

УДК 616.348-002.17-342.16

Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых

И.В. Маев¹, Н.Ю. Ивашкина¹, А.А. Самсонов¹, А.Н. Казюлин¹,
Е.С. Вьючнова¹, А.М. Шустер², В.А. Мартьянов²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет,
²ЗАО Мастерфарм)

Potentials of prophylaxis of idiopathic antibiotic-associated diarrhea in adults

I.V. Mayev, N.Yu. Ivashkina, A.A. Samsonov, A.N. Kazyulin, Ye.S. V'yuchnova,
A.M. Shuster, V.A. Mart'yanov

Цель исследования. Установить эффективность применения пробиотика Аципол®, содержащего ацидофильные лактобациллы и инактивированные прогреванием кефирные грибки, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у взрослых.

Материал и методы. В проспективное, рандомизированное, сравнительное открытое исследование включено 225 больных. Пациенты опытной группы ($n=150$) одновременно с антибиотиками принимали Аципол® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Больным контрольной группы ($n=75$) пробиотик не назначали. При появлении диареи проводилось обследование для исключения ее инфекционной этиологии. После отмены антибиотиков пациенты в течение 4 нед сообщали о случаях диареи.

Результаты. Встречаемость антибиотикоассоциированной диареи у лиц контрольной группы в проспективном исследовании составила 12%, в ретроспективном исследовании – 2%, т. е. в реальной практике не диагностированные случаи антибиотикоассоциированной диареи среди взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении, составляют в среднем 10%. Из числа пациентов опытной группы, получавших пробиотик, диарея отмечена только у 1 (0,7%) больного в легкой форме.

Выводы. Профилактическое применение Аципола® у взрослых одновременно с антибиотиками снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи в среднем на 11,3%.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, пробиотик.

Aim of investigation. To evaluate efficacy of application of probiotic drug Acipol®, containing acidophilic lactobacilli and kefiric fungi inactivated by warming-up, in prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea in adults.

Materials and methods. Prospective, randomized, comparative open study included 225 patients. Patients of the main group ($n=150$) received Acipol® 1 capsule bid for 2 wks along with antibiotics. Patients of the control group ($n=75$) took no probiotic drug. At development of diarrhea investigation for ruling out of its contagious origin was carried out. After cessation of antibiotics patients reported cases of diarrhea for the following 4 wks.

Results. Frequency of antibiotic-associated diarrhea at patients of the control group in prospective investigation was 12%, in retrospective study – 2%, i.e. in real practice non-diagnosed cases of antibiotic-associated diarrhea in adult patients at hospital stay, make on average 10%. Of patients of the main group receiving probiotic, mild diarrhea was diagnosed only in 1 patient (0,7%).

Conclusions. Preventive application of the Acipol® in adults concurrently with antibiotics reduces risk of antibiotic-associated diarrhea on the average by 11,3%.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotic.

Одним из осложнений антибиотикотерапии у взрослых является диарея [1, 2, 4–6]. В качестве возможных этиологических факторов ее развития рассматриваются *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, стафилококк, протей, энтерококк, дрожжевые грибы. Случаи, в которых причины появления жидкого стула в период с начала применения антибиотиков до 4 нед после их отмены не установлены, относят к идиопатической форме антибиотикоассоциированной диареи. Одним из патогенетических механизмов ее развития является воздействие антибиотиков на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Нарушения микрофлоры кишечника приводят в ряде случаев к нарушению расщепления углеводов на короткоцепочечные жирные кислоты и развитию осмотической диареи. Последствием нарушения состава кишечной микрофлоры могут стать изменения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, когда повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды, что ведет к развитию секреторной диареи. При применении антибиотиков, содержащих в своем составе клавулановую кислоту, диарея может развиваться за счет стимуляции двигательной активности кишечника.

В систематическом обзоре [3] проведен анализ эффективности пробиотиков в предотвращении антибиотикоассоциированной диареи. Результаты 9 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований представлены в табл. 1.

У нас в стране в течение многих лет для лечения нарушений микрофлоры различного генеза используется Аципол® — отечественный комбинированный пробиотик. Препарат представляет собой лиофилизированную в среде культивирования смесь микробной массы живых антагонистически активных ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных гриб-

ков, содержащих водорастворимый полисахарид. Терапевтический эффект Аципола® определяют содержащиеся в нем живые ацидофильные лактобациллы и полисахарид кефирных грибов.

Целью исследования было выяснить влияние Аципола® на возникновение антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. Предстояло изучить встречаемость, характер течения антибиотикоассоциированной диареи и качество ее диагностики у пациентов, находящихся на стационарном лечении, установить эффективность применения Аципола® для профилактики данного заболевания.

Материал и методы исследования

Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи анализировалось в открытом ретроспективном исследовании. Методом сплошной выборки изучено 200 историй болезни пациентов, получавших антибиотики не менее 3 дней по поводу пневмонии (76), обострения хронического пиелонефрита (36), острых воспалительных заболеваний женских половых органов (57), язвенной болезни желудка и у двенадцатиперстной кишки (25), других заболеваний (6). Средний возраст пациентов составил 56,4 года.

