

Антибиотик-ассоциированная диарея



Проф. Плотникова Е.Ю.

Антибиотик-ассоциированная диарея

Определение

- ВОЗ определяет ААД как **3** или более эпизодов жидкого стула в течение **2** или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии и вплоть до **4**-недельного срока после отмены антибиотиков

Развитие ААД при парентерально вводимых АБ
было сопоставимо с оральными формами АБ
препаратов

Актуальность ААД

- Частота возникновения в популяции 5% - 39% случаев и зависит от возраста и вида антибиотиков

Mary Hickson Therap Adv Gastroenterol. 2011 May; 4(3): 185–197.

- В 20-25% случаев заболевание развивается в стационарах

Лобзин Ю.В. и др. Клиническая микробиология, 2002

- В последнее время является одной из причин развития диареи в амбулаторных условиях

Miftode E. et al, J. Med. Chem. 2012; 55(5):2376-87

- Наблюдается увеличение смертности за последние 10 лет

Lamarche MJ et al. J. Med. Chem. 2012 ; 55(5)

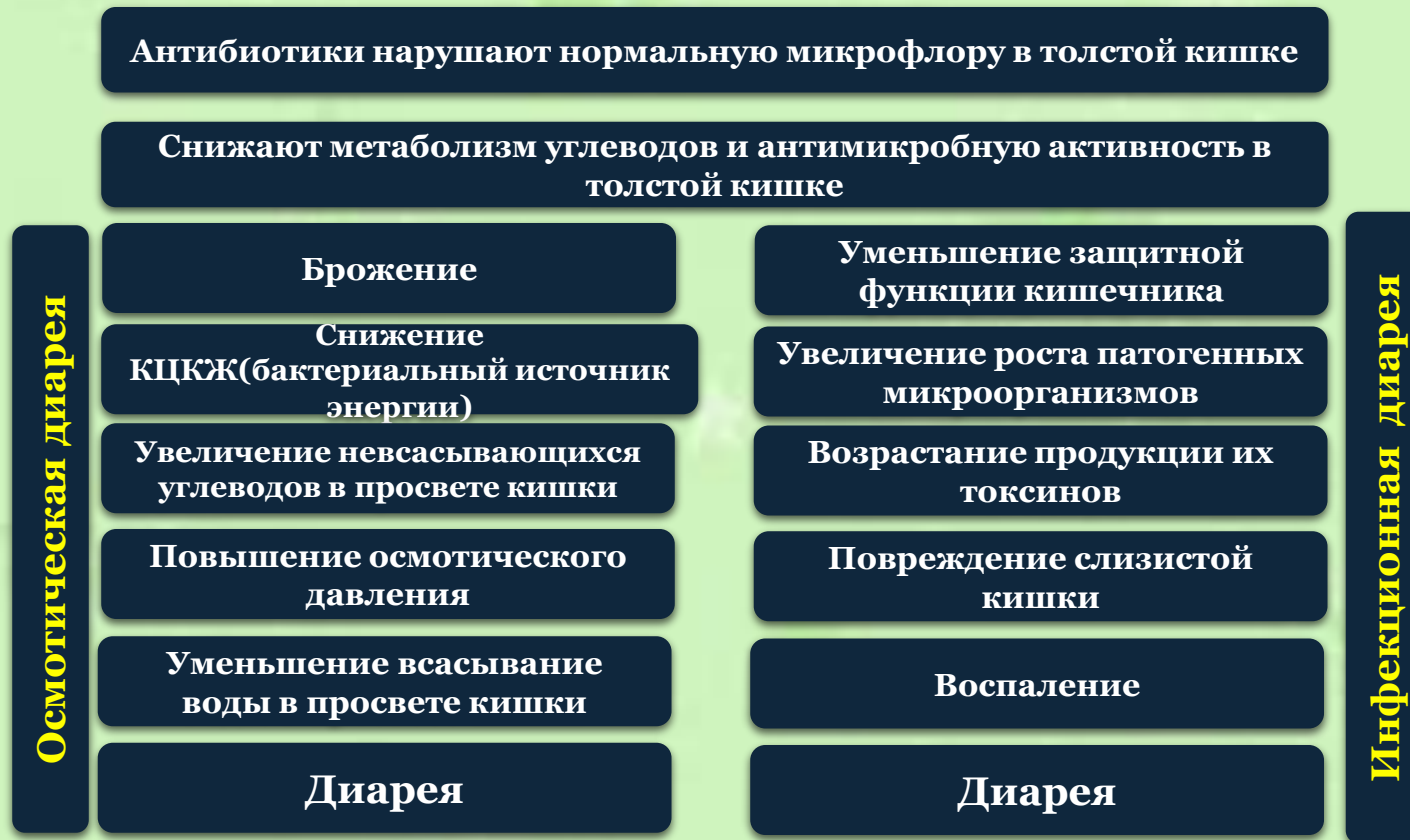
- Появление новых штаммов *C. Difficile*, резистентных к терапии

