течения язвенной болезни, предупреждая развитие рецидивов и повторных кровотечений, способствует более быстрому рубцеванию язвенного дефекта и наступлению гистологической ремиссии при хроническом гастрите, уменьшает выраженность атрофии слизистой желудка, способствует регрессии мальтомы желудка на ранних стадиях, предупреждает развитие рака желудка. Эрадикация Н.р. улучшает функцию тела желудка, является первой линией терапии у пациентов с низкой степенью мальтомы желудка, имеет позитивный эффект при необъяснимой железодефицитной анемии и тромбоцитопенической пурпуре.

Открытие *Helicobacter pylori* (Н.р.) вошло в десятку ведущих достижений двадцатого столетия в гастроэнтерологии наряду с эндоскопией ЖКТ, рентгенологическим исследованием ЖКТ и компьютерной томографией, открытием HbsAg и созданием вакцин против гепатита А и В, изучением канцерогенеза колоRECTАЛЬНОГО рака, трансплантацией печени, лапароскопической хирургией, применением H₂-блокеров и ингибиторов протонной помпы (ИПП), открытием желудочно-кишечных гормонов, начиная с секретина, выяснением роли глотена при целиакии [1]. С момента первой публикации о лечении *Helicobacter pylori* в 1983 году прошло почти 30 лет. В течение всего этого периода ведется непрерывный поиск более эффективных режимов эрадикации Н.р. (введение в режим ингибитора протонной помпы, применение его с двумя антибиотиками, попытка использовать новые антибиотики, увеличение кратности приема или дозы компонентов антихеликобактерного режима, контроль кислотопродукции в процессе проведения режима и поддержание рН желудка на необходимом уровне, применение повышенной дозы ИПП, увеличение продолжительности антихеликобактерного режима, а также другие методы). Попытки разработать новые антихеликобактерные режимы с более высоким процентом эрадикации Н.р. и более высокой безопасностью (с меньшим количеством побочных эффектов) продолжают и по настоящее время. Одним из возможных методов повышения процента эрадикации Н.р. и уменьшения числа побочных эффектов является дополнение адьювантной терапии – введение в антихеликобактерный режим пробиотика или пребиотика, о чем свидетельствовали данные ряда исследований [2, 3]. Пребиотики влияют на иммунную функцию и воспалительные заболевания, к которым можно отнести язвенную болезнь и хронический гастродуоденит, вызванные Н.р. [4]. Применение на фоне антихеликобактерной терапии пробиотиков или пребиотиков улучшает комплаенс, что естественно повышает процент эрадикации Н.р. и снижает количество антибиотик-ассоциированных эффектов. На возможность и целесообразность использования пробиотических и пребиотических препаратов при Н.р.-инфекции впервые было указано Midolo P.D. et al., 1995; Kabir A.M. et al., 1997; Старостин Б.Д., 1998, 1999;

Druin E., 1999; Rolfe R.D., 2000; Schrezenmeir J., de Vrese M., Cremonini F. et al., 2001 [5–12].

Аналогичное действие на подвергающихся антихеликобактерному лечению оказывает комбинация двух различных пребиотиков – масляной кислоты и инулина [13]. Как известно, в составе флоролакта содержатся фруктоолигосахариды, гуммиарабик и лактитол. При расщеплении лактитола образуются уксусная и масляная кислоты.

Все вышеизложенное послужило основанием для изучения эффективности антихеликобактерного режима, включающего прием пребиотика «Флоролакт».

Цель исследования

Целью исследования явилось сравнение антихеликобактерных режимов с применением и без применения флоролакта.

Для выполнения намеченной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить зависимость показателей эрадикации *Helicobacter pylori* через 4 недели после прекращения лечения от наличия или отсутствия приема флоролакта в антихеликобактерном режиме.

2. Определить частоту нежелательных явлений при проведении антихеликобактерных режимов с применением и без применения флоролакта.

3. Определить приверженность пациентов к проводимой антихеликобактерной терапии в зависимости от включения флоролакта в режим.

Методы и материалы

Проведено многоцентровое исследование по специально составленному протоколу, в котором учитывались результаты как вошедших в исследование, так и не закончивших его.

