Антибиотик-ассоциированная диарея: решенные и нерешенные вопросы

С.В.Бельмер
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

Антибиотики

- Широкое применение во всех сферах (75% - в ветеринарии)
- В 2010 г. в США было назначено 258 млн. курсов антибиотиков перорально (833 назначений на 1000 человек; Hicks & Taylor, 2013). Причем 50% назначений – необоснованные!

Широкое назначение антибиотиков

- В РФ – 59,6% назначений антибиотиков детям с неосложненной ОРВИ[1]

- В США[2]
  - В 25-50% случаев необоснованное назначение
  - В среднем ребенок проходит 3 курса антибиотикотерапии в первые 2 года жизни и 11 к 10 годам

1. *Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия 2016, N 2.-С.20-27*
2. *Hicks LA, Taylor TH, Jr., Hunkler RJ. More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. N Engl J Med 2013;369:1175-6.*

Последствия антибиотикотерапии

- Снижение эффективности
  - Формирование резистентности
- Уменьшение числа доступных антибиотиков
- Побочные эффекты
  - Антибиотик-ассоциированный дисбиоз

Последствия антибиотикотерапии

Антибиотики

Антибиотикоассоциированный дисбактериоз кишечника

- **Повышенная восприимчивость к инфекциям ЖКТ**
- **Снижение иммунной защиты**
- **Повышение риска пищевой аллергии, атопического дерматита**
- **Повышение риска функциональных нарушений ЖКТ**

Захарова, Н. В. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенез, лечение // Врач. - Том 1. - 2013. - С.35-40.
Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015, 117(5): 13-50.
Горелов А.В., Усенко Д.В. Современные подходы к профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у детей // Cons. Med. Прил. по педиатрии. — 2005. — № 2.

Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника

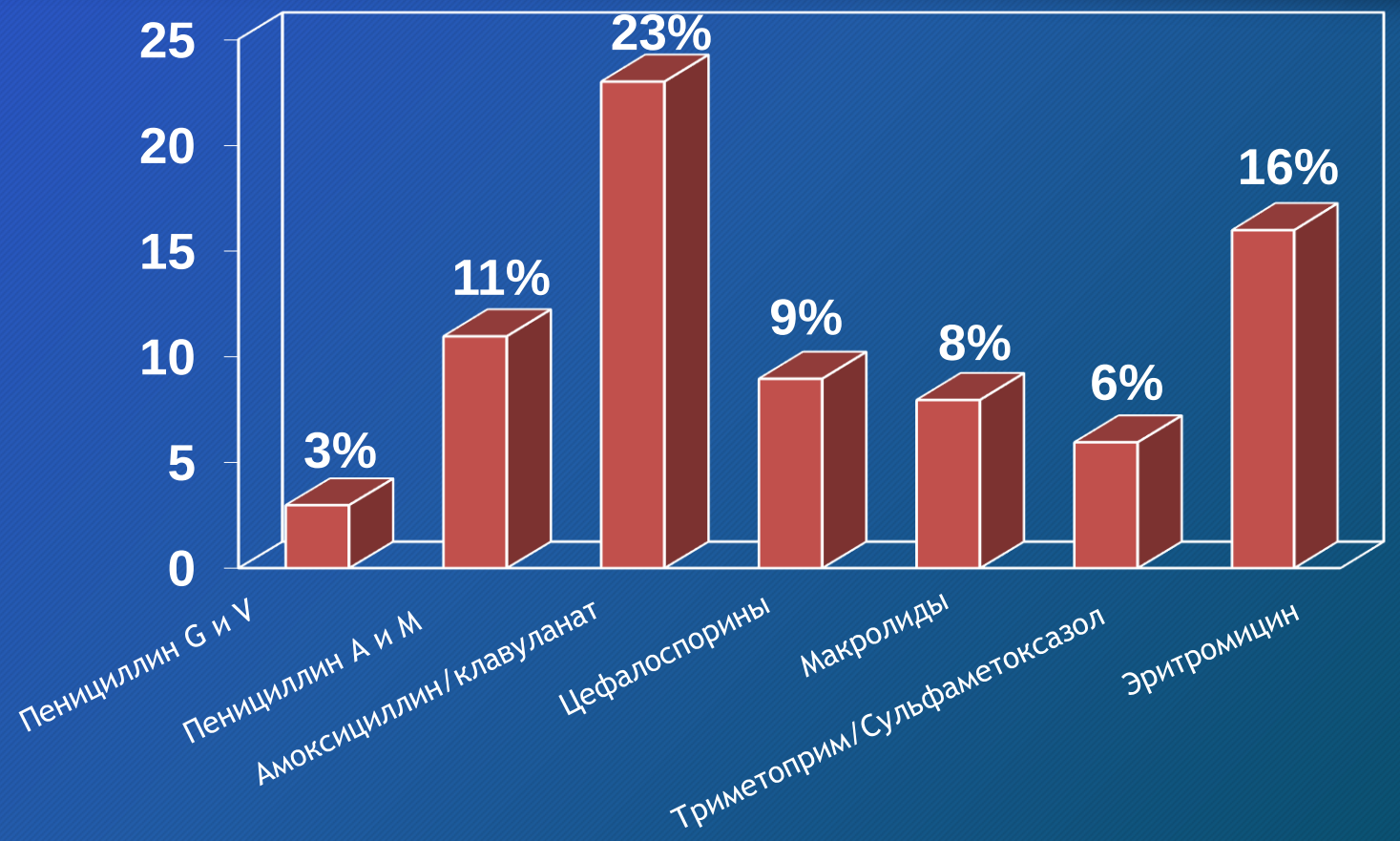
- Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, развившимся вследствие применения антибиотиков
- На фоне приема или в течение 8 недель после окончания терапии
- В зарубежной литературе - антибиотик-ассоциированная диарея (antibiotic associated diarrhea)
- Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника
- Частота - от 5 до 39%
- Антибиотик-ассоциированный колит