Miftode E. et al, J. Med. Chem. 2012; 55(5):2376-87

Механизмы развития ААД

- **Аллергические, токсические, и другие фармакологические побочные эффекты антибиотиков.**
- **Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике.**
- **Избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты.**

Механизмы развития ААД



Факторы риска возникновения ААД

- группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью, - цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия;
- возраст больных (до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *Clostridium difficile* увеличивается);
- длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *Clostridium difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);
- проводимые медицинские манипуляции (инвазивные процедуры);
- энтеральное питание;
- прием лекарств, снижающих кислотность желудка;
- желудочно-кишечная хирургия (операции желудка или кишечника);
- желудочно-кишечные заболевания, такие как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит;
- беременность;
- химиотерапия;
- трансплантация костного мозга.

Микроорганизмы, вызывающие ААД

- **Clostridium difficile,**
- **Clostridium perfringens,**
- **Staphylococcus aureus,**
- **Klebsiella oxytoca,**
- **Salmonela spp.,**
- **Candida spp.**



Клинические формы антибиотик- ассоциированной диареи

- Псевдомембранозный колит
- Сегментарный геморрагический колит
- Субклиническая форма «mild illness» – умеренное недомогание – комплекс симптомов легкой диареи

Возможность прогрессирования заболевания вплоть до шока даже при относительно доброкачественном течении на протяжении предшествующих нескольких недель требует внимательного отношения к изменению показателей периферической крови.

1. Сурков А.Н., *Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей, Вопросы современной педиатрии, 2011*
2. Gustafsson A., Berstad A., Lund-Tonnesen S., Midtvedt T., Norin E. *The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. / Scand J Gastroenterol. – 1999. – 34: 580-6.*

***Clostridium difficile* ассоциированная диарея – одно из тяжелых проявлений ААД**

- Это тяжелая форма ААД, вызванная бактериями *C.difficile*
- *C.difficile* вырабатывают токсины (А и В), вызывая диарею от легкой формы до тяжелого воспаления кишечника (псевдомембранозного колита)
- В 1/3 случаев псевдомембранозный колит приводит к летальному исходу
- В 10-20% случаев ААД приводит к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи



