

Friedrich C. Lang

Department of Surgery Country clinic
Thermenregion Neunkirchen, Austria

Использование мультипробиотиков с целью профилактики антибиотикоассоциированной диареи*

Ключевые слова

Диарея, мультипробиотики, антибиотики.

Пищеварительный тракт человека представляет собой большую и сложную экосистему с разнообразием бактериальных штаммов, играющих важную роль в человеческой физиологии. Интестинальный микробиоценоз вовлечен в процессы колонизационной резистентности (профилактики избыточного роста патогенной микрофлоры), а также в многочисленные метаболические процессы, модуляцию состояния как иммунной системы слизистой оболочки кишечника, так и общей иммунной системы. Каждый человеческий организм имеет свойственный только ему состав интестинальной микрофлоры, который остается относительно стабильным у здоровых людей [25]. Состав интестинальной микрофлоры взрослого человека может незначительно изменяться главным образом в ответ на воздействие внешних факторов, таких как прием антибактериальных препаратов, стресс, изменение диеты, путешествие [11]. Эти изменения кишечной экологии могут привести к снижению колонизационной резистентности [2], а следовательно, и к повышению риска избыточного роста некоторых видов бактериальных штаммов [5].

Как было показано, применение антибиотиков оказывает негативное влияние на состав кишечной микрофлоры. Это касается не только патогенных микроорганизмов, на которые непосредственно направлено действие антибактериальных препаратов, но и полезной микрофлоры, что может привести к развитию антибиотикоассоциированной диареи (ААД) во время приема анти-

биотиков или в течение 8 нед после окончания антибактериальной терапии [1, 17]. По данным литературы, заболеваемость ААД составляет от 5 до 49 % в зависимости от тяжести диареи, типа используемого антибиотика и факторов организма-хозяина. Клиндамицин и цефалоспорины являются наиболее частой причиной ААД, за ними следуют амоксициллин/клавулановая кислота и другие пенициллины [17]. Тяжесть ААД варьирует от случаев легкой диареи до тяжелого псевдомембранозного колита, развитие которого в большинстве случаев спровоцировано *Clostridium difficile*. Некоторые авторы расценивают ААД средней степени тяжести как побочное действие антибиотикотерапии, которое в большинстве случаев не требует специального лечения и обычно проходит в течение нескольких дней после отмены антибактериальных препаратов.

Данные, свидетельствующие о том, что изменение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры под воздействием антибиотиков является кратковременным, несколько преуменьшены. Описаны случаи, когда нарушение видового состава бактериальной популяции носило долговременный характер [12]. Несмотря на то, что ААД иногда расценивают как побочное действие антибиотикотерапии, в некоторых случаях развитие ААД повышает риск развития нозокомиальной инфекции, способствуя увеличению заболеваемости и смертности в условиях затянувшейся госпитализации, а также росту затрат в сфере здравоохранения [17]. К тому же, изменение состава интестинальной микрофлоры, индуцированное антибиотиками, является фактором риска развития воспали-

* Use of a multi-species probiotic for the prevention of antibiotic associated diarrhea // NUTRAfoods.— 2010.— N 9 (2).—P. 27—31.

тельных заболеваний кишечника (ВЗК) [15] и иммунно-дефицитных состояний, спровоцированных ре-инфекциями.

На протяжении последнего десятилетия пробиотики были в центре внимания научных исследований, что позволило установить фундаментальное значение иммунной системы слизистой оболочки кишечника [6, 7, 10, 19]. Многочисленные научные исследования доказали, что пробиотики восстанавливают нарушенный баланс кишечной микрофлоры, непосредственно воздействуя на ее состав. В частности, положи-

тельный эффект был получен при использовании пробиотиков совместно с антибактериальными препаратами для профилактики и лечения ААД (табл. 1).

Существует значительная вариабельность эффективности различных используемых видов и штаммов пробиотических бактерий. Мультипробиотики, представляющие собой комбинацию различных бактериальных штаммов, являются более эффективными по сравнению с препаратами, содержащими один пробиотический штамм [18, 21, 23].

