

Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога

А. В. Воронцова, Г. Т. Каранаева, Д. В. Высоцкая, Е. Ф. Чаус, К. Г. Зверева, М. А. Звычайный, Р. А. Габбасова

Применение антибактериальных (АБ) препаратов в практике акушера-гинеколога уже давно является рутинным методом лечения, без которого трудно представить высокую эффективность терапии воспалительных гинекологических заболеваний. Однако в процессе своей ежедневной работы врач сталкивается сразу с несколькими достаточно неоднозначными проблемами при назначении АБ-препаратов. Во-первых, выбор препарата должен быть четко обоснован с точки зрения верификации патогенных и/или условно-патогенных микроорганизмов, а это, к сожалению, не всегда возможно, приходится использовать эмпирическую терапию и применять комбинированные схемы приема АБ-препаратов. Во-вторых, должны быть абсолютно верно и полностью (в соответствии с инструкцией к препарату) соблюдены режим и дозировка используемого препарата (как со стороны врача, так и со стороны пациента); в противном случае возможны или хронизация воспалительного процесса и/или развитие антибиотикорезистентности. Вдобавок появление любых побочных эффектов от получаемого лечения приводит к уменьшению приверженности, пропуску приема препарата, снижению его эффективности или полностью к прекращению его применения, развитию антибиотикорезистентности.

Существует сложная микробиологическая система, поддерживающая динамическое взаимовыгодное равновесие между физиологическим статусом макроорганизма (хозяина) и его заселяющими микробными популяциями; применение АБ-препаратов приводит к качественным и количественным изменениям соотношений бактериальных представителей кишечной микрофлоры — к развитию антибиотикозависимых дисбиозов, отличающихся стабильностью и имеющих серьезные последствия [1]. Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) — три и более эпизода неоформленных каловых масс в течение 2 или более последовательных дней, развившаяся на фоне применения антибактериальных средств, и ее наиболее тяжелая клиническая форма (псевдомембранозный колит) — яркие клинические примеры проявления дисбиоза кишечника, связанного с неадекватной антибиотикотерапией [2].

Ведущим условием развития ААД и псевдомембранозного колита является подавление АБ-препаратами облигатной микрофлоры толстой кишки и индуцирование роста, размножения, а затем и доминирования условно-патогенных и патогенных бактерий, резистентных к действию используемых АБ-препаратов. Обычно симптомы диареи развиваются на 4–10 день от начала АБ-терапии, но почти у трети пациентов возможно их появление спустя 4 недели после отмены АБ-препаратов (возможно, в связи с тем, что после подавления антибиотиком эубиотной микрофлоры толстой кишки требуется определенное время для роста и размножения условно-патогенной флоры, ответственной за развитие диареи). В последнее время различные негативные последствия АБ-терапии составляют 1/3 всех случаев осложнений фармакотерапии. По разным данным, ААД развивается у 5–39% больных, принимающих антибиотики [2, 3].

Несмотря на то, что заболевание может быть спровоцировано практически любыми АБ-препаратами и антимикробными препаратами, включая метронидазол и сульфаниламиды, наиболее опасны АБ-препараты типа клиндамицина, ампициллина (5–10%), амоксициллина (10–25%), цефалоспоринов 3-го поколения (15–20%), фторхинолонов (1–2%); отсутствует риск для цефалоспоринов 1-го поколения и макролидов [4]. Выявлена отчетливая зависимость частоты ААД от принятой дозы АБ-препаратов и продолжительности его приема (меньше 3 дней и больше 7 дней). При приеме АБ-препаратов внутрь риск развития диареи увеличивается [2, 5].

Основной патогенетический механизм диареи — АБ-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся снижением бутират-продуцирующей флоры. Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов. Предполагается, что ее сниженный синтез играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее. Также в патогенезе диареи имеет значение нарушение метаболизма углеводов, приводящее к повышению осмотического давления, и гиперсекреция из-за накопления желчных кислот. В 10–20% случаев ААД приводит к развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи, когда токсины *C. difficile* обуславливают воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки через активацию цитокинов, повышение экскреции белка, нейтрофилов, моноцитов и развитие диареи преимущественно экссудативного типа. Нормальная микрофлора ЖКТ ингибирует рост *C. difficile* и выработку токсинов, но у пациентов, получающих АБ-препараты, это свойство нормальной микробиоты снижено [1, 6].

