

Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акуш

Е. В. Доманова

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — одни из наиболее распространенных инфекций в гинекологической практике. По статистике частота ВЗОМТ составляет 60–65% [1], на амбулаторном приеме в моей практике их частота составляет более половины от общего количества пациенток, принятых в месяц.

Инфекции органов малого таза, несомненно, следует относить к социально значимым заболеваниям, поскольку указанная патология приводит к серьезным негативным последствиям для репродуктивного здоровья, обуславливая развитие синдрома хронических тазовых болей (24%), невынашивания беременности (45%), бесплодия (40%) и эктопической беременности (3%) [2]. Лечение и реабилитация пациенток с подобными осложнениями требуют продолжительного лечения, которое, к сожалению, не всегда приводит к положительному результату. Для восстановления репродуктивной функции зачастую требуются вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение, стоимость которых может в несколько раз превышать стоимость лечения первичного эпизода ВЗОМТ. Поэтому своевременная диагностика и эффективное лечение ВЗОМТ позволяют снизить негативное воздействие на репродуктивное здоровье и сократить расходы как государственной системы здравоохранения, так и личные затраты пациенток.

В основе лечебных мероприятий ВЗОМТ прежде всего лежит рациональная эмпирическая антибактериальная терапия. В табл. 1 представлены Российские рекомендации по лечению ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

Общая продолжительность курса лечения ВЗОМТ, согласно современным рекомендациям, должна составлять 14 дней, независимо от вида антимикробной терапии (парентеральная, ступенчатая или пероральная).

Таблица 1 Схемы антибиотикотерапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях, адаптированные для применения в РФ [3]	
Моксифлоксацин + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)	
Амоксициллин/клавуланат + Азитромицин 1 г в 1-й и 8-й день или доксициклин	
Азитромицин 1 г в 1-й и 8-й день или доксициклин + Метронидазол или клиндамицин + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)	
Офлоксацин или левофлоксацин + Метронидазол + Цефиксим 400 мг 1 раз внутрь или цефтриаксон 0,5 г внутримышечно 1 раз (при подозрении на гонококковую инфекцию)	

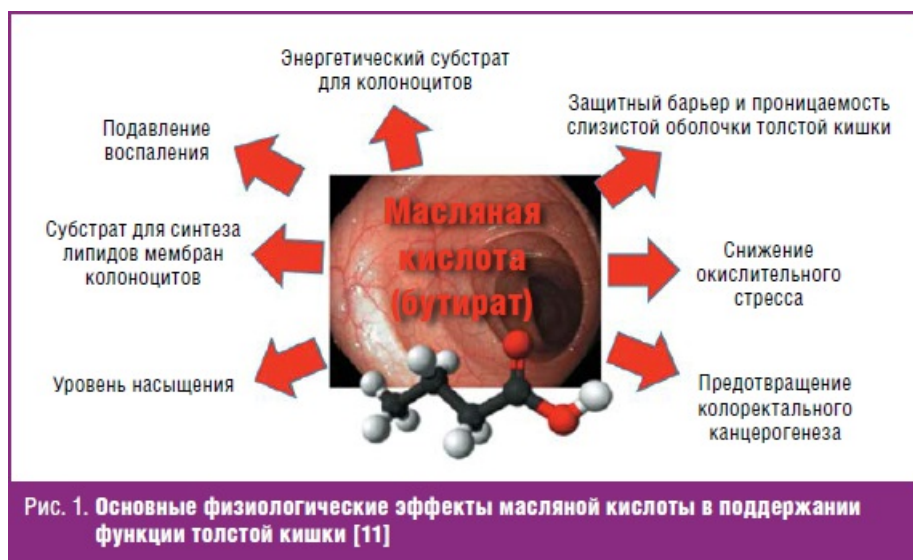
Таблица 2 Основные факторы, влияющие на приверженность к приему антибиотиков [4]	
Фактор, влияющий на приверженность к приему антибиотика	Комментарий
Кратность приема препарата	При многократном приеме (3 и больше раз в день) приверженность снижается
Длительность приема	При курсе более 5 дней приверженность снижается
Нежелательные явления антибактериальной терапии	В первую очередь со стороны ЖКТ, частота досрочной отмены антибиотиков — 18–35%
Короткий контакт с лечащим врачом (10–15 мин)	Недостаточная информированность пациентов о режиме приема и нежелательных явлениях терапии