Таблица 1. Метаанализы, посвященные изучению ААД и пробиотиков

Мета-анализ	Корреляционные исследования (тип диареи)	Участники исследования (целевая группа)	Результаты	Относительный риск (доверительный интервал)
Cremonini и соавт., 2002 [3]	7 (ААД)	22 (все группы)	Исследование доказало, что использование пробиотиков эффективно при ААД. По причине гетерогенности исследования и обследованных пациентов сделать окончательный вывод не представляется возможным	ОР — 0,40 (0,27—0,57)
D'Souza и соавт., 2002 [4]	9 (ААД)	1212 (все группы)	Исследование продемонстрировало, что прием пробиотиков уменьшает риск развития ААД. В этом исследовании преимущество имели препараты, содержащие <i>Lactobacillus</i> . Эффективность пробиотиков в лечении ААД окончательно не доказана	ОШ — 0,37 (0,26—0,53)
Huang и соавт., 2002 [9]	18 (острая диарея неуточненного генеза)	(дети)	ОР/ОШ не определяли, прием пробиотиков уменьшал длительность острой диареи на 0,8 дня ($p < 0,001$)	
Van Niel и соавт., 2002 [24]	9 (острая диарея неуточненного генеза)	765 (дети)	ОР/ОШ не определяли, прием пробиотиков уменьшал длительность острой диареи на 0,7 дня, что сопровождалось снижением частоты стула в среднем в 1,6 раза на 2-й день лечения	
Johnston и соавт., 2006 [13]	6 (ААД)	707 (дети)	Исследование доказало эффективность пробиотиков в отношении снижения риска развития ААД	ОР — 0,43 (0,25—0,75)
Sazawal и соавт., 2006 [20]	19 (ААД)	2050 (все группы)	Использованные 3 типа пробиотических продуктов (<i>S. boulardii</i> , LGG и мультипробиотик) достоверно предупреждали развитие ААД	ОР — 0,48 (0,35—0,65)
	6 (переедание)	1466 (все группы)		ОР — 0,92 (0,80—1,06)
	9 (другие причины острой диареи)	1370 (все группы)		ОР — 0,66 (0,47—0,92)
Szajewska и соавт., 2006 [22]	6 (ААД)	766 (дети)	В сравнении с плацебо прием пробиотика способствовал уменьшению развития ААД на 52 %. Несмотря на высокую гетерогенность, детальный анализ доказал достоверную эффективность приема пробиотических продуктов. Структурный анализ доказал эффективность мультипробиотиков	ОР — 0,44 (0,25—0,77)
McFarland и соавт., 2006 [16]	25 (ААД)	2810 (все группы)	Значительный терапевтический эффект был достигнут в подгруппе «Профилактика ААД». Наилучшие результаты получены при использовании мультипробиотических препаратов	ОР — 0,43 (0,31—0,58)
	6 (диарея, ассоциированная с <i>Clostridium difficile</i>)	354 (взрослые)		ОР — 0,59 (0,41—0,85)

Примечание. ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов.

Матеріали і методи*Состав мультипробиотика*

«Лациум™» был разработан с целью уменьшения риска развития ААД. Он состоит из девяти бактериальных штаммов в дозе 10^9 КОЕ: *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51 (также известные как *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium lactis*, с учетом того, что дифференциация этих двух штаммов достаточно сложна, мы рассматривали их как один штамм), *E. faecium* W54, *L. acidophilus* W37 и W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *L. salivarius* W24. В состав препарата «Лациум™» также входит 5 % минеральных веществ (калия хлорид, магния сульфат, марганца сульфат) и 15 % смеси рафтилозы (обогащенной инулином и олигофруктозой).

Этот мультипробиотик был исследован ранее в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [14], в котором были изучены влияние состава пробиотического продукта на кишечную микрофлору у здоровых волонтеров во время приема и после приема амоксициллина. Кроме того, было исследовано воздействие препарата на метаболическую активность кишечной микрофлоры, моторику кишечника и состояние иммунной системы.

Протокол лечения

В течение нескольких последних лет в отделении общей хирургии госпиталя Landesklinikum Thermenregion Neunkirchen в Австрии был зарегистрирован рост случаев ААД. Тяжесть диареи варьировала от легкого послабления стула до псевдомембранозного колита, индуцированного *Clostridium difficile*. В редких случаях острая ААД может привести к развитию токсического мегаколона. Перфорация кишечника не был редким осложнением, лечение которого обязательно предусматривает проведение хирургического вмешательства, что привело к увеличению среднего срока госпитализации и значительному возрастанию затрат. Также было отмечено увеличение смертности от ААД.

С марта 2007 г. всем пациентам, находившимся на лечении в хирургическом отделении и получавшим антибактериальные препараты, назначали «Лациум™». Исследование продолжалось до июня 2009 г. За время лечения (7500 дней) было использовано 15 тыс. пакетиков препарата. Данные об антибактериальной терапии и использовании препарата были собраны и обработаны на протяжении 6 месяцев (ноябрь 2008 г. — май 2009 г.). Диарею диагностировали при наличии патологического стула более 3 раз в сутки.

За период наблюдения 199 пациентов получили комбинированную терапию антибактериаль-

ными препаратами и препаратом «Лациум™», из них 104 женщины и 95 мужчин. Средний возраст — 68 лет (от 20 до 98 лет). Средняя длительность госпитализации составила 13,9 дня (от 2 до 56 дней), средняя длительность антибактериальной терапии (как энтеральной, так и парентеральной) — 9,05 дня (от 2 до 33 дней), средняя длительность приема препарата «Лациум™» — 10,08 дня (от 2 до 33 дней).