Следует добавить, что, к сожалению, развитие ААД происходит не только сразу при назначении АБ-препаратов, но и на протяжении определенного промежутка времени, когда происходят максимальное подавление нормальной микрофлоры и нарушения метаболизма кишечных бактерий. Применение АБ-препаратов повышает риск возникновения ААД и в течение 2 месяцев после прекращения антибиотикотерапии, при этом наибольший риск обнаружен на протяжении применения и в первый месяц приема АБ-препаратов [4–6].

Медицина XXI века — это медицина здоровья, цель которой — предупреждать, а не лечить болезни. Медицина 4 «П» (персонализация, предикация, превентивность, партисипативность) — принципиально новая концепция развития здравоохранения, по сути, новая парадигма медицинского мышления, медицинской помощи и взаимодействия с пациентом, направленная на доклиническое выявление заболеваний, т. е. определение предрасположенности пациента к тем или иным болезням и разработка комплекса мер по их предупреждению. Персонализация подразумевает индивидуальный подход к пациенту на основе предикации (выявлении факторов риска) и превентивности (минимизация факторов риска с целью профилактики возможных заболеваний и осложнений проводимой терапии). Однако есть и вторая сторона медали современной концепции развития здравоохранения — обязательная вовлеченность пациента в лечебно-профилактический процесс, что невозможно при низкой приверженности к проводимой терапии в случае наличия побочных эффектов [7].

В амбулаторной практике наиболее значимыми факторами риска развития ААД являются: пожилой возраст (хроническая ишемия слизистой толстой кишки на фоне атеросклероза, снижение колонизационной резистентности), применение комбинации двух антибиотиков, смена антибиотика (на 2–3 день в случае неэффективности антибиотика первой линии), длительный (более 5 дней) курс терапии, частые (2–3 раза в год) курсы антибиотикотерапии. Частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема антибактериальной терапии при наличии двух факторов риска и более составляет 18% [2, 5].

В связи с тем что лечение гинекологических воспалительных заболеваний в амбулаторных условиях требует в ряде случаев назначения комбинации АБ-препаратов на протяжении длительного времени (10 дней и более), четкого соблюдения схемы и дозы приема АБ-препаратов, то предупреждение риска развития побочных эффектов, приводящих к прекращению или снижению эффективности АБ-терапии, является крайне важной задачей.

Цель исследования

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения масляной кислоты в повышении переносимости и приверженности АБ-терапии воспалительных гинекологических заболеваний.

Задачи исследования

В задачи исследования входило: определить эффективность масляной кислоты в уменьшении частоты нежелательных явлений антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (изменение частоты и консистенции стула, вздутие, тошнота); выяснить эффективность масляной кислоты в повышении приверженности АБ-терапии ВЗОМТ; установить возможное влияние масляной кислоты на эффективность собственно АБ-терапии ВЗОМТ.

Материал и методы исследования

Набор пациентов осуществлялся в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Екатеринбурга (на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России — МАУ ГКБ № 40), г. Челябинска (Муниципальное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени Городская больница № 1 Женская консультация № 4) и г. Уфы (Общество с ограниченной ответственностью клиника «МедДик»).

Основную группу составили 100 пациенток с наличием острого цервицита, получающих комбинацию двух АБ-препаратов, коррекцию биоценоза влагалища и для профилактики развития ААД комбинацию масляной кислоты и инулина (биологически активная добавка Закофальк NMХ; далее Закофальк); группа сравнения — 100 пациенток, получающих только комбинацию двух антибактериальных препаратов и коррекцию биоценоза влагалища. Рандомизация в группы проводилась методом «черных конвертов». Всем женщинам во время лечения и до получения повторных результатов микроскопического и молекулярного исследований было рекомендовано использование барьерных методов предохранения (презерватив). У всех пациенток было получено добровольное информированное согласие на проведение наблюдательного исследования.