Эффективная антимикробная терапия важна не только в аспекте лечения собственно ВЗОМТ и предотвращения их осложнений, но и с точки зрения адекватной диагностики рака шейки матки, заболеваемость которым

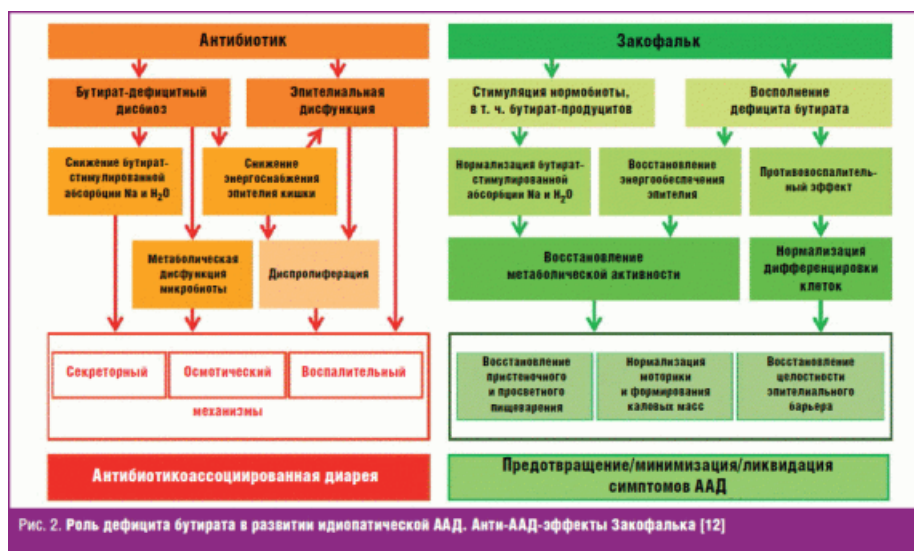
неуклонно растет. Цервикальный воспалительный процесс серьезно изменяет эпителиальный слой и существенно затрудняет трактовку кольпоскопических картин. В таких условиях скрининг на фоне цервицита нецелесообразен, полученные результаты окажутся недостоверными и диагностически малополезными.

Эффективность антимикробной терапии зависит от ряда факторов, среди которых приверженность пациентов (прием препарата в соответствии с предписанием врача) играет важную роль. Недавно проведенное в России исследование показало, что 50% (каждый второй пациент) пациентов не соблюдают режим приема антибиотиков, как им предписывает лечащий врач [4]. Низкая приверженность к сложным схемам терапии, состоящей из нескольких антибиотиков, может приводить к досрочному прерыванию терапии после купирования основных проявлений заболевания, что ведет к неполной эрадикации возбудителей и, соответственно, к обострениям в дальнейшем или формированию осложнений ВЗОМТ — бесплодию, эктопической беременности и хронической тазовой боли [5].

На приверженность пациентов к приему антибиотиков влияет целый ряд факторов, основные из которых представлены в табл. 2.