1-ю (исследовательскую) группу составили пациенты с язвенной болезнью с локализацией дефекта в двенадцатиперстной кишке (ДПК) (n = 23) и желудке (n = 9) и с хроническим гастродуоденитом (n = 41), ассоциированными с Н.р. В исследовательской группе мужчин 31, женщины 42, возраст от 18 до 77 лет (средний возраст (47,6±8,2) года).

Пациенты этой группы получали стандартный вариант последовательной терапии: пантопризол (санпраз) 40 мг 2 раза в день 10 дней, амоксициллин (флемоксин) 1,0 г 2 раза в день 5 дней, а с 6-го дня лечения кларитромицин (фромилд) плюс тинидазол (каждый препарат по 0,5 г 2 раза в день) в течение 5 дней. На фоне проведения данного варианта терапии пациенты принимали пребиотик «Флоролакт» по 1 пакету (5 г) 2 раза в день. Всем пациентам диагноз был установлен эндоскопически с определением Н.р. гистологически в биоптатах слизистой оболочки, быстрым уреазным тестом (Biochit) до и через 4 недели после лечения.

2-ю (контрольную) группу составили пациенты с язвенной болезнью с локализацией дефекта в ДПК или желудке, хроническим гастродуоденитом (n = 43). Пациентам этой группы также проводилась стандартная последовательная антихеликобактерная терапия в течение 10 дней, но без дополнительного применения флоролакта. В контрольной группе мужчин 18, женщины 25, возраст от 18 до 75 лет (средний возраст (46,9±8,7) года).

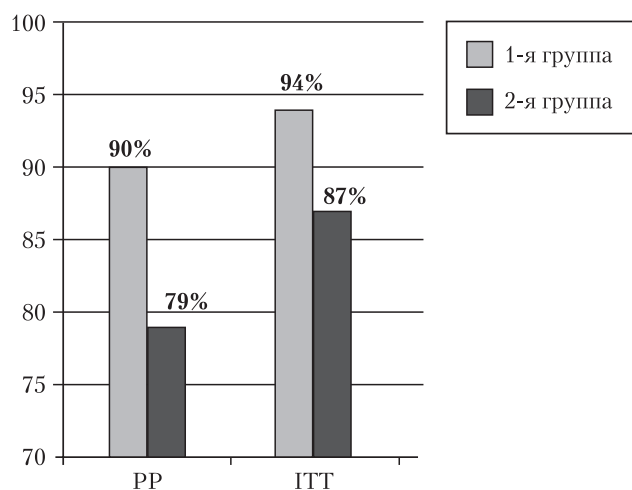


Рис. 1. Эрадикация *H. pylori*, где PP – per protocol (по протоколу), ITT – intention to treat. 1-я группа – антихеликобактерный режим + флоролакт. 2-я группа – антихеликобактерный режим без флоролакта. Различия между группами не значимы.

Только пациенты с язвенной болезнью желудка после антихеликобактерного режима продолжали принимать санпраз до рубцевания язвенного дефекта. По возрастным, половым и другим критериям не существовало достоверных статистически значимых различий, в том числе по нозологическим формам, частоте и выраженности симптомов до лечения. Эндоскопическое исследование с гистологическим контролем проводилось через 1 месяц после окончания эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* подтверждалась только при отрицательных результатах определения *H. pylori* гистологически, а также данных быстрого уреазного теста (Bioclit) и моноклонального теста определения антигена *H. pylori* в стуле. Оценены эрадикация *H. pylori* всех вошедших и закончивших исследование, а также нежелательные явления (диарея, тошнота, дискомфорт в эпигастрии, изменения вкуса), связанные с приемом антибактериальных препаратов.

Выбор последовательной антихеликобактерной терапии базируется на данных, что предварительное применение амоксициллина в первые 5 дней на фоне кислотосупрессивной терапии ИППП снижает бактериальную нагрузку и повышает последующую эффективность кларитромицина и тинидазола. Кроме того, предварительный прием амоксициллина уменьшает развитие вторичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, так как разрушаются бактериальные мембраны и повышаются внутриклеточные концентрации кларитромицина. Использование стандартной последовательной антихеликобактерной терапии в России и в частности в Санкт-Петербурге согласуется с положениями Маастрихтского IV / Флорентийского соглашения 2012 года, учитывая высокую распространенность кларитромициновой резистентности в Санкт-Петербурге [14].

