

Антибіотикасоційована діарея та її лікування пробіотиками

Антибіотикасоційована діарея (ААД) – наявність трьох чи більше епізодів неоформленого випорожнення протягом двох чи більше послідовних днів, що розвинулися на тлі застосування антибактеріальних препаратів (АБП) чи упродовж восьми тижнів після його припинення (McFarland L.V., Goh S., 2013; Alam S., Mushtaq M., 2009).

Згідно з даними різних авторів, ААД виникає в 5–62% населення, що приймає АБП (Wistrom J. et al., 2001; LaRosa M. et al., 2003). Середня тривалість ААД у дорослих становить 1–22 дні (McFarland L.V. et al., 2016).

ААД асоціюється з подовженням тривалості госпіталізації, зростанням витрат на охорону здоров'я, збільшеним ризиком захворюваності на інші нозокоміальні інфекції та запальні хвороби кишківника, підвищеним показником смертності (McFarland L.V., 2008; Lang F.C., 2010). Крім того, виникнення ААД може призвести до передчасного припинення антибіотикотерапії (АБТ), результатом якого є зниження ефективності лікування основної патології та формування антибіотикорезистентності в популяції (Elseviers M.M. et al., 2015; Levy S.B., 2002). Усі вказані причини обумовлюють необхідність запобігання порушенням нормальної мікрофлори кишківника та її максимального швидкого відновлення.

Різні АБП характеризуються різною ймовірністю виникнення ААД. Зокрема, при застосуванні кліндаміцину чи лінкоміцину частота ААД становить 20–30%, амоксициліну/клавуланату – 10–25%, цефіксиму – 15–20%, інших цефалоспоринів чи макролідів – 2–5% (Ayuagari A. et al., 2003; Bartlett J.G., 2002). Проте ці показники значно різняться в окремих випробуваннях залежно від контингенту хворих та супутніх факторів ризику, тому неможливо повністю виключити ймовірність діарейних побічних явищ за умов прийому будь-яких АБП.

Фактори ризику розвитку ААД можна поділити на 2 великі групи: чинники з боку пацієнта (вік <6 та >65 років, жіноча стать, хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту, застосування антацидних медикаментів (особливо інгібіторів протонної помпи), тяжкий перебіг основного захворювання, імунна недостатність, тривала госпіталізація, хірургічні втручання на органах травної системи) та чинники з боку АБП (застосування протимікробних препаратів широкого спектра дії (амоксацилін, амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорины II та III поколінь, кліндаміцин), значна тривалість курсу АБТ, призначення повторного курсу АБП, комбінація кількох АБП, вживання АБП, що виводяться з жовчю) (Дуда А.К., 2012; Asha N.J. et al., 2006). У пацієнтів з множинними факторами ризику ААД слід обов'язково проводити профілактику діарейних ускладнень АБТ.

Основний патогенетичний механізм ААД полягає в тому, що АБП широкого спектра дії глибоко порушують кількісний та якісний склад захисної мікробіоти кишківника. Дисбіоз, який виникає в результаті, робить пацієнтів схильними до інфікування опортуністичними бактеріальними патогенами, що призводить до низки інфекційних діарейних захворювань, відомих як ААД (Johanesen P.A. et al., 2015). Основними патогенами, що викликають ААД, є *C. difficile* (13–28%), *Clostridium perfringens* (3–21%), *Staphylococcus aureus* (1–28%) та *Klebsiella oxytoca*, однак у багатьох випадках точно визначити інфекційний агент неможливо (McFarland L.V., 2016).

Саме порушення кількісного та якісного складу мікрофлори кишківника з подальшим посиленням росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів

є причиною ААД у 75%. Змінена мікробіота не здатна адекватно підтримувати вуглеводний обмін та декон'югацію жовчних кислот, внаслідок чого виникає осмотична діарея. Надалі приєднується синдром надлишкового бактеріального росту, що погіршує клінічний стан пацієнта (Малов В.А., 2002; Лузіна Е.В., 2009; Парфенов А.И. и соавт., 2006).