При помощи антибактериальных препаратов были пролечены следующие заболевания: энтерит, колит, дивертикулез, холецистит, перитонит, пневмония, панкреатит, флегмонозный аппендицит, бронхит, печеночный абсцесс, эризепеллоид, гангрена нижних конечностей у больных сахарным диабетом, хеликобактерный гастрит, инфекции мочеполовых путей, абсцессы, флегмона. Перечень назначенных антибиотиков для лечения различных заболеваний в качестве моно- или комбинированной терапии представлен в табл. 2.

Таблица 2. **Использованные антибактериальные препараты (в качестве монотерапии или комбинированной терапии)**

Антибиотик	Количество пациентов
Метронидазол	67
Цефуроксим	31
Фосфомицин	27
Цефтриаксон	25
Ампициллин/сульбактам	23
Амоксициллин	18
Кларитромицин	17
Амоксициллин/клавулановая кислота	10
Ванкомицин	10
Цефуроксим-аксетил	8
Пиперациллин/тазобактам	7
Рифаксимин	7
Меропенем	6
Пенициллин G	4
Линезолид	4
Клиндамицин	2
Гентамицин	1
Эритромицин	1
Норфлоксацин	1
Рефобацин	1
Сульфаматоксазол/триметоприм	1
Цефтазидим	1
Моксифлоксацин	1

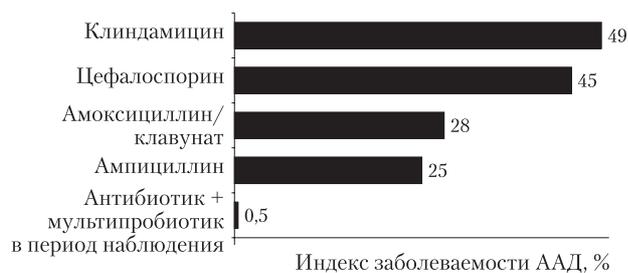


Рисунок. Эффект мультипробиотиков на индекс заболеваемости ААД, индуцированной моно- или комбинированной антибиотикотерапией, которую получали 199 пациентов. Данные, представленные в нижнем столбце, сравнимы с индексом заболеваемости при применении наиболее часто используемых антибиотиков [17]

Результаты исследования

На протяжении 6 мес наблюдения 201 пациенту была назначена антибактериальная терапия. Из них 199 больных получали 5 г «Лациум™» 2 раза в сутки. Два пациента были исключены из исследования, так как они пренебрегли приемом препарата. Позже у этих двух больных развилась ААД, и у одного из пациентов диагностировали псевдомембранозный колит.

Только у 1 (0,5 %) из 199 пациентов, принимавших «Лациум™», развилась диарея (рисунок) в день выписки из госпиталя. Это гораздо ниже литературных данных о распространенности ААД (5–49 %). В этом клиническом случае ААД наблюдали на 10-й день после назначения пенициллина для лечения эризепилоида. Пациент отказался от проведения дополнительного лечения и был выписан из госпиталя.

Применение препарата «Лациум™» :

- способствовало достоверному снижению частоты развития диареи и побочных эффектов, ассоциированных с использованием антибиотиков (48 % против 79 %, $p < 0,05$);
- способствовало стимуляции иммунной системы кишечника (доказательство — повышение уровня секреторного IgA в сыворотке крови);
- увеличивало содержание бактерий, которые входили в состав пробиотического продукта.

Случаев непереносимости препарата «Лациум™» за период наблюдения не было. Прием препарата не прерывался, развитие каких-либо побочных эффектов во время лечения пробиотическим препаратом не зарегистрировано. Некоторые пациенты критиковали вкус пробиотического продукта.

Прием препарата «Лациум™» значительно уменьшал стоимость медицинского обслуживания, так как не требовалось лечения ААД или псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

Выводы

В этом исследовании «Лациум™» продемонстрировал свою эффективность в качестве средства для профилактики развития ААД. Стоимость медицинского обслуживания может быть снижена при условии приема исследуемого пробиотического продукта во время проведения антибиотикотерапии и после ее окончания. Курс лечения с использованием препарата «Лациум™» может быть рекомендован для профилактики развития такого тяжелого осложнения антибиотикотерапии, как псевдомембранозный колит.