Выбор флоролакта был обоснован его составом и существующими данными о его эффективности как пребиотического препарата [15–19]. Флоролакт – пребиотический комплекс из трех типов полисахаридов, содержит сбалансированные количества ди-, олиго- и полисахаридов в равных долях: фруктоолигосахариды и гуммиарабик – природные, полностью растворимые пищевые волокна, а также лактитол, относящийся к группе неперевариваемых дисахаридов, действующих только в толстой кишке, и по своим эффектам эквивалентный растворимым природным пищевым волокнам.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе при использовании флоролакта на фоне антихеликобактерной терапии эрадикация *H. pylori* наблюдалась у 66 из 73 вошедших в исследование (90%) и у 66 из 70 закончивших исследование (94%).

Во 2-й группе при проведении антихеликобактерного режима без флоролакта эрадикация *H. pylori* имела место у 34 из 43 пациентов, вошедших в исследование (79%, $p > 0,05$), и у 34 из 39 пациентов, закончивших исследование (87%, $p > 0,05$) – статистически значимых различий нет (см. рис. 1).

Таким образом, добавление флоролакта в режим последовательной антихеликобактерной терапии повышало процент эрадикации *H. pylori* на 11% среди пациентов, вошедших в исследование, и на 7% среди всех закончивших исследование. Несмотря на то, что различия не являются статистически значимыми, что объясняется лишь недостаточным количеством пролеченных в данном исследовании больных, следует отметить, что увеличение эрадикации *H. pylori* на 7% (по протоколу) и на 11% среди всех вошедших в исследование превышает увеличение показателя эрадикации *H. pylori*, полученное от увеличения продолжительности тройной антихеликобактерной терапии с 7 до 10 дней (4%) и даже до 14 дней (5–6%) [20, 21] или увеличения дозы ингибитора протонной помпы в 2 раза (6–10%) [14, 22].

Повышение показателей эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимавших дополнительно флоролакт, объясняется пребиотическим эффектом этого препарата, способствующего увеличению роста количества лактобактерий и бифидобактерий, которые оказывают прямое антихеликобактерное воздействие, продуцируя метаболиты с антимикробными свойствами (бактериоцины, аутолизины и органические кислоты) и конкурируя с *H. pylori* за адгезию эпителиальными клетками [23, 24].

Полученные данные об эрадикации *H. pylori* на фоне пребиотической терапии флоролактом в проведенном исследовании совпадают с данными других исследований, в которых применялись дополнительно пробиотики или пребиотики [25–27].

Фактически на сегодняшний день эрадикация *Helicobacter pylori* проводится эмпирически, поэтому должны быть использованы только режимы с доказанной высокой эффективностью. Так, по мнению Emiko Rimbara, Lori A. Fischbach и David Y. Graham, новые лечебные режимы для эрадикации *H. pylori* должны обеспечивать не менее 95% при их использовании в клинической практике [28], а рекомендованными режимами для практики остаются сопутствующая терапия, включающая ингибитор протонной помпы, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней; последовательная терапия (стандартная), последовательно-сопутствующая терапия (амоксициллин 1000 мг плюс ИППП 2 раза в день 7 дней, далее амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг 2 раза в день 7 дней); стандартная квадротерапия, содержащая субсалицилат или субцитрат висмута, в течение 10 дней, преимущественно 14 дней; определенная терапия при известной чувствительности *H. pylori* к кларитромицину – тройная терапия 10, преимущественно 14 дней, при известной чувствительности *H. pylori* к фторхинолонам (левофлоксацин и др.) – левофлоксацин 500 мг 1 раз в день плюс ИППП и амоксициллин 1000 мг 2 раза в день – 14 дней. Данная позиция согласуется с последним Маастрихтским IV / Флорентийским соглашением от 2012 года [14]. Анализ данных эрадикации *H. pylori* в данном исследовании (по протоколу) свидетельствует, что данный режим, включающий в себя пребиотик «Флоролакт», отвечает всем современным требованиям и может быть рекомендован как первая линия терапии заболеваний, вызванных *H. pylori*. Более высокий уровень эрадикации *H. pylori* за счет дополнительного применения флоролак-