Решта (чверть) випадків ААД викликається власними побічними ефектами АБП: безпосереднім токсичним впливом на кишковий епітелій (тетрацикліни), посиленням перистальтики кишківника (макроліди, клавуланова кислота), порушенням кишкового метаболізму жовчних кислот та вуглеводів (цефтріаксон, цефоперазон) (Hogenauer C. et al., 1998; Bartlett J.G., 2002).

До основних клінічних форм ААД відносять власне діарею та антибіотикасоційований коліт (ААК). Такі симптоми, як діарея, що характеризується водянистими випорожненнями 5–7 р/добу, помірний біль у животі на тлі відсутності лихоманки та змін у загальному аналізі крові, зазвичай вказують на легкий перебіг захворювання. При цьому ААК середньої тяжкості перебігу проявляється випорожненнями 10–15 р/добу, болем у животі, підвищенням температури тіла до 38 °С, помірною дегідратацією та лейкоцитозом. ААК тяжкого перебігу є життєво небезпечним станом, здатним призвести до перфорації кишківника, і супроводжується такими симптомами: діарея (випорожнення 15–20 р/добу, можливо з домішками крові), астения, лихоманка в межах 38–40 °С, важка дегідратація та високий лейкоцитоз (Косюра С.Д. и соавт., 2015).

Зазвичай лікування ААД розпочинається з відміни препарату, що спричинив діарею, або його заміни на інший АБП. Крім того, застосовуються протидіарейні засоби та препарати для корекції дегідратації (Шульпекова Ю.О., 2007). Однак важливим фактором, що ускладнює лікарську тактику при ААД, є те, що лікування в основному вимагає додаткового призначення іншого АБП для впливу на патогенну флору, яка перешкоджає відновленню захисної мікробіоти кишківника, таким чином продовжуючи тривалість хвороби чи сприяючи рецидиву захворювання (Купе Л., 2010).

Ефективним засобом для лікування та профілактики ААД є пробіотики та пребіотики (рівень доказовості А) (Всесвітня гастроентерологічна організація, 2011). Відповідно до визначення пробіотики – це живі мікроорганізми, застосування яких у необхідній кількості здійснює лікувально-профілактичний вплив на організм людини (Hill C. et al., 2014). На сьогодні дієвість пробіотичної профілактики та лікування ААД не викликає сумнівів, оскільки сприятливий вплив пробіотиків при цьому патологічному стані був підтверджений у багатьох масштабних метааналізах. Наприклад, Е.І. Videlock та F. Cremonini (2012) узагальнили результати 24 рандомізованих контрольованих досліджень та зробили висновок, що пробіотики є ефективними в запобіганні ААД, а саме знижують її частоту майже у 2 рази (узагальнене співвідношення ризиків 0,53; 95% довірчий інтервал 0,43–0,66).

Продажі пробіотиків у світі щорічно збільшуються на 7%. Згідно з прогнозом L.V. McFarland (2015), цього року витрати на подібні препарати будуть становити

приблизно 48 млрд доларів. Основним показанням для призначення пробіотиків є профілактика ААД, оскільки ці засоби допомагають встановитися нормальному мікробному пейзажу травної системи, посилюють місцеву імунну відповідь, знижують рН товстого кишківника, стимулюють ріст непатогенних бактерій, а також пришвидшують очистку організму від усіх кишкових патогенів та їх токсинів (Elmer G.W., 2001; Antunes L.C. et al., 2011).