Выбор комбинации масляной кислоты и инулина в качестве пребиотика был обусловлен следующими соображениями. Большинство про- и пребиотиков действуют в проксимальном отделе толстой кишки, тогда как дистальный отдел толстой кишки в наибольшей степени подвержен риску развития заболеваний. И только медленноферментируемые пребиотики (с большей длиной цепи и разветвленные) способны оказывать частичный эффект на дистальные отделы толстой кишки. С другой стороны, дистальных отделов толстой кишки могут достичь средства в специальной лекарственной форме, например, инулин и масляная кислота в составе Закофалька. Комбинированное лекарственное средство Закофальк включает в себя инулин (250 мг в 1 табл.) и бутират кальция (250 мг в 1 табл.). Пребиотик инулин стимулирует рост полезной микрофлоры, повышая уровень продукции эндогенной масляной кислоты. Масляная кислота в составе Закофалька участвует в регуляции и нормализации процессов энергетического снабжения колоноцитов, синтеза липидов мембран, защитного барьера и проницаемости слизистой оболочки толстой кишки, подавления окислительного стресса, воспаления, колоректального канцерогенеза, восстановления водно-электролитного баланса. Совокупное действие обоих компонентов приводит к нормализации кишечной микрофлоры, ее метаболизма и состояния слизистой оболочки толстой кишки. Особенностью Закофалька является его лекарственная форма на основе полимерной

мультиматриксной системы (NMX™), обеспечивающей постепенное высвобождение действующего начала на протяжении толстой кишки в течение 24 часов [6].

Критерии отбора пациентов

Критерии включения: женский пол; возраст от 18 до 45 лет; наличие цервицита, требующего назначения комбинации двух АБ-препаратов, длительностью применения 10 дней; умение читать, говорить и писать на русском языке; возможность телефонной связи; наличие рабочего холодильника для правильного хранения препарата масляной кислоты; добровольное участие в наблюдении.

Критерии исключения: тяжелое течение заболевания (выраженная лихорадка, тошнота, рвота, болевой синдром и др.); наличие показаний для оперативного лечения; гинекологическое и/или экстрагенитальные опухолевые образования; любое хроническое заболевание, в том числе эндокринной этиологии, требующее лечения; аллергия на любое из следующих лекарств: группа пенициллинов, группа макролидов, ципрофлоксацин; аллергия на клубнику и/или молочный белок; непереносимость лактозы; активная диарея на момент осмотра (три или более жидких стула в день в течение двух дней подряд); наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ и/или оперативных вмешательств на ЖКТ; прием любых желудочно-кишечных лекарств, то есть лекарств от синдрома раздраженного кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, воспалительных заболеваний кишечника и т. д.; заболевания сердца, включающие вальвулопатии или кардиохирургию, любое имплантируемое устройство или протез; беременность или планирование беременности в ближайшее время; отсутствие предохранения от нежелательной беременности; лактация; одновременный прием про- и пребиотиков.

Для минимизации возможных сложностей в интерпретации эффективности антибактериального лечения все пациентки имели одинаковую нозологию (острый цервицит), принимали одинаковую системную АБ-терапию, направленную на элиминацию (в соответствии с нозологией, клиническими рекомендациями и инструкцией к препарату) патогенных и/или условно-патогенных микроорганизмов и одинаковую коррекцию биоценоза влагалища (в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ)). Системная антибактериальная терапия подбиралась на основании результатов микроскопического исследования цервикального содержимого, результатов молекулярно-биологического исследования Фемофлор 16 и включала амоксициллин/клавулановую кислоту по 1 г каждые 12 часов 10 дней и джозамицин по 500 мг 2 раза в день 10 дней. Коррекция биоценоза проводилась в зависимости от данных микроскопического исследования и результатов проведения Фемофлор 16 (содержимого из влагалища). Масляная кислота (Закофальк) принималась по 2 таблетки однократно утром с первого дня приема антибактериальной терапии на протяжении 14 дней (в соответствии с инструкцией к препарату).

Дизайн проспективного рандомизированного наблюдательного исследования состоял из «нулевого визита», во время которого проводилось обследование пациенток и установление диагноза «Воспалительные заболевания шейки матки — цервицит» (N72, МКБ-10) в соответствии с клиническим протоколом; первого визита — получение согласие на участие в наблюдательном исследовании, рандомизация, выявление факторов риска развития ААД, заполнение регистрационной карты; второго визита (через 14 дней) — оценка состояния пациентки, эффективности и переносимости терапии, побочных эффектов, приверженности лечению; и третьего визита (через 60 дней) — оценка состояния и эффективности терапии, побочных эффектов.