Факторы риска развития ААД

Со стороны пациента	Со стороны антибиотикотерапии
▪ **Возраст до 6 лет и старше 65 лет** ▪ **Сопутствующее факторы:** • ААД в анамнезе • Хронические заболевания ЖКТ • Тяжелое сопутствующее заболевание • Госпитализация • Пребывание в отделении интенсивной терапии • Назогастральный зонд • Недавно перенесенное хирургическое вмешательство • Иммунодефицитные состояния	▪ **Тип антибиотика** ▪ **Повторные курсы антибиотиков** ▪ **Прием несколько антибиотиков** ▪ **Длительность приема** ▪ **Не соблюдение режима приема антибиотиков**

1. *Ардатская М.Д., Бельмер С.В. и соавт. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117 (5):13-50*
2. *Bergogne-Berezin, E. Int Journal Antimicrobial agents 2000; 16(4): 521-526.*

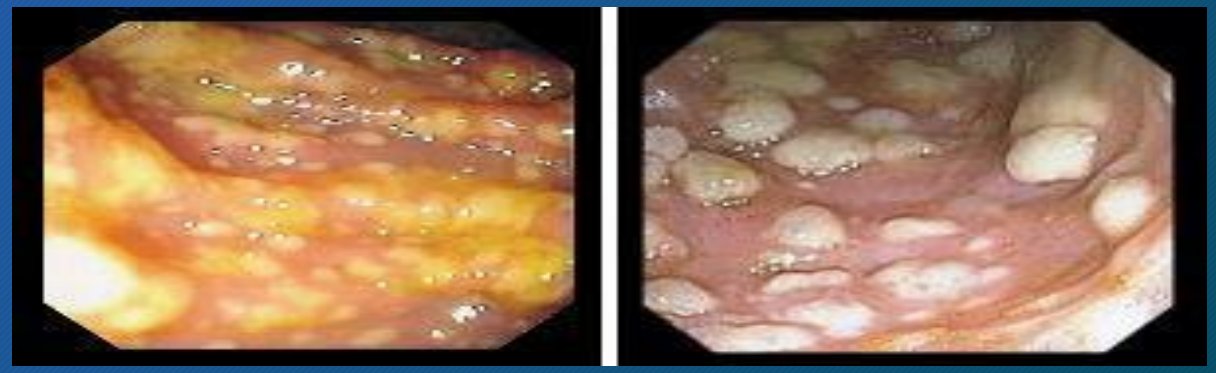
Частота эпизодов ААД в зависимости от типа антибиотика



Turck D. et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003; vol. 37, № 1: 22-26.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея – одно из тяжелых проявлений ААД

- Это тяжелая форма ААД, вызванная бактериями *Clostridium difficile*
- *Clostridium difficile* вырабатывают токсины, вызывая диарею от легкой формы до тяжелого воспаления кишечника (псевдомембранозного колита)
- В 10-20% случаев ААД приводит к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи



Mary Hickson Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection Therap Adv Gastroenterol. 2011 May; 4(3): 185–197.