Оптимальною основою сучасних пробіотичних препаратів є лактобацили та біфідобактерії. Ці мікроорганізми є фізіологічними комменсалами організму. Крім того, вони виступають домінуючою флорою біоценозу здорового кишківника, складаючи 85–95% усіх його бактерій. Лактобацили та біфідобактерії невірулентні, нетоксичні та нетоксигенні. Цим бактеріям властива висока антагоністична протимікробна активність. Зокрема, вони пригнічують ріст клостридій, кишкової палички, золотистого стафілокока, протея, грибів роду *Candida*; синтезують бактерицидні речовини (бактеріюцини, лізоцим, перекис водню, молочну, оцтову та бурштинову кислоти тощо); запобігають адгезії та інвазії в слизову оболонку патогенних мікробів; здійснюють імунорегулюючу дію шляхом підвищення резистентності слизової оболонки (зростання рівня секреторного імуноглобуліну А) та активації фагоцитозу (Янковський Д.С., 2005; Hattori M., Taylor T.D., 2009; Yan F., Polk D.B., 2011).

Зниження ризику ААД внаслідок застосування лактобацил та біфідобактерій було підтверджено в багатьох масштабних випробуваннях, проведених за участю як дорослих пацієнтів, так і дитячого населення. Наприклад, S. Hempel та співавт. (2012) у своєму метааналізі 63 досліджень (n=11 811) показали високу ефективність лактобацил *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus rhamnosus*, а саме зниження ризику ААД при їх застосуванні на 42%. Подібні результати були отримані і L.V. McFarland та співавт. (2015) при узагальненні результатів 31 клінічного рандомізованого дослідження за участю 2810 хворих. Огляд А.Л. D'Souza та співавт. (2002) (9 рандомізованих клінічних досліджень, 1212 пацієнтів) виявив ще вищі показники, а саме зниження ймовірності ААД під впливом пробіотики на 63%.

Слід зауважити, що пробіотики багатогатого складу характеризуються кращою функціональністю порівняно з препаратами, що містять тільки один вид чи штам. Ця перевага виникає внаслідок більш високих показників колонізації в просвіті кишківника та адгезії пробіотиків на поверхні колоноцитів за умов вживання мультиштамового засобу, а також синергізму імунологічних та метаболічних ефектів лактобацил і біфідобактерій (Timmerman H.M. et al., 2004). Саме тому Всесвітня гастроентерологічна організація (2011) рекомендує застосовувати для профілактики ААД у дорослих поєднання *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei*, а для профілактики ААД, викликаного *C. difficile*, – сполучення *Lactobacillus acidophilus* з *Bifidobacterium bifidum* або *Lactobacillus casei* (усі рівні доказовості – Іb). Дослідження F.C. Lang (2010) (n=199, середня тривалість АБТ – 9 днів, застосування пробіотики – 10 днів) показало, що використання мультивидового пробіотичного засобу (*Lactobacillus*

acidophilus, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*) супроводжується зниженням ризику виникнення ААД до 0,5%. Для порівняння: цей ризик для терапії кліндаміцином без супутнього призначення суміші корисних бактерій становив 49%, цефалоспорином II та III поколінь – 45%, амоксициліном/клавуланатом – 28%.

Крім видового складу пробіотики, вкрай важливою є його концентрація, тобто кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) живих культур в 1 капсулі препарату. При вживанні добової дози пробіотики <5 млрд КУО ризик ААД знижується тільки на 20%, а дози >5 млрд КУО – на 60%. Таким чином, високі дози пробіотики більш ефективні для профілактики ААД (McFarland L.V., 2009; Gao X.W. et al., 2010; Johnston B.C. et al., 2011).

Дієтична добавка Даривіт САН форте може вважатися оптимальним засобом завдяки її ретельно підбраному складу (комбінація пробіотичних видів лактобацил та біфідобактерій, рекомендованих Всесвітньою гастроентерологічною організацією: *Lactobacillus acidophilus* – 60%, *Lactobacillus casei* – 25%, *Bifidobacterium bifidum* – 15%) та оптимальній концентрації (10 млрд КУО живих культур в 1 капсулі). Варто зазначити, що капсули Даривіт САН форте характеризуються високою стійкістю до кислого середовища шлункового соку та впливу солей жовчних кислот. Це сприяє розчиненню оболонки капсули тільки в лужному середовищі кишківника та високій життєздатності живих культур у складі препарату.