Приверженность лечению оценивалась врачом при личной встрече с пациенткой на амбулаторном приеме с помощью шкалы комплаентности Мориски–Грина [8]. Хотя данный тест и не обладает высокой чувствительностью и специфичностью для скрининг-оценки приверженности к приему лекарственных препаратов у пациентов с различными хроническими заболеваниями, однако, учитывая его простоту и краткость, отсутствие авторских ограничений и необходимости использования компьютерных программ, мы его использовали для сравнения приверженности в двух группах пациентов (табл. 1).

Шкала комплаентности Мориски–Грина		Таблица 1	
Параметры	Интерпретация		
	0 баллов	1 балл	
Вы когда-нибудь забывали принять препараты в течение 14 дней?	Да	Нет	
Если Вы забывали принять лекарства, в следующий прием принимали ли Вы две дозы?	Да	Нет	
Не относились ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного средства (ЛС)?	Да	Нет	
Не пропускали ли Вы прием препаратов, если чувствовали себя хорошо?	Да	Нет	
Если Вы чувствовали себя плохо после приема ЛС, не пропускали ли Вы следующий прием?	Да	Нет	
Итого			
Оценка приверженности лечению: 4 балла — комплаентные (приверженные лечению), 2 балла и менее — не приверженные, 3 балла — недостаточно приверженные			

При подсчете оставшихся таблеток у пациенток, прошедших весь курс терапии (без отмены препаратов по каким-либо причинам) учитывалось общее количество таблеток, которые необходимо было выпить за весь курс терапии, и количество таблеток, оставшихся после контрольного времени (ровно 10 дней от начала приема первой таблетки). Подсчет проводился самостоятельно пациенткой.

При появлении возможных побочных эффектов пациентка могла сразу связаться с врачом по телефону для

решения дальнейшей тактики ее ведения; должно было быть принято решение об отмене препарата, дополнительных исследованиях или лечебных мероприятиях. Акцент в данном исследовании проводился на появлении и выраженности симптомов ААД — вздутие, урчание, тошнота, диарея, горечь во рту (проводилась оценка степени тяжести ААД и на какие сутки от начала антибактериальной терапии появились данные симптомы).

Наличие ААД определялась на основании следующей классификации [2, 3, 6]:

1. Антибиотикоассоциированный колит — наличие диареи с увеличением частоты стула 3 и более раз в день, болей в животе по типу кишечных колик, лихорадки, симптомов общей интоксикации и лейкоцитозом.
2. Псевдомембранозный колит — вышеперечисленные симптомы более выражены: сильные схваткообразные боли в животе, частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз (свыше $15 \times 10^9/\text{л}$) и лихорадка (до 40°C); гипоальбуминемия, отеки и дегидратация; при микроскопии каловых масс большое количество лейкоцитов; при эндоскопическом исследовании — в толстой кишке желтоватые бляшки диаметром до 15 мм, выступающие в просвет кишки и состоящие из слизи, фибрина и клеточных остатков; возможно развитие осложнений в виде перфорации толстой кишки, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока и гипокалиемии; летальность — 10–35%.
3. Сегментарный геморрагический колит клинически не отличим от антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита, но при эндоскопическом исследовании выявляются признаки геморрагического колита.
4. Собственно ААД, основным клиническим проявлением которой является диарейный синдром; боли, интоксикация и дегидратация практически отсутствуют; как правило, все симптомы самостоятельно исчезают в течение нескольких дней после отмены АБ-препаратов.
5. «Mild illness» (умеренное недомогание) — комплекс любых симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение ААД; наиболее легкий и распространенный вариант ее течения.

Кроме того, учитывались случаи преждевременного прекращения (ранее 10 дней) терапии и их причины.

Оценка эффективности лечения цервицита проводилась на основании: жалоб пациентки, данных гинекологического осмотра, результатов микроскопического исследования и молекулярно-биологического исследования Фемофлор 16 (из двух локусов: цервикальный канал и влагалище).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента (M_1 и M_2 — сравниваемые средние величины, m_1 и m_2 — стандартные ошибки средних величин соответственно). Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т. е. обнаружения различий там, где их нет. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий; значение $p < 0,05$ — об их наличии. Принимая во внимание возможность вероятности как большей, так и меньшей частоты явления в основной группе по сравнению с группой сравнения, мы использовали двусторонний критерий Фишера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