Прием антибактериальных препаратов примерно у каждого третьего пациента приводит к появлению нежелательных явлений, чаще со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диарея, боль или дискомфорт в животе, вздутие живота, урчание. С появлением молекулярно-генетических методов исследования появилась возможность по-новому оценить нарушения микрофлоры толстой кишки на фоне антимикробной терапии. Показано, что при приеме антибиотиков в первую очередь уменьшается количество бактерий, образующих масляную кислоту (бутират-продуцентов), а не бифидо- и лактобактерий, как считалось ранее [6]. 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 колоноцитов, способствуя развитию и обновлению клеток слизистой оболочки толстой кишки (рис. 1). Возникающий на фоне антимикробной терапии 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 антибиотикоассоциированная диарея (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). Все эти симптомы снижают приверженность пациентов к лечению, часть из них прерывают лечение раньше назначенного срока, что приводит к снижению или полному отсутствию результата, а также к антибиотикорезистентности. При назначении антимикробной терапии ВЗОМТ существует высокий риск развития симптомов ААД, связанный с комплексом факторов: применение амоксициллина/клавуланата (частота ААД — 10–25%), длительный курс (14 дней) и обязательная комбинация двух антибиотиков.



В связи с этим дополнительное назначение на фоне антимикробной терапии ВЗОМТ препаратов, восполняющих дефицит масляной кислоты, может снизить количество побочных эффектов, ассоциированных с изменением микробиоты пищеварительного тракта, что позволит опосредованно повысить приверженность пациента и, как итог, эффективность собственно антибиотикотерапии [12].

В России зарегистрирован комбинированный препарат Закофальк NMХ, имеющий уникальный состав и содержащий готовый метаболит нормальной микрофлоры — масляную кислоту, в виде ее соли бутирата кальция 250 мг и пребиотик инулин 250 мг. Для того чтобы в полной мере реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, не подвергаясь преждевременному всасыванию в вышележащих отделах ЖКТ. Это становится возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры NMХ, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки, где происходит их постепенное высвобождение на всем его протяжении в течение 24 ч.

Эффективность и безопасность Закофалька в совместном приеме с антимикробной терапией, при эрадикации *Helicobacter pylori*, антимикробной терапии среднетяжелых форм акне подтверждена как в зарубежных, так и российских исследованиях [7–11]. Применение Закофалька с первого дня приема антибиотиков позволяет не только значительно снизить риск развития ААД, но и повысить эффективность собственно антимикробной терапии за счет более высокой приверженности пациентов к лечению и потенцирования противовоспалительного эффекта антибиотиков.

Учитывая вышеизложенное, было проведено исследование по изучению эффективности и переносимости терапии антимикробной терапии ВЗОМТ в комбинации с препаратом масляной кислоты и инулина Закофальк.

Целью данного исследования было оценить эффективность препарата Закофальк в повышении переносимости и эффективности антибиотикотерапии и приверженности лечению пациенток с ВЗОМТ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось среди пациенток клиники ООО «Медико Профи» г. Красноярск в течение трех месяцев.

В исследовании приняли участие 60 сексуально активных пациенток репродуктивного возраста (от 19 до 46 лет), обратившихся на прием в период исследования. Все пациентки были разделены на две группы.

- Первая группа — контрольная (без применения препарата Закофальк) составила 30 человек, средний возраст 30,7 года (от 20 до 46 лет).
- Вторая группа — основная (пациентки, получающие препарат Закофальк на фоне приема препаратов, аналогичных применению у пациенток в первой группе) составила 30 человек, средний возраст 31,1 года (от 19 до 45 лет).

Все женщины отбирались по критериям — наличие неспецифического воспаления (вагинит/цервицит) легкой и средней степени, с одинаковой схемой антибиотикотерапии.

В качестве антибактериальной терапии в обеих группах пациентки получали амоксициллин/клавуланат 1000 мг × 2 раза в день 14 дней + азитромицин 1000 мг на 1-й и 8-й день терапии.

В качестве местной терапии пациентки с наличием вагинита получали свечи Нео-Пенотран № 14, свечи Полижинакс № 12.