Эпидемиология ААД

Число случаев ААД

- Дети - 27/100, взрослые - 15/100

Число случаев инфекции *C.difficile*

- Дети - 31/10000, взрослые - 10/10000
- Редко в возрасте 0-6 мес. – защитные свойства женского молока

L.V.McFarland et al., 2016

ААД в первые месяцы жизни

- 67% новорожденных инфицирована *C.difficile*
- Защитные факторы грудного молока (антитела к токсинам A/B)
- Отсутствие рецепторов к токсинам в толстой кишке
- Группы риска: искусственное вскармливание, кесарево сечение

Эпидемиология ААД

Пик частоты:

- Дети – 4-5 лет, снижается к 6-18 годам
- Взрослые – старше 65 лет

Инфекционные факторы

- Дети: вирусы - 25%, *C.diffiile* - 22%-30%
- Взрослые: *C.difficile* (13%-28%), *C.perfringens* (3%-21%), *Staphylococcus aureus* (1%-28%), реже - *Klebsiella oxytoca*

Факторы риска и клиническая картина

- Дети: возраст 1-2 года, тип антибиотика
- Взрослые: старше 80 лет, женский пол, применение антацидов и антисекреторных препаратов

Манифестация

- Дети – через 2-6 ней, взрослые – 3-18 дней
- **Диарея:** у детей менее длительная и менее выраженная

Смертность при инфекции *C.difficile*

- Дети – 1-5%, взрослые – 10-38%

Эффективность лечения

Применение пробиотиков

- *E.J.Videlock & F.Cremonini, 2012:* RR=0,53 (95% CI: 0,44-0,63), NNT=8 (95% CI: 7–11)
- *F.Cremonini et al., 2002:* RR= 0,37 (0,26-0,53)
- *A.L.D'Souza et al., 2002 :* RR=0,40 (0,27-0,57)
- *L.V.McFarland, 2006:* RR=0,43 (0,31–0,58)

Эрадикация H.pylori RR=0,37 (95% CI: 0,20–0,69), NNT=5 (95% CI 4–10) (E.J.Videlock & F.Cremonini, 2012)

Профилактика ААД
Мета-анализ

82 РКИ включено 11811 пациентов

Штаммы: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Bacillus*

Выводы:

- Достоверное снижение риска ААД
- Недостаточно данных для оценки преимуществ какого-либо пробиотика

Hempel S. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012, 9;307(18):1959-69.

Пробиотики в профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи
(Кохрейновский обзор 2013)

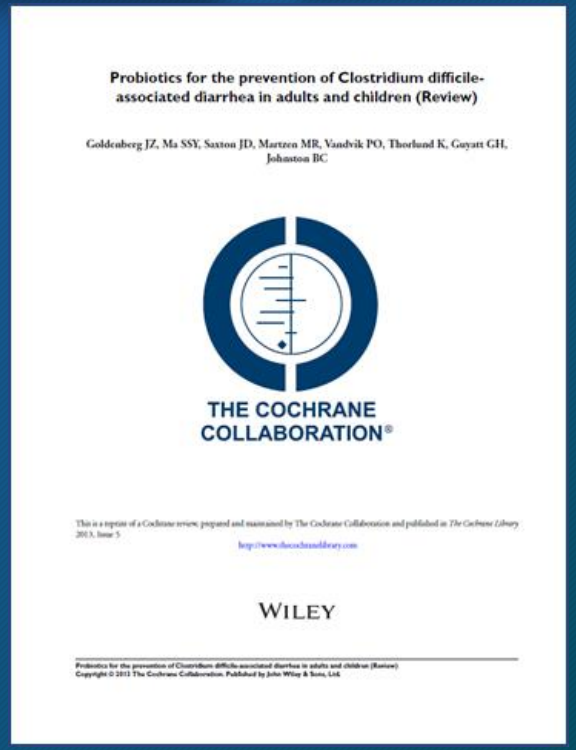
Анализ 31 РКИ, включающих 4492 пациента показал:

Назначение пробиотика совместно с антибиотиком на 64% СНИЖАЕТ риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи

Пробиотики снижают риск развития побочных явлений антибиотикотерапии: абдоминальных болей, тошноты, вздутия живота, повышение температуры, изменение вкуса

Выводы:

Назначение пробиотика совместно с антибиотиком для профилактики C. difficile-ассоциированной диареи является эффективным и безопасным


Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children (Review)

Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, Guyatt GH, Johnston BC

THE COCHRANE COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 5

http://www.thecochranelibrary.com

WILEY

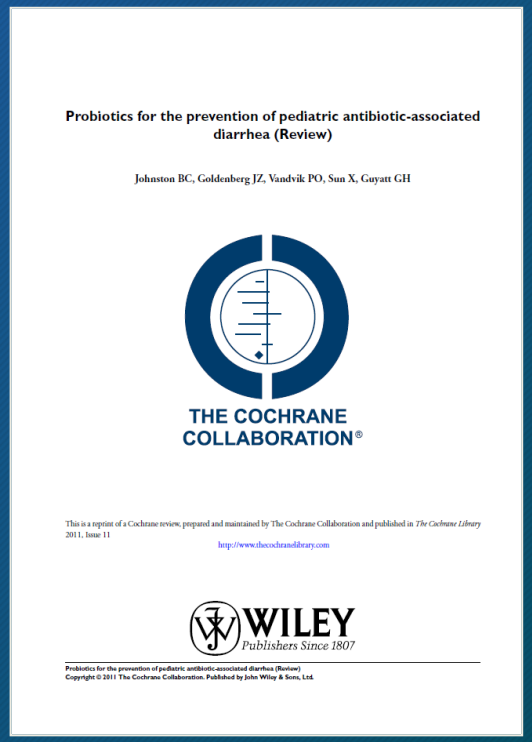
Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 5

Пробиотики в профилактике ААД в педиатрии
(Кохрейновский обзор 2011)

Анализ 16 РКИ у детей (3432 ребенка) показал:

- **Наличие профилактического эффекта пробиотиков в профилактике ААД, который носит дозозависимый характер**
- **ААД развивалась в 9% в группе пробиотиков по сравнению с 18% в контрольной группе**



Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review)

Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH

THE COCHRANE COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 11

http://www.thecochranelibrary.com

WILEY Publishers Since 1807

Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review)
Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Bradley C Johnston[1,*], Joshua Z Goldenberg[2], Per O Vandvik[3], Xin Sun[1], Gordon H Guyatt[1] Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea, Cochrane library 2011

Иммуномодулирующее действие пробиотиков

Приобретенный иммунитет

- В лимфоциты: увеличение продукции Ig
- Т лимфоциты:
  - дифференцировка Т-клеток, модулирование профиля
  - активация моноцитов/макрофагов

Врожденный иммунитет

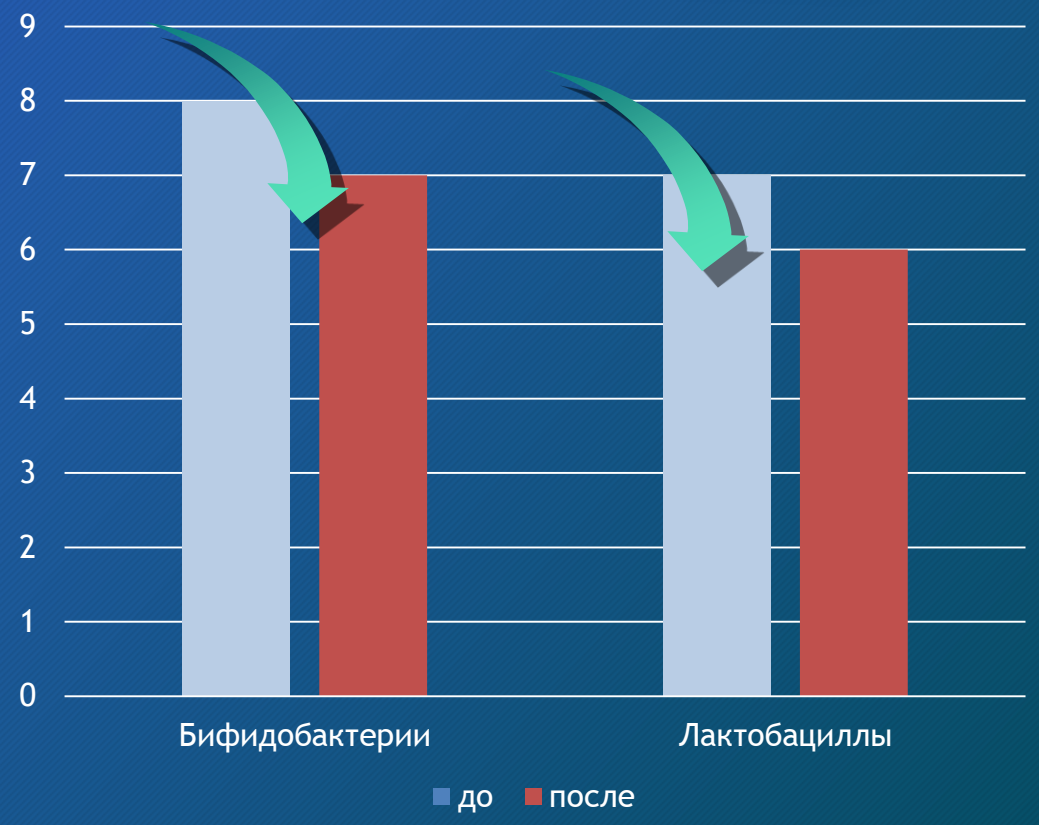
- Активация макрофагов, моноцитов
- Стимуляция дендритных клеток

Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea. Lancet Infect Dis. 2009 Apr;9(4):237-44.

Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз как следствие эрадикационной терапии

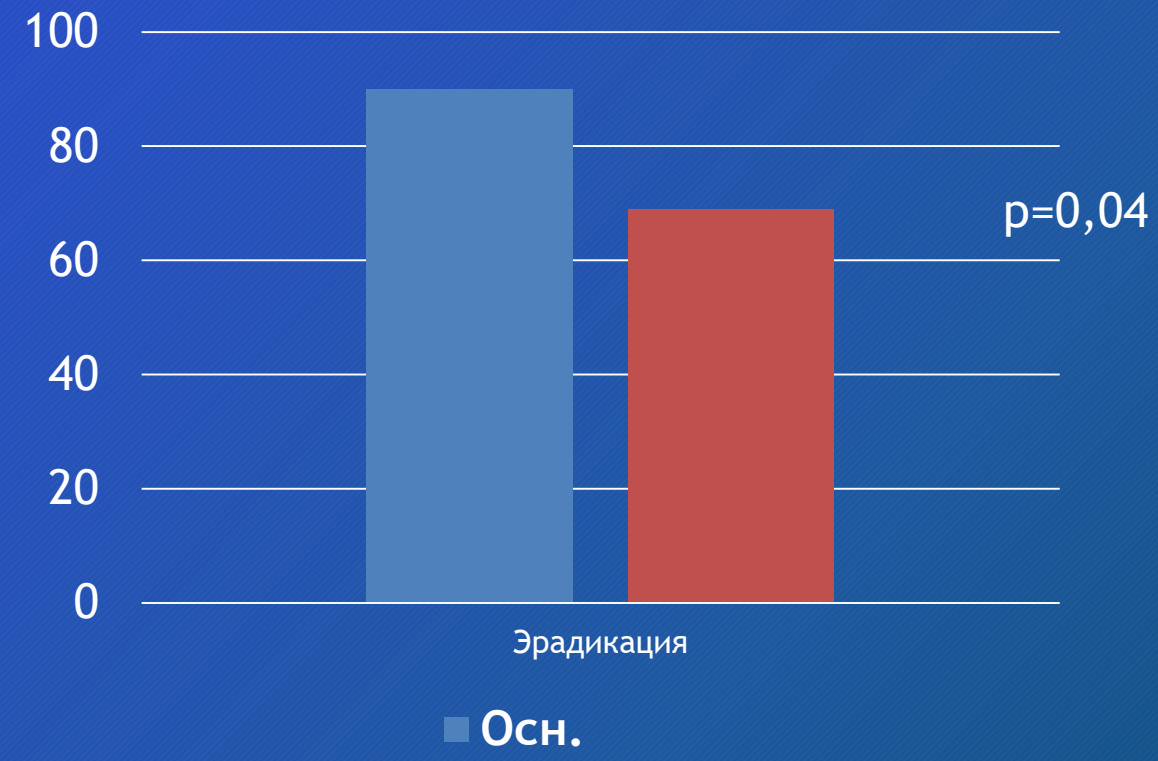
- Кашицеобразный стул – 21%
- Нарушение микробиоценоза – 100%
- Снижение бифидобактерий
- Снижение лактобацилл
- Снижение продукции КЦЖК