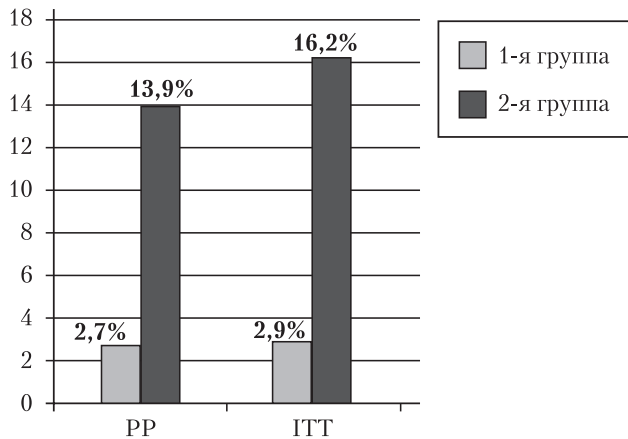


Рис. 2. Антибиотик-ассоциированная диарея в группах, где PP – per protocol, ITT – intention to treat. 1-я группа – антихеликобактерный режим + флоролакт. 2-я группа – антихеликобактерный режим без флоролакта. Различия между 1-й и 2-й группами PP и ITT клинически значимы при $p < 0,05$.

та является крайне важным, так как предупреждает развитие вторичной резистентности Н.р. к антибактериальным препаратам, к тому же повторное лечение пациентов при первичной недостаточности значительно усложняет последующее лечение. Выбор более эффективного антихеликобактерного режима всегда оказывается и более экономичным.

Появление антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) отмечено соответственно у 2 пациентов из 73 вошедших в исследование (2,7%) и у 2 пациентов из 70 закончивших исследование (2,9%) в 1-й группе против 6 пациентов без приема флоролакта из 43 вошедших в исследование (13,9%, $p < 0,05$) и у 6 из 37 закончивших исследование (16,2%, $p < 0,05$) – см. рис. 2.

Другие нежелательные явления антихеликобактерного режима распределялись следующим образом: соответственно в 1-й группе при проведении лечения на фоне адьювантной терапии флоролактом – тошнота, абдоминальный дискомфорт, изменения вкуса (чаще всего металлический привкус или горечь во рту) отмечены у 12 пациентов из 73 вошедших в ис-

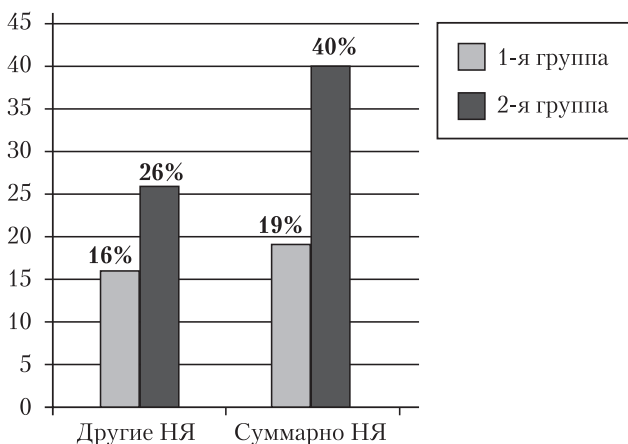


Рис. 3. Нежелательные явления в 1-й и 2-й группах после анти-Н.р. терапии, где другие НЯ (нежелательные явления) – тошнота, абдоминальный дискомфорт, изменения вкуса; суммарно НЯ – диарея + другие НЯ. Анти-Н.р. терапия – антихеликобактерная терапия. 1-я группа – антихеликобактерный режим + флоролакт. 2-я группа – антихеликобактерный режим без флоролакта. Различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,05$).

следование – 16% против 26% во 2-й группе не принимавших флоролакт (у 11 из 43 пациентов, вошедших в исследование), различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$). Суммарно нежелательные явления в 1-й группе отмечены у 14 пациентов из 73 вошедших в исследование, что составило 19%, а во 2-й группе у 17 пациентов из 43 вошедших в исследование, что составило 40% (различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$) – см. рис. 3.