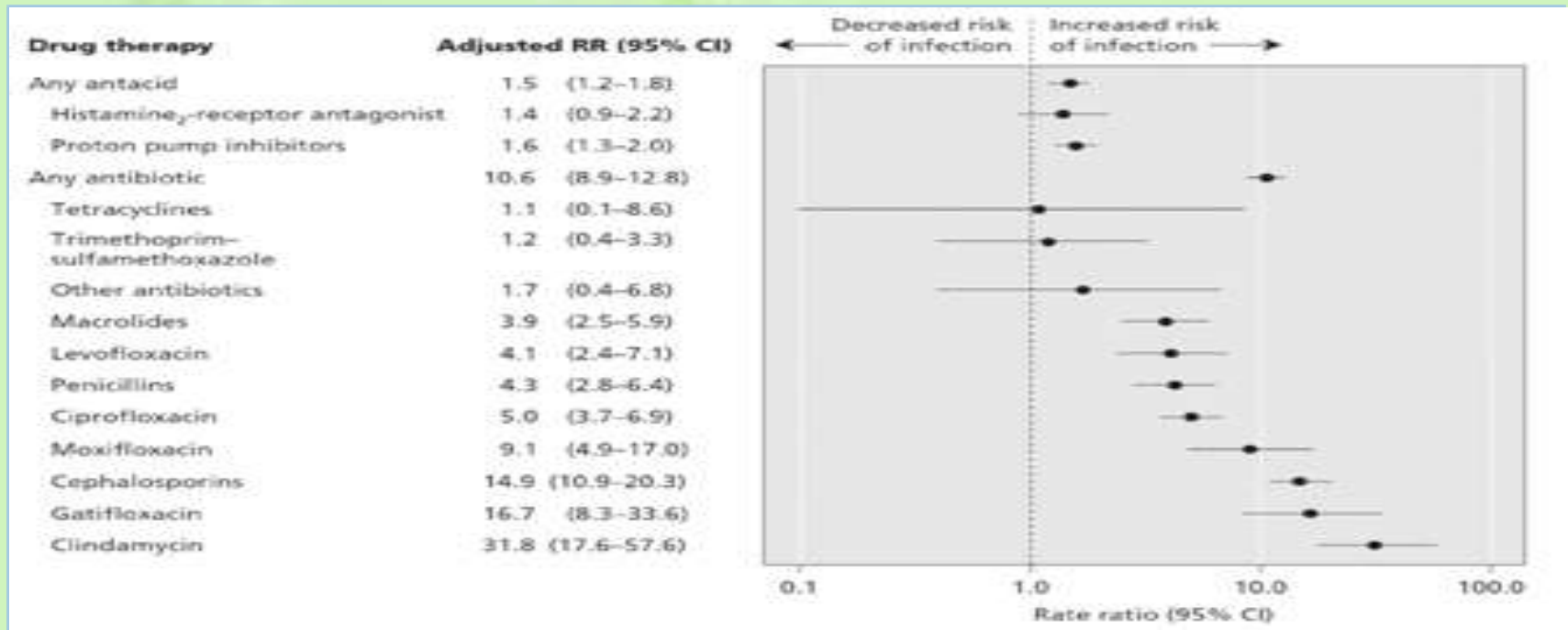
Mary Hickson Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection Therap Adv Gastroenterol. 2011 May; 4(3): 185–197.

Clostridium difficile

- *C difficile* колонизирует у здоровых взрослых людей в 3%.
- Однако, у госпитализированных пациентов эта цифра возрастает до 15-35%.
- Нормальная флора желудочно-кишечного тракта ингибирует рост *C difficile* и выработку токсинов.
- Это свойство нормальной микробиоты снижается у пациентов, получавших антибиотики.

1. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549–57.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334–39.
3. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981; 81: 5–9.
4. Borriello SP, Barclay FE. An in-vitro model of colonisation resistance to *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol* 1986; 21: 299–309.
5. Borriello SP. The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonisation of the gut. *Ann Med* 1990; 22: 61–67.

Риск развития *C. difficile* ассоциированной диареи зависимости от класса АБ препарата



Клиндамицин и Цефалоспорины III поколения – антибиотики с высокой степенью риска развития *C. difficile* ассоциированной диареи в течение 45 суток после их назначения

Антибиотики, применяемые для лечения *C. difficile* ААД

FDA разрешил использование



➤ Ванкомицин

➤ Фидаксомицин

➤ Метронидазол - альтернатива терапии при *C. difficile* ассоциированной диарее легкой и средней степени тяжести

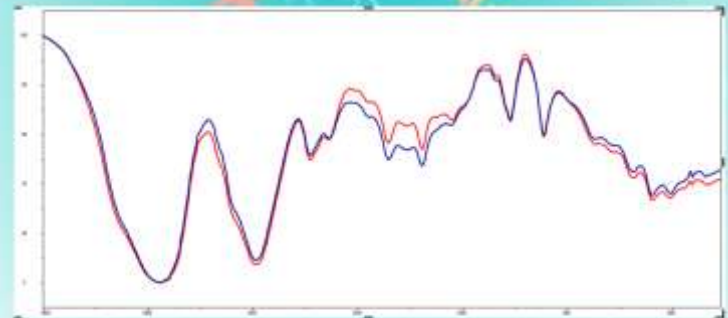
В большинстве исследований не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности между ванкомицином и другими антибиотиками, включая метронидазол, фузидиевую кислоту, нитазоксанидин и рифаксимин

1. John M. *Clostridium difficile* Infections: Diagnosis, Treatment, and Prevention Issued: December 19, 2011.
2. Nelson R.L., Kelsey P., Leeman H., Meardon N., Patel H., Paul K., Rees R., Taylor B., Wood E., Malakun R. / *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Sep. 7; 9:CD004610.