Частота развития антибиотикоассоциированной диареи и профилактическая эффективность Аципола® изучены в проспективном, рандомизированном, сравнительном открытом исследовании. Обследовано 225 больных (115 женщин, 110 мужчин, средний возраст — 55 лет). В *опытную группу* включено 150 пациентов: с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки — 55, пневмонией — 38, обострением хронического пиелонефрита — 30, обострением хронического обструктивного бронхита — 18, другими заболеваниями — 9. В *контрольную группу* вошли 75 больных со следующими заболеваниями: пневмония — 39, обострение хронического бронхита — 4,

Таблица 1

Эффективность пробиотиков в профилактике антибиотикоассоциированной диареи

Исследование	Пробиотик	Количество пациентов без диареи, %	
		Пробиотик	Плацебо
Adam et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	96	83
Gotz et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	100	86
Surawicz et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	91	78
Wunderlich et al.	<i>E. faecium</i> , SF68	91	73
Tankanow et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	34	31
Orrhage et al.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	80	30
McFarland et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	93	85
Lewis et al.	<i>Saccharomeces boulardii</i>	79	83
Vanderhoof et al.	<i>Lactobacillus GG</i>	93	74

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 18, обострение хронического пиелонефрита — 11, другие заболевания — 3. Пациенты опытной группы одновременно с антибиотиками получали Аципол® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед. Больным контрольной группы Аципол® не назначался. При появлении диареи проводилось обследование для исключения ее инфекционной этиологии. После отмены антибиотиков в течение 4 нед сообщалось о случаях диареи.

Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективном исследовании антибиотикоассоциированная диарея отмечена у 4 из 200 больных, т. е. в среднем в 2% наблюдений. Возникла она на 2-й день применения антибиотиков, длительность ее составила $8,1 \pm 2,3$ дня при количестве дефекаций от 4 до 6 раз в сутки.

В проспективном исследовании диарея диагностирована у 9 из 75 пациентов контрольной

группы в первые 3 дня применения антибиотиков (длительность в среднем $5,1 \pm 2,2$ дня). У 5 больных наблюдалось ее легкое, у 4 среднетяжелое течение. Результаты лабораторных исследований позволили исключить инфекционную этиологию заболевания, в том числе *Clostridium difficile*. Среди 150 пациентов опытной группы, получавших Аципол®, диарея отмечена только у 1 (0,7%) больного в легкой форме на 3-й день применения антибиотиков. Лабораторные исследования не выявили наличия бактериальных и вирусных возбудителей. Анализ качества диагностики антибиотикоассоциированной диареи и профилактической эффективности Аципола® проведен с помощью доверительных интервалов разницы долей (табл. 2).

Таким образом, встречаемость антибиотикоассоциированной диареи у лиц контрольной группы в проспективном исследовании составила 12%, в ретроспективном — 2%, т. е. в реальной практике не диагностированные случаи антибиотикоассоциированной диареи у взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении, составляют

Таблица 2

Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи и профилактическая эффективность Аципола®

Показатели	Результаты
<i>Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи</i>	
Количество наблюдений	200
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	4
Частота (доля) случаев	0,02
<i>Проспективное исследование</i>	
Контрольная группа (количество пациентов)	75
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	9
Частота (доля) случаев	0,12
Опытная группа (количество пациентов)	150
Число диагностированных случаев антибиотикоассоциированной диареи	1
Частота (доля) случаев	0,007
<i>Качество диагностики антибиотикоассоциированной диареи</i>	
<i>Расчет доверительного интервала для разницы долей в ретроспективном и проспективном (контрольная группа) исследовании</i>	
Разница долей	0,1
Объединенная оценка доли	0,047
Стандартная ошибка разницы	0,028
Доверительный интервал при 95% достоверности	0,044–0,156
<i>Профилактическая эффективность Аципола®</i>	
<i>Расчет доверительного интервала для разницы долей в проспективном (контрольная и опытная группы) исследовании</i>	
Разница долей	0,113
Объединенная оценка доли	0,044
Стандартная ошибка разницы	0,029
Доверительный интервал при 95% достоверности	0,057–0,17

при 95% достоверности от 4,4 до 15,6% (в среднем 10%). Представленные результаты свидетельствуют о том, что профилактическое применение Аципола® снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи у взрослых на величину от 5,7 до 17% (в среднем 11,3%). Это при том, что встречаемость антибиотикоассоциированной диареи наблюдается в доверительном интервале 4,6–19,3% (в среднем 12%).

Список литературы

1. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 15. — P. 573–581.
2. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 16. — P. 521–526.
3. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 1361.

Выводы

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость улучшения диагностики антибиотикоассоциированной диареи в повседневной клинической практике.

Профилактическое применение Аципола® у взрослых одновременно с антибиотиками практически полностью исключает возможность развития антибиотикоассоциированной диареи.

4. Katz J.A. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40. — P. 249–255.
5. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P. 430–436.
6. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 365–372.