Пациентки основной группы принимали Закофальк по 2 таблетки однократно утром с первого дня приема антибактериальной терапии 14 дней.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

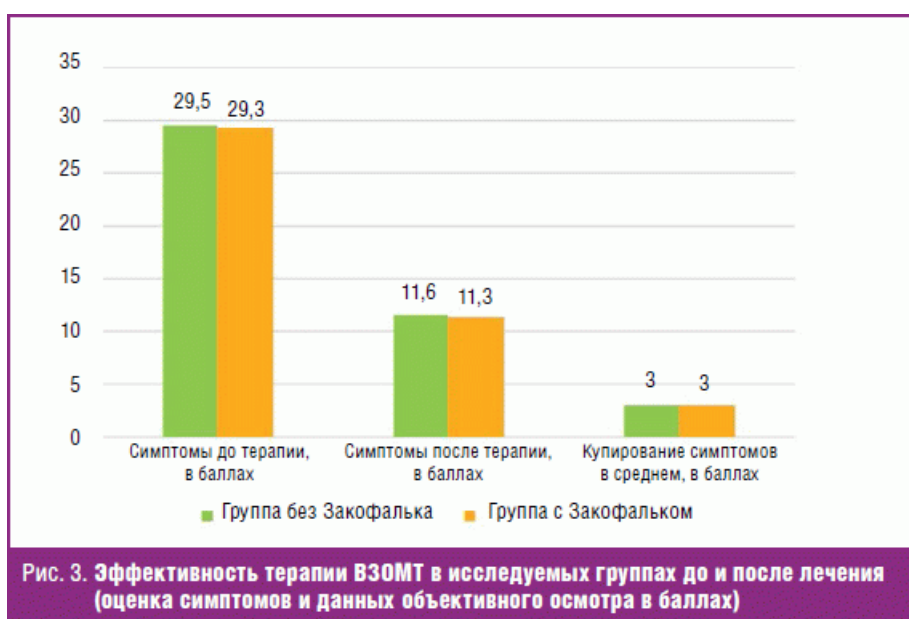
- 1) по динамике симптомов (жалобы, данные объективного осмотра) — до и после лечения. Интенсивность признаков оценивалась по 4-балльной шкале (1 — отсутствие признака, 4 — максимальное проявление);
- 2) по срокам клинического улучшения — прекращение симптомов на какие сутки;
- 3) по данным лабораторных исследований (микробиологическое исследование) — до и после лечения.

Безопасность и переносимость лечения оценивались по фиксации побочных эффектов (вздутие, урчание, диарея: жидкий стул до 3 раз в сутки, более 3 раз в сутки) во время проводимой терапии на первой и второй неделях проводимого лечения.

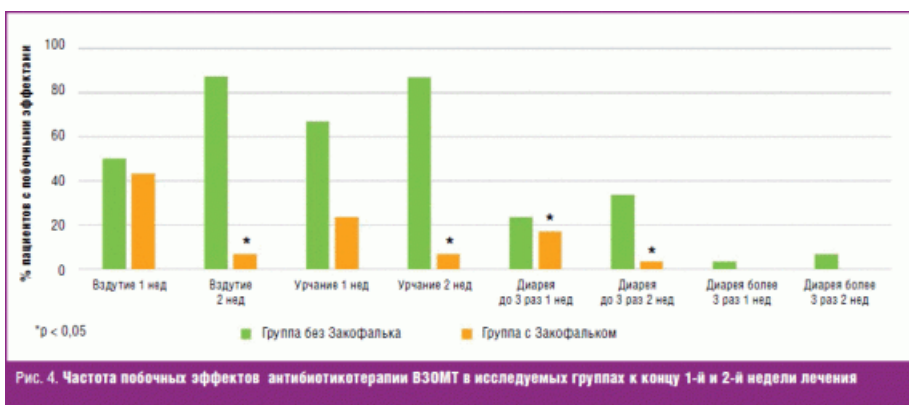
Приверженность антимикробной терапии подсчитывалась с помощью опросника (шкала Мориски–Грина), где 1–2 балла — не приверженные лечению, 3 балла — недостаточно приверженные, 4–5 баллов — комплаентные. Также оценивалось наличие непринятых таблеток.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования было установлено, что выраженность симптомов ВЗОМТ до терапии, которые оценивались в баллах, была одинаковой (первая группа — 29,5, вторая группа — 29,3). Купирование симптомов в обеих группах в среднем происходило на третьи сутки от начала лечения. Клиническая эффективность (выраженность симптомов) после лечения была одинаковой и в баллах составила 11,6 и 11,3 соответственно (рис. 3). Вероятно, одинаковая динамика симптомов связана с тем, что пациентки получали помимо системной антибиотикотерапии еще и местно-санирующую терапию.