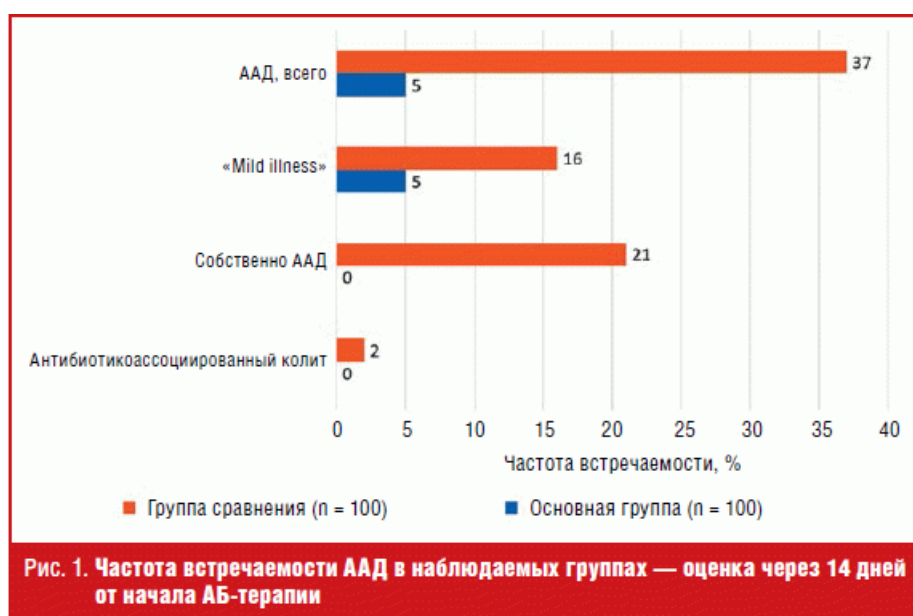
В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t -критерия. Полученное значение t_r сравнивалось с критическим значением $t_{\text{крит}}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $N-2$. Если t_r превышал $t_{\text{крит}}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: $< 0,1$ — связь отсутствует, $0,1-0,3$ — слабая теснота корреляционной связи, $0,3-0,5$ — умеренная теснота корреляционной связи, $0,5-0,7$ — заметная теснота корреляционной связи, $0,7-0,9$ — высокая теснота корреляционной связи и $0,9-0,99$ — весьма высокая теснота корреляционной связи.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность масляной кислоты в уменьшении частоты нежелательных явлений антибактериальной терапии цервицита со стороны ЖКТ

В основной группе через 14 дней от начала приема АБ-препаратов легкие проявления, расцененные нами как вариант АДД — «mild illness», были обнаружены у 5 женщин (5%); тогда как в группе сравнения — у 16 пациенток (16%), собственно АДД — у 21 обследованной (21%) и даже антибиотикоассоциированный колит — у 2 женщин (2%) (рис. 1).



В итоге относительный риск развития ААД был в 7,4 раза (95% ДИ 3,0–18,1) ниже у женщин, принимавших профилактическую дозу масляной кислоты совместно с АБ-препаратами, а относительный шанс того, что на фоне применения данных АБ-препаратов разовьется ААД, оказался 10,86 (95% ДИ 4,04–21,17).

Наличие клинических проявлений антибиотикоассоциированного колита (диареи до 4–7 раз в сутки, болей в животе по типу кишечных колик, лихорадки, симптомов общей интоксикации) у двух пациенток группы сравнения (симптомы возникли на 6-й и 9-й дни приема АБ-препаратов) потребовало отмены антибактериальной терапии, назначения дополнительных исследований и лечения у гастроэнтеролога. Следует отметить, что обе пациентки на протяжении последнего года неоднократно принимали различные АБ-препараты по разным показаниям.

Учитывая возможность развития симптомов АДД в течение 2 месяцев от начала АБ-терапии, мы оценивали возможность клинических проявлений ААД и через 60 дней после первого приема АБ. В основной группе симптомы ААД отсутствовали у всех женщин, а в группе сравнения проявления собственно ААД и «mild illness» были отмечены у 3 и у 4 пациенток соответственно, причем у двух женщин симптомы постепенно нарастали с начала приема АБ-препаратов (перешли из «mild illness» в собственно АДД), а у остальных 5 появились через 28–42 дня от первого приема АБ-препаратов.