- *А.И.Хавкин, С.В.Бельмер, 2008*

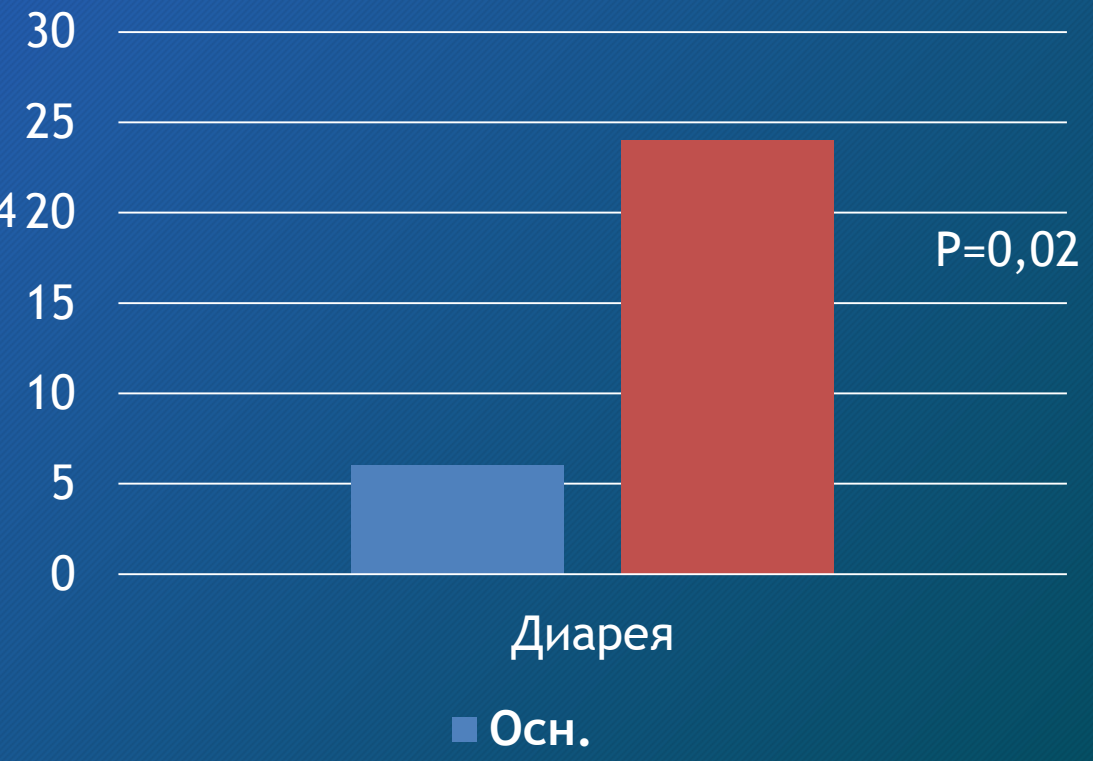


Эффективность применения пробиотиков в эрадикации H.pylori

Эрадикация H.pylori:
Омепразол+Амоксициллин+Фуразолидон



Осн. группа: + пробиотик
Контр. группа: без пробиотика



Ahmad K,et al., 2013

Эрадикация H.pylori: Мета-анализ

45 исследований (РКС) - 6997 пациентов (дети и взрослые)

per-protocol

с пробиотиками – без пробиотиков

86,23% и 76,60% - RR = 1,11; 95%CI: 1,08-1,15; P < 0.001

intention-to-treat

82,31% и 72,08% - RR = 1,13; 95%CI: 1,10-1,16; P < 0,001

Zhang MM et al., 2015

Эрадикация H.pylori: Мета-анализ

Побочные эффекты

21,44% and 36,27% - RR = 0,59; 95%CI: 0,48-0.71; P < 0,001

Комплаенс

RR = 0,98; 95%CI: 0,68-1,39; P = 0,889; NS

Zhang MM et al., 2015

Пробиотики и H.pylori

L.V.McFarland et al., мета-анализ

- Два пробиотика с доказанной эффективностью/безопасностью:
  - **Lactobacillus acidophilus / Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12**
  - 8-штаммовая смесь (L.acidophilus, L.casei rhamnosus, L.plantarum, L.reuteri, L.salivarius, L. sporogenes, B.infantis, B.longum)

Lactobacillus acidophilus (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12)

- **Представители нормальной микрофлоры кишечника**
- **Устойчивость к соляной кислоте и желчи[1]**
- **Высокая способность к адгезии к слизистой кишечника (даже во время диареи)[2]**
- **Высокая антимикробная активность в отношении многих патогенов[3-6]**

1. *De Vrese, Moller. Chr. Hansen Monograph, June 2003.*
2. *Juntunen M et al. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 293-6*
3. *Jacobsen CN et al. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 4949-56*
4. *Wang KY et al. Am J Clin Nutr 2004; 80: 737-41*
5. *Martins, F.S. et al. Arch. Microbiol. 2009, 191, 623-630*
6. *Collado M.C. et al. Lett. Appl. Microbiol. 2007, 45, 454-460.*

Bifidobacterium animalis subsp. lactis (BB-12)