Даривіт САН форте забезпечує максимальний пробіотичний захист кишківника у випадку застосування АБП, сприяючи зменшенню частоти, тривалості та важкості діарейних проявів дисбіозу кишківника, а також знижуючи вираженість метеоризму.

Даривіт САН форте рекомендовано застосовувати в поєднанні з пероральними АБП з метою підтримання балансу кишкової флори. Даривіт САН форте сприяє підтримці мікробіоценозу кишківника при супутніх порушеннях транзитної функції травного тракту, які можуть виникати внаслідок лікування пероральними АБП. Рекомендовано приймати по 1–2 капсулі Даривіт САН форте на добу, починаючи з першого дня та протягом усього курсу лікування АБП, не рідше ніж через 2 год після прийому АБП. Крім того, слід продовжити застосування Даривіту САН форте упродовж 1 тиж після завершення АБТ, попередньо узгодивши з лікарем.

Таким чином, ААД є поширеним та досить важким ускладненням лікування пероральними антибактеріальними засобами, виникненню якого сприяє велика кількість факторів ризику. У зв'язку з вираженими клінічними проявами, що значно погіршують якість життя пацієнта, а також імовірністю життєво небезпечних ускладнень профілактика цього стану за допомогою пробіотиків особливо актуальна. Оптимальні пробіотики містять мультивидові комбінації лактобацил та біфідобактерій у високій концентрації (>10 млрд КУО в капсулі). Представником рекомендованих Всесвітньою гастроентерологічною організацією пробіотиків є дієтична добавка Даривіт САН форте – сполучення *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* та *Bifidobacterium bifidum* – високодозований засіб, який запобігає появі діарейних явищ при дисбіозі, а також зменшує їх тривалість та інтенсивність за наявності ААД.

НОВИНКА

ДАРИВІТ САН форте

дієтична добавка

дарує легкість життя



ПРОБІОТИК,
що містить
10 мільярдів
живих культур
в одній капсулі²

висока
життєздатність
живих культур¹

З 3 штами ретельно
відібраних пробіотиків²

ДАРИВІТ САН форте

Рекомендовано для підтримання
балансу кишкової мікрофлори
в період прийому антибіотиків

Дієтична добавка «Даривіт САН форте».

Склад: одна капсула містить: 65,66 мг (10,0 x 10⁹ КУО на капсулу) життєздатних культур пробіотичних бактерій (Lactobacillus acidophilus HA-122, Lactobacillus casei HA-108, Bifidobacterium bifidum HA-132); допоміжні речовини: крохмаль картопляний (наповнювач), желатин (капсула), стеарат магнію (антислікаючий агент), аскорбінова кислота (регулятор кислотності).

Виробник: «Harmonium International Inc.»: 17975 Рю де Гувернер, Мірабель, Квебек J7J 2J5, Канада. Не є лікарським засобом. Рекомендації до споживання: рекомендується вживати як додаткове джерело життєздатних культур пробіотичних бактерій, що сприяє підтримці рівноваги імунної системи, балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту в період прийому антибіотиків, при можливих порушеннях режиму харчування, при зміні клімату та характеру харчування під час подорожей. Даривіт САН форте рекомендовано застосовувати під час прийому антибіотиків для відновлення балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту. Даривіт САН форте сприяє підтриманню та відновленню балансу при розладах транзитної функції кишечника, які можуть виникнути внаслідок прийому пероральних антибіотиків (діарея, спричинена вживанням антибіотиків).

Застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів продукту. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарем. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватись як заміник повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці, або при порушенні цілісності упаковки. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Повна інформація про дієтичну добавку міститься в інструкції для застосування.

Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях та симпозиумах на медичну тематику.

Імпортёр/повноважний представник: ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (Група компаній «Сан Фарма») 02121, м. Київ, Україна, Харківське шосе, будинок 175.

1. Дані листків характеристики штаму 55001; 55009; 55018

2. Повна інформація міститься в листку-вкладиші.


SUN
PHARMA