Таким образом, женщины, принимавшие профилактическую дозу масляной кислоты и инулина (Закофальк), имели более низкий риск развития ААД как во время приема АБ-препаратов, так и через 2 месяца после окончания терапии.

Эффективность масляной кислоты в повышении приверженности антибактериальной терапии цервицита

Одним из наиболее часто применяемых методов оценки приверженности терапии является анкетирование пациентов. Самый известный, простой и лаконичный — тест Мориски–Грина, включающий в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-4), определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов), валидированный в 1985 г. и опубликованный авторами в 1986 г.

АБ-терапию в основной группе забывали принять 27% пациенток (рис. 3). Пропущенную таблетку вместе со следующей принимали 11% женщин, при улучшении состояния прием антибиотика забывали лишь 10%, а пропускали в случае плохого самочувствия после предыдущего приема антибактериального препарата только 4% опрошенных. Невнимательно относились к часам приема антибактериального препарата 8% пациенток. В итоге средний показатель по шкале комплаентности Мориски–Грина составил $4,44 \pm 1,05$ балла (Мо 5; Ме 5), то есть данные пациенты были комплаентны к получаемой антибактериальной терапии (рис. 4).



Рис. 3. Комплаентность антибактериальной терапии по шкале Мориски–Грина



Рис. 4. Показатель комплаентности используемых препаратов

В группе контроля процент «забывчивости» приема АБ-препаратов оказался выше — 41% (рис. 3); при этом шанс забыть принять таблетку АБ-препарата оказался равным 1,89 (95% ДИ 1,036–3,406). Пропущенную таблетку вместе со следующей принимали 19% женщин, при улучшении состояния прием антибиотика забывали 9%, а пропускали в случае плохого самочувствия после предыдущего приема АБ-препарата уже 28% опрошенных, то есть относительный шанс не выпить таблетку в этой ситуации оказался 9,33 (95% ДИ 3,134–27,796).

Невнимательно относились к часам приема АБ-препарата 15% пациентов. В результате средний показатель по шкале комплаентности Мориски–Грина был ниже (рис. 4), чем в основной группе, и составил $3,83 \pm 1,47$ балла (Мо 5; Ме 5), что свидетельствовало о недостаточной приверженности к антибактериальной терапии (критическое значение t-критерия Стьюдента = 1,973, при уровне значимости $\alpha = 0,05$; $p = 0,05$).

При подсчете оставшихся таблеток АБ-препаратов на 11-й день от начала терапии в основной группе их оказалось 9: комбинация амоксицилина и клавулановой кислоты — 4 таблетки и джозамицин — 5 таблеток; тогда как в группе сравнения — 15: комбинация амоксицилина и клавулановой кислоты — 11 таблеток и джозамицин — 4 таблетки.

Следует отметить, что среди женщин основной группы забывали принимать масляную кислоту (Закофальк) лишь 16 опрошенных, причем 15 из опрошенных не соблюдали время приема, а 12 принимали забытую таблетку вместе со следующей. Средний показатель по шкале комплаентности Мориски–Грина составил $4,57 \pm 1,01$ балла (Мо 5; Ме 5), что свидетельствовало о приверженности к применению масляной кислоты (Закофальк). Причем обнаружена взаимосвязь средней силы ($r = 0,47$) между нарушением приема антибактериального препарата и масляной кислоты (Закофальк). В результате при подсчете оставшихся таблеток на 11-й день от начала терапии только у одной из пациенток осталось 2 таблетки масляной кислоты.

Таким образом, профилактический прием масляной кислоты и инулина (Закофальк) способствует повышению приверженности АБ-терапии.

Влияние масляной кислоты на эффективность собственно антибактериальной терапии цервицита

При анализе результатов изменения клинической картины, жалоб пациенток, микроскопических и молекулярно-биологических исследований были выявлены следующие различия между пациентками основной группой и группой сравнения (табл. 2).

Результаты микроскопического и молекулярно-биологического исследований через 60 дней от начала лечения				
Параметры	Основная группа (n = 100), количество женщин	Группа сравнения (n = 100), количество женщин	Значимость различий, критерий χ^2 с поправкой Йейтса	Значимость различий, точный критерий Фишера (двусторонний)
< 10 лейкоцитов в цервикальном канале	13	25	0,048	0,28
Отсутствие исходно выявленных патогенов	99	96	Не приемлем	2,56
Отсутствие исходно выявленных условных патогенов	87	82	0,435	0,31

Примечание. Данные анализа Фемофлор 16 учитывали только при наличии адекватного взятия бактериального материала ($lg \geq 4$).