Адаптированный перевод Т.Л. Можинной

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Список литературы

1. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis.— 1992.— 15.— P. 573—581.
2. Barza M., Giuliano M., Jacobus N.V., Gorbach S.L. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on «colonization resistance» of intestinal microflora of humans // Antimicrob. Agents Chemother.— 1987.— 31.— P. 723—727.
3. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002.— 16.— P. 1461—1467.
4. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ.— 2002.— 324.— P. 1361.
5. Edlund C., Nord C.E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections // J. Antimicrob. Chemother.— 2000.— 46 (suppl. 1).— P. 41—48.
6. Hammer H.F. Schnellrepetitorium: Antibiotic associated diarrhoea (AAD) // J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.— 2003.— 1.— P. 30—33.
7. Hammer H.F., Aichbichler B. Probiotika und Präbiotika; Grundlagen, Einsatz und Wirkung beim gesunden und kranken Menschen // J. Ernährungsmed.— 2003.— 5.— P. 1624.
8. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // BMJ.— 2007.— 335.— P. 80.
9. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci.— 2002.— 47.— P. 2625—2634.
10. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis.— 1998.— 27.— P. 702—710.
11. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. Probiotics. Best practice & research // Clin. Gastroenterol.— 2004.— 18.— P. 299—313.
12. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // ISME J.— 2007.— 1.— P. 56—66.
13. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of random-

- ized placebo-controlled trials // *CMAJ*.— 2006.— 175.— P. 377—383.
14. Koning C.J., Jonkers D.M., Stobberingh E.E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— 103.— P. 178—189.
 15. Madden J.A., Plummer S.F., Tang J. et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study // *Int. Immunopharmacol.*— 2005.— 5.— P. 1091—1097.
 16. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease // *J. Gastroenterol.*— 2006.— 101.— P. 812—822.
 17. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea // *Dig. Dis.*— 1998.— 16.— P. 292—307.
 18. Mulder L. A multispecies probiotic food supplement (Ecologic 825) for IBD // *NUTRAfoods*.— 2008.— 7.— P. 89—91.
 19. Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. Special issue: Intestinal microbes in health and disease // *Gastroenterol.*— 2009.— 136.— P. 2015—2031.
 20. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a metaanalysis of masked, randomized, placebo-controlled trials // *Lancet. Infect. Dis.*— 2006.— 6.— P. 374—382.
 21. Steyer G.E. Multispezies-Probiotika der dritten Generation für zeitgemäße Therapien. Chirurgenkongress // *Universum. Innere. Medizin.*— 2009.— 5.— P. 117.
 22. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.*— 2006.— 149.— P. 367—372.
 23. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multi-species probiotics — a comparison of functionality and efficacy // *Int. J. Food Microbiol.*— 2004.— 96.— P. 219—233.
 24. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A. *Lactobacillus* therapy for acute diarrhea in children: a meta-analysis // *Pediatrics*.— 2002.— 109.— P. 678—684.
 25. Zoetendal E.G., Akkermans A.D., De Vos W.M. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria // *Appl. Environ. Microbiol.*— 1998.— 64.— P. 3854—3859.

Friedrich C. Lang

Використання мультипробіотиків з метою профілактики антибіотикоасоційованої діареї

Як свідчить наш власний досвід і дані літератури, захворюваність на антибіотикоасоційовану діарею (ААД) становить від 5 до 50 % залежно від використаного антибактеріального препарату. У дослідженні взяли участь 199 пацієнтів, яким після проведення хірургічного втручання призначили антибіотики і додатково до основної антибактеріальної терапії — мультипробіотик «Лаціум™» у дозі 1 саше 2 рази на добу. Застосування останнього сприяло зниженню захворюваності ААД до 0,5 % (1 пацієнт зі 199 обстежених). У 2 випадках пацієнти знехтували прийомом пробіотика, незважаючи на наявність підтвердженої ААД (в одному випадку навіть при виділенні *Clostridium difficile*). Висновки: мультипробіотики, такі як «Лаціум™», можна з успіхом використовувати для первинної профілактики ААД, що сприятиме зниженню вартості медичного обслуговування.

Friedrich C. Lang

Use of a multi-species probiotic for the prevention of antibiotic associated diarrhea

Previous experience in our hospital and in the literature indicate an incidence of diarrhea between 5 % and 50 % after antibiotic treatment (depending on the antibiotic used). In the present study, a total of 199 patients receiving antibiotic treatment after surgical intervention received additionally to their antibiotic treatment daily two sachets of the multispecies probiotic MSP. The application of MSP reduced the incidence of diarrhea to 0.5 % (1 patient out of the 199 probands). The probiotic administration was forgotten in two subjects, both generated AAD (with evidence of *Clostridium difficile* in one subject). In conclusion, the use of the multispecies probiotic for primary prevention of AAD was found to be successful. Prevention of AAD in this manner promises to result in a reduction of overall costs for health care.

Контактна інформація

Friedrich C. Lang, Department of Surgery Country clinic Thermenregion Neunkirchen, Austria
Peischinger Street 19
A-2620 Neunkirchen, Austria
e-mail friedrich.lang@neunkirchen.lknoe.at

Стаття предоставлена ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»