Таким образом, при дополнительном приеме флоролакта возникновение нежелательных явлений происходило более чем в 2 раза реже. Существенное снижение частоты нежелательных явлений при проведении антихеликобактерной терапии при введении в режим пробиотиков или пребиотиков отмечалось ранее в других исследованиях и рекомендуется Маастрихтским IV / Флорентийским соглашением в качестве одного из методов, улучшающих антихеликобактерную терапию [14, 29–31]. В последующих исследованиях, возможно, следует оценить более длительное применение флоролакта (например, не только на фоне антихеликобактерного режима, но и дополнительно в течение двух недель после него).

Как показало проведенное исследование, применение антихеликобактерного режима на фоне приема пребиотика «Флоролакт» повышает комплаенс (приверженность) к осуществляемому лечению. Так, если в первой группе из исследования выбыли только 3 из 73 пациентов (4%), то во 2-й группе выбыли 6 пациентов из 43 вступивших в исследование (14%).

Выводы

1. Применение флоролакта на фоне стандартной последовательной антихеликобактерной терапии существенно повышает процент эрадикации *H. pylori* как среди вошедших, так и закончивших исследование.

2. Введение пребиотика «Флоролакт» существенно снижает частоту нежелательных явлений антихеликобактерного режима (более чем в 2 раза) и повышает комплаенс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janowitz H.D., Abittan C.S., Fiedler L.M. A gastroenterological list for the millenium // J. Clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 29, No. 4. – P. 336–338.
2. Fuller R. Probiotics in man and animals // J. Appl. Bacteriol. – 1989. – Vol. 66. – P. 365–378.
3. Szajewska H., Horvath A., Pivowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 32. – P. 1069–1079.
4. Klaenhammer T.R. et al. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system // Nat. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, No. 10. – P. 728–734.
5. Midolo P.D. et al. // J. Appl. Bacteriol. – 1995. – Vol. 79. – P. 475–479.
6. Kabir A.M. et al. // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 49–55.
7. Старостин Б.Д. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 5.
8. Старостин Б.Д. // Гастробюллетень. – 1999. – Т. 1. – С. 7–8.
9. Druin E. // Can. J. Gastr. – 1999. – Vol. 23, No. 7. – P. 581–583.
10. Rolfe R.D. // J. of Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 396S–402S.
11. Schrezenmeir J., de Vrese M. // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73.
12. Cremonini F. et al. // Dig Dis. – 2001. – Vol. 19, No. 2. – P. 144–147.
13. Franceschi F. et al. Role of Probiotics in Patients with Helicobacter pylori Infection // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 59–63.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.

15. *Fincher G.B., Stone B.A., Clarke A.E.* Arabinogalactan proteins: structure, biosynthesis and function // *Annu. Rev. Plant Physiol.* – 1983. – Vol. 34. – P. 47–70.
16. *Mäkeläinen H., Saarinen M., Stowell J. et al.* Xylo-oligosaccharides and lactitol promote the growth of *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus* species in pure cultures // *Benef. Microbes.* – 2010. – Vol. 1, No. 2. – P. 139–148.
17. *Roberfroid M. et al.* Prebiotic effects: metabolic and health benefits // *British Journal of Nutrition.* – 2010. – Vol. 104 (suppl. 2).
18. *Rochat F., Baumgartner M., Jann A. et al.* Synergistic effect of prebiotics on human intestinal microflora. – 2001.
19. *Жанкалова З.М.* К вопросу использования флоролакта при антибиотик-ассоциированных состояниях // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2012. – № 2–3. – С. М32–М33.
20. *Calvet X., Garcia N., Lopez T. et al.* A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 603–609.
21. *Ford A., Moayyedi P.* How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17 (Suppl. B). – 36B–40B.
22. *Villoria A.* Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 546–547.
23. *Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A. et al.* Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication // *Dig. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 34 (suppl. 2). – P. S81–S83.
24. *Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.* Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1077–1086.
25. *Zou J., Dong J., Yu X.* Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* – 2009. – Vol. 14. – P. 97–107.
26. *Gotteland M., Brunser O., Cruchet S.* Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1077–1086.
27. *Felley C., Michetti P.* Probiotics and *Helicobacter pylori* // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 17, No. 5. – P. 785–791.
28. *Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y.* Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 79–88.
29. *Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al.* Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 155–168.
30. *Sachdeva A., Nagpal J.* Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *H. pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 1. – P. 45–53.
31. *Szajewska H., Horvath A., Pivowarczyk A.* Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 1069–1079.