В основной группе через 60 дней от начала терапии наличие более 10 лейкоцитов в цервикальном содержимом было выявлено у 13 женщин, тогда как в группе сравнения — у 25 (критерий χ^2 с поправкой Йейтса 0,048; минимальное значение ожидаемого явления 19,00) пациенток; при этом нормированное значение критерия Пирсона было 0,203, что соответствует средней силе связи наличия фактора риска (прием АБ-препаратов без дополнительного применения масляной кислоты) и исходом (сохранение лейкоцитов в цервикальном канале). Отсутствие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выявленных при первично обследовании, в основной группе также было несколько чаще — соответственно у 99 и 87 женщин основной группы и у 96 (точный двусторонний критерий Фишера 2,56; минимальное значение ожидаемого явления 2,50) и 82 (критерий χ^2 с поправкой Йейтса 0,435, минимальное значение ожидаемого явления 15,50; точный двусторонний критерий Фишера 0,31) пациенток группы сравнения.

Полученные данные (сохранение количества лейкоцитов в цервикальном содержимом более 10) свидетельствуют о неполной адекватности проведенной АБ-терапии, возможно, связанной с нарушением приема АБ-препаратов, наличием ААД и отменой АБ-препаратов у 2 пациенток, не завершивших курс лечения в связи с развившимся антибиотикоассоциированным колитом.

Таким образом, возможно, профилактическое использование масляной кислоты и инулина (Закофальк) совместно с АБ-терапией, благодаря снижению частоты развития ААД, облегчению переносимости назначенного лечения и повышению комплаентности назначенной схемы терапии, опосредованно повышает эффективность применения АБ-препаратов.

Выводы

Применение некоторых АБ-препаратов сопровождается развитием ААД (не только во время приема препаратов, но и в течение 2 месяцев после его завершения), что снижает показатель комплаентности проводимого лечения (в среднем до 3,83 балла) и повышает частоту нарушения схемы приема АБ-препаратов (41% пациенток), что может негативно сказаться на эффективности назначенной терапии. Профилактическое применение масляной кислоты и инулина совместно с АБ-препаратами снижает относительный риск развития ААД (в 7,4 раза) и повышает комплаентность проводимого лечения, и, благодаря этим эффектам, возможно, позволит повысить частоту элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов при лечении воспалительно-инфекционных заболеваний и снизить вероятность развития антибиотикорезистентности.

Литература

1. Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и соавт. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 98–105.
2. Буторова Л. И., Токмулина Г. М. Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения: учеб. пособие. М.: Прима Принт, 2014. 112 с.
3. Самсонов А. А., Плотникова Е. Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент. 2012; 6 (10); 14–22.
4. Hensgens M. P. M., Goorhuis A., Dekkers O. M., Kuijper E. J. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 67 (3); 742–748. DOI: 10.1093/jac/dkr508.
5. McFarland L. V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment // Future Microbiology. 2008; 3 (5); 563–578. DOI: 10.2217/17460913.3.5.563.
6. Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5):13–50.
7. Пальцев М. А., Белушкина Н. Н., Чабан Е. А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2015; № 2 (2): 48–54.

8. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Med Care. 1986; 24: 67–74.
-

А. В. Воронцова*, ¹, кандидат медицинских наук

М. А. Звычайный*, доктор медицинских наук, профессор

К. Г. Зверева**

Е. Ф. Чаус**

Д. В. Высоцкая**

Р. А. Габбасова**

Г. Т. Каранаева**

*** ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург**

**** МАУ ГКБ № 40, Екатеринбург**

¹ Контактная информация: a_valerevna@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.39.91.001

Пути повышения переносимости и приверженности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний в амбулаторной практике акушера-гинеколога/ А. В. Воронцова, М. А. Звычайный, К. Г. Зверева, Е. Ф. Чаус, Д.

В. Высоцкая, Р. А. Габбасова, Г. Т. Каранаева

Для цитирования: Лечащий врач № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 6-13

Теги: женщины, воспаление, антибиотики, дисбиоз