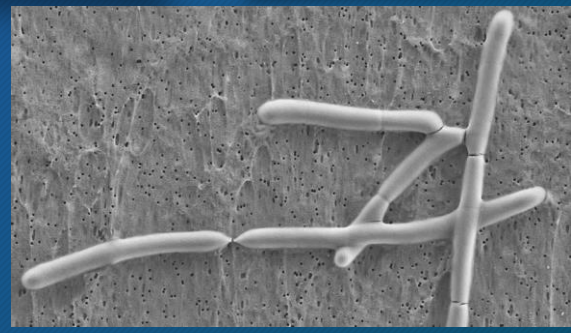
- Самый изученный штамм среди бифидобактерий[1]
  - более 370 публикаций
  - более 180 клинических исследований
- с 1984 года – компонент продуктов питания или пищевых добавок
- с 1991 года входит в состав детских молочных смесей
- статус QPS* в Европе с 2008 г.[2]
- статус GRAS** в США с 2002 г. [3]

**QPS* (Qualified Presumption of Safety) – квалифицированная презумпция безопасности Европейского агентства по безопасности продуктов питания, 2008

**GRAS (Generally Regarded As Safe) – общепризнан как безопасный Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

1. *Jungersen M, Wind A. et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12(®). Microorg. 2014;(2):92-110*
2. *EFSA Journal 2016; 14(7):4522*
3. *GRAS Notice No. GRN 000049, 2002*

Lactobacillus acidophilus (LA-5)



- Один из наиболее изученных штаммов лактобацилл в мире
- Используется с 1979 года
- Более 150 научных публикаций и более 60 клинических исследований*
- Имеет статусы GRAS** и статус QPS***

**http://www.chr-hansen.com/en/probiotic-supplements-and-infant-formula/cards/product-cards/lactobacillus-acidophilus-la-5* (по состоянию на июль 2015)
*GRAS (Generally Regarded As Safe) – общепризнан как безопасный Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).
**QPS* (Qualified Presumption of Safety) – квалифицированная презумпция безопасности Европейского агентства по безопасности продуктов питания

Линекс® Форте
2 миллиарда бактерий LA-5 и BB-12

Лекарственный препарат

Высокое содержание бактерий в 1 капсуле

Не содержит лактозы[2]

Хорошо изученная комбинация штаммов[1]

1. *Ушкалова Е.А. и соавт. Линекс Форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний. Терапевтический архив 2015, №12, с.1381-44*
2. *Инструкция по медицинскому применению Линекс® Форте*

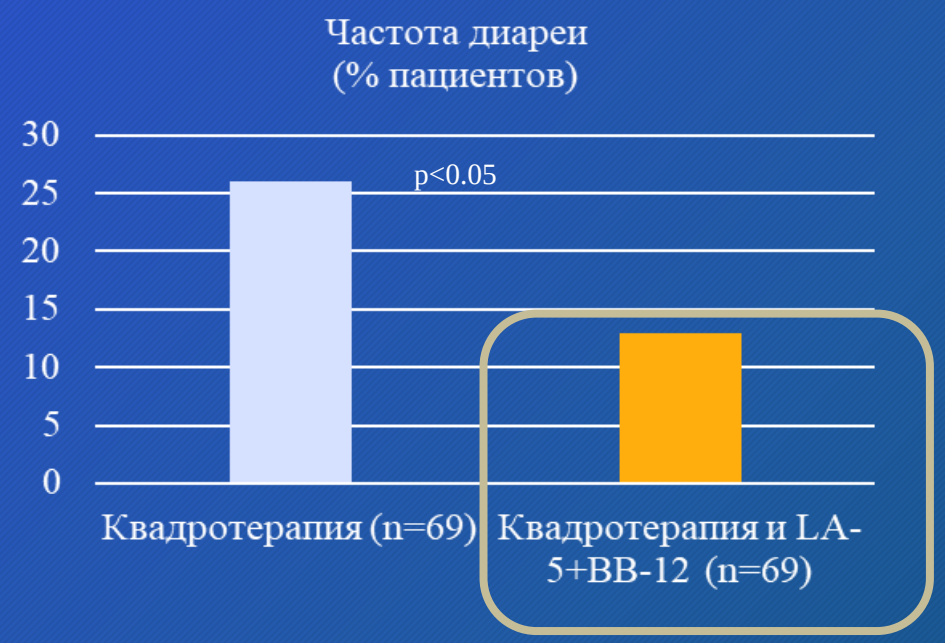
Бактерии LA-5 и BB-12 в составе Линекс® Форте потенциируют действие друг друга

Адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий[1], что повышает колонизационный потенциал и клинические эффекты пробиотика