При оценке переносимости лечения фиксировалась разнонаправленная динамика побочных эффектов системной антибиотикотерапии со стороны ЖКТ (преобладали вздутие, урчание и диарея до 3 раз в сутки) (рис. 4).



Оценивая полученные результаты симптомов, мы видим, что:

- Вздутие в первой группе на первой неделе наблюдалось у 15 человек, на второй неделе уже у 26 человек,

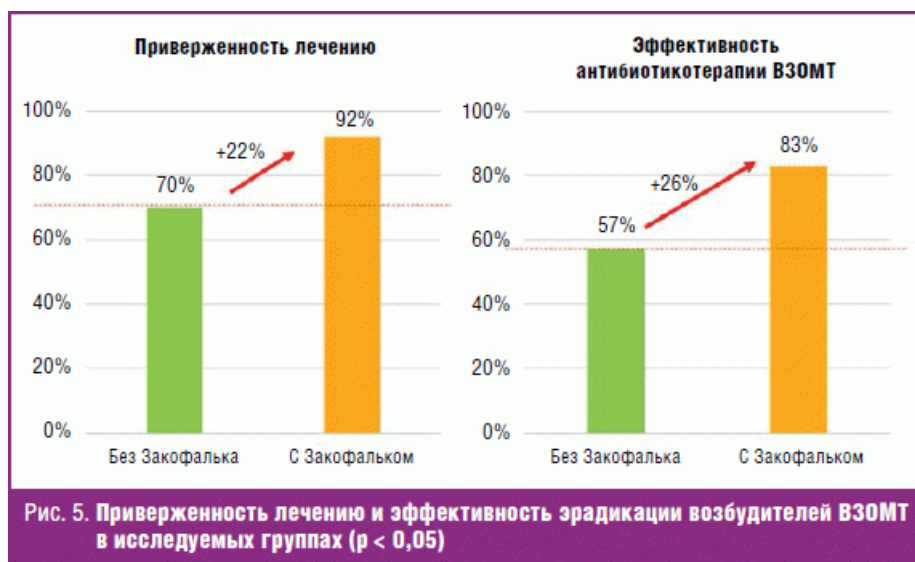
что составило 50% и 87%. А во второй группе на первой неделе — у 13 человек (43%), на второй неделе — у 2 (6,7%).

- Урчание в первой группе на первой неделе было у 20 человек (66,7%), на второй неделе у 26 человек (86,7%), во второй группе — у 7 (23,3%) человек на первой неделе и у 2 (6,7%) человек на второй неделе лечения.
- Диарея до 3 раз в сутки в первой группе соответственно неделям — 7 (23,3%) и 10 (33,3%) человек, во второй группе — 5 (16,7%) и 1 (3,3%).
- Диарея более 3 раз в сутки в первой группе составила по неделям — 1 (3,3%) и 2 (6,7%). Во второй группе пациентов с подобными симптомами не было.

При оценке переносимости лечения (на основании вышеизложенных цифр) можно сделать вывод, что в первой группе побочные симптомы к концу второй недели нарастали, что соответствует прогрессированию симптомов идиопатической ААД на фоне антибиотикотерапии; а во второй группе с применением препарата Закофальк побочные симптомы уменьшались или вообще отсутствовали.

Таким образом, включение препарата Закофальк в схему антимикробной терапии ВЗОМТ улучшает переносимость лечения антибиотиками. Восполняя дефицит бутирата (как непосредственно за счет готового метаболита, так и вследствие стимуляции нормальной бутират-стимулирующей микрофлоры), 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 (рис. 2).

При оценке приверженности пациенток к лечению отказа от приема лекарственных препаратов к концу первой недели не отмечено в обеих группах. К концу второй недели досрочно прекратили прием антибиотиков 9 (30%) пациенток только из первой группы, что было связано с нарастанием побочных эффектов к концу второй недели лечения (рис. 5).



В первой группе приверженность лечению по шкале Мориски–Грина составила в среднем 3,7 балла (недостаточно приверженные), а во второй группе в среднем 4,7 балла (комплаентные). Установлено, что только 60% пациенток первой группы были привержены лечению, т. е. приняли все необходимое на курс количество таблеток, тогда как во второй группе этот процент был равен 93,3%. Благодаря лучшей переносимости антибиотикотерапии на фоне приема препарата Закофальк удалось повысить приверженность лечению на 22% (рис. 5).

При оценке эффективности лечения по данным лабораторных исследований оказалось, что в первой группе эффективность лечения (эрадикация возбудителей ВЗОМТ) составила 56,7%, а во второй группе 83,3%. Из представленных данных можно сделать вывод, что добавление Закофалька к антибактериальной терапии позволяет повысить полную эрадикацию возбудителей ВЗОМТ на 26% за счет улучшения переносимости и приверженности к лечению (рис. 5).

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов:

1. Антибактериальная системная терапия ВЗОМТ в большинстве случаев (более 50% пациенток) вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ. Симптомы идиопатической ААД возникают на первой неделе и прогрессируют к концу второй недели терапии, что может приводить к досрочному прекращению лечения.
2. Назначение препарата Закофальк способствует профилактике развития побочных явлений при применении антибактериальной терапии ВЗОМТ и повышает ее переносимость.

3. Включение препарата Закофальк в стандартную схему позволяет существенно (на 22%) повысить приверженность пациентов к системной? антибактериальной? терапии ВЗОМТ.
4. Добавление Закофалька к курсу антибактериальной терапии за счет улучшения переносимости и приверженности лечению позволяет добиться полной эрадикации возбудителей ВЗОМТ у 83% пациенток, увеличивая эффективность лечения на 26%.

Литература

1. Ершов Г. В., Бочкарев Д. Н., Смоленов И. В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия. 2004; 6: с. 193–200.
2. CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease. MMWR. 2010. 59: RR-12.
3. Мальцева Л. И., Шарипова Р. И., Гафарова Е. А. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин: Учебное пособие для врачей. Казань: ИД «МедДок», 2016. 32 с.
4. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов // Фарматека. 2009, № 5.
5. Прилепская В. Н., Сехин С. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015, № 4.
6. 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): 2884–2892.
7. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006. 2006.
8. Буторова Л. И., Плавник Т. А., Кадникова Н. Г., Рекель С. Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // Лечащий Врач. 2013. № 3. С. 92–96.
9. Дурлештер В. М., Корочанская Н. В., Попандопуло К. И., Серикова С. Н. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка: учебно-методическое пособие. Краснодар, 2017.
10. Леденцова С. С. и др. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения // Лечащий Врач. 2018, № 5.
11. Hamer H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment Pharmacol Ther. 2008, 27, 104–119.
12. Захаренко С. М. Повышение эффективности антибиотикотерапии. М.: Прима Принт, 2018. 130 с.: ил.

Е. В. Доманова

Клиника ООО «Медико Профи», Красноярск

Контактная информация: elenadomanovaz@yandex.ru

Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза в практике амбулаторного акушера-гинеколога/ Е. В. Доманова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 74-79

Теги: женщины, бесплодие, антибиотикотерапия, инфекции.