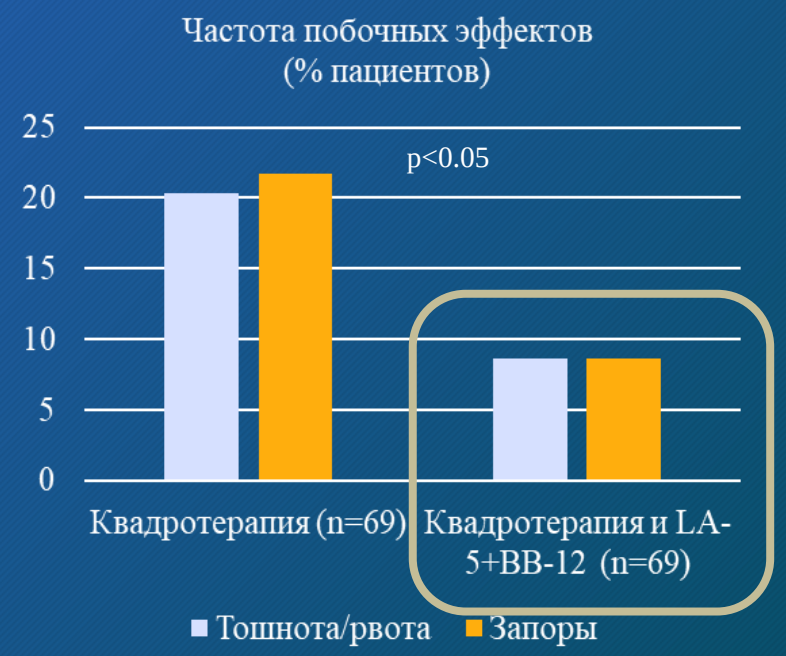
1. *Андреева И.В., Стецюк О. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016, том 18, №2, с 116-124*

Прием LA-5 и BB-12 с первого дня антибиотикотерапии снижает риск развития ААД в 2 раза

Снижение риска диареи в 2 раза при приеме LA-5 и BB-12

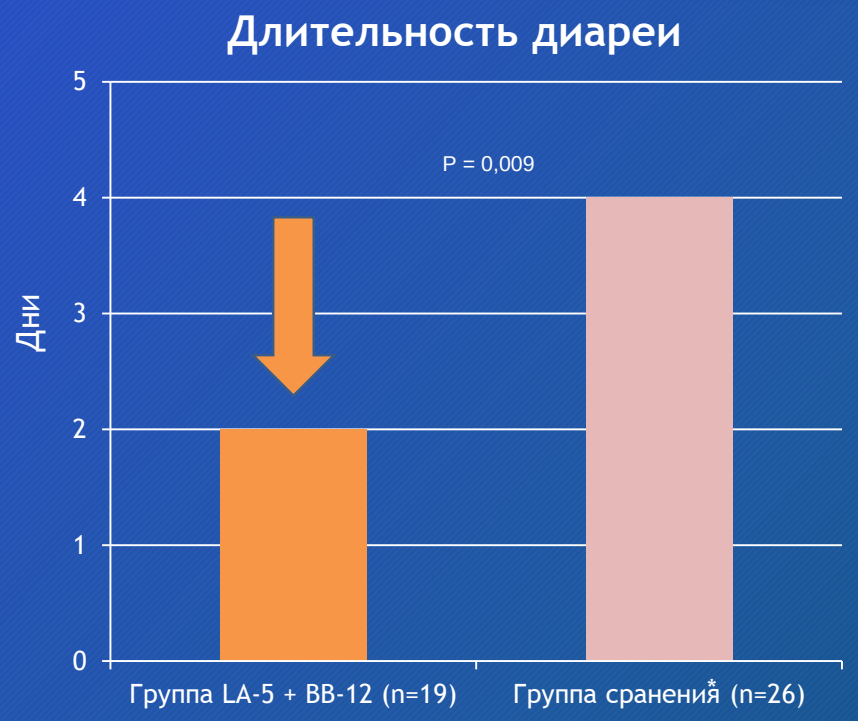


Снижение частоты тошноты/рвоты, запоров более чем в 2 раза при приеме LA-5 и BB-12



Sheu B.-Sh., Cheng H.-Ch. et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy. Am J Clin Nutr 2006;83:864 –9

Клиническая эффективность BB-12 и LA-5 при ААД



Адаптировано из Chatterjee et al. 2013
Группа LA-5+BB-12: n=176
**Группа плацебо: n=167*

Прием LA-5 и BB-12 приводит к сокращению длительности ААД в 2 раза

Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. JAPI 2013(61): 708-712

Антибиотик-ассоциированная диарея

Актуальная проблема, требующая внимания

Спасибо за внимание!

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел. +7(495) 660-75-09
www.sandoz.ru

RU1811916685

SANDOZ A Novartis Division