Новобисмол – кишечный антисептик

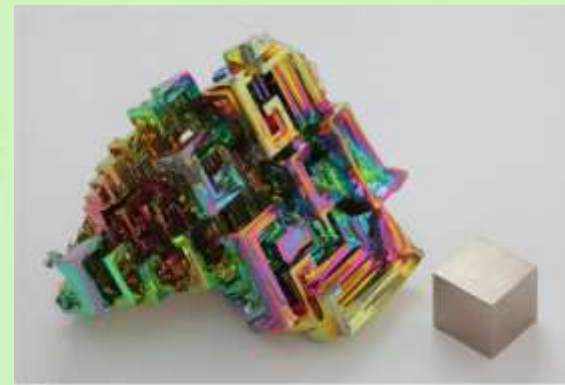
- Висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении острой и хронической диареи, как антибактериальный и антитоксический агент (Thazhath S., Haque M., Florin T., 1998).
- В дополнение к своим антибактериальным свойствам, висмут также обладает противовоспалительными эффектами при прохождении по кишечнику (Ericsson C.D., Tannenbaum C., Charles T.T., 1990).

ИК- спектр образцов висмута трикалия дицитрат



красная линия – Де-Нол
синяя линия – Новобисмол

Сухих А.С., Плотникова Е.Ю. и соавт., 2014



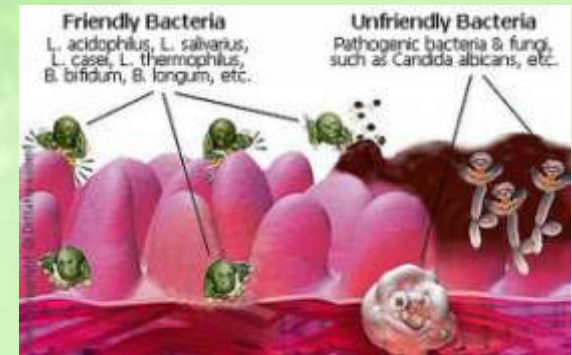
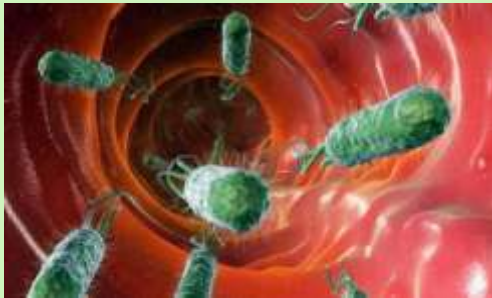
Недостатки АБ терапии при *C. difficile* ассоциированной диарее

- Чрезмерное использование антибиотиков
- Увеличение резистентных штаммов патогенов
- Высокая стоимость терапии
- У 8-36% пациентов с первичной *C. difficile* ассоциированной инфекцией АБ неэффективны
- У 20-25% пациентов происходят рецидив или рецидивы на фоне терапии
- Нет других антибиотиков, которые убивают *C. difficile*

По этим причинам, большой интерес представляет стратегия профилактики *C. difficile* ассоциированной диарее

Два важных фактора для профилактики ААД

- Подавление колонизации патогенных микроорганизмов
- Стимуляция иммунных факторов



Учитывая неблагоприятное воздействие *C. difficile* и других возбудителей на функцию нормальной флоры желудочно-кишечного тракта, наблюдается значительный интерес к использованию пробиотиков для предотвращения ААД

Причины для нового интереса к пробиотикам

- Признание того, что антибактериальная терапия не была успешной в той мере, в какой можно было ожидать
- Ожидание того, что будут решены некоторые медицинские проблемы, однако АБ создали несколько новых
- Повышение осведомленности о том, что лечение антибиотиками нарушает нормальную флору и таким образом предрасполагает к возникновению других инфекций.
- Все больше опасений в распространении устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов, в результате нерационального назначения АБ
- Опасения, что ученые не смогут разработать эффективные антибиотики с достаточно быстро
- Широкий интерес к экологическим методам терапии и профилактики

Пробиотики

Пробиотики это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах, приносят пользу для здоровья организму хозяина (WHO/ВОЗ, 2001)

Препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами (Международный конгресс гастроэнтерологов, Монреаль, 2005)



Пробиотики и ААД

Токсины повышают секрецию воды

Бактерии разрушают плотный контакт, внедряются в слизистую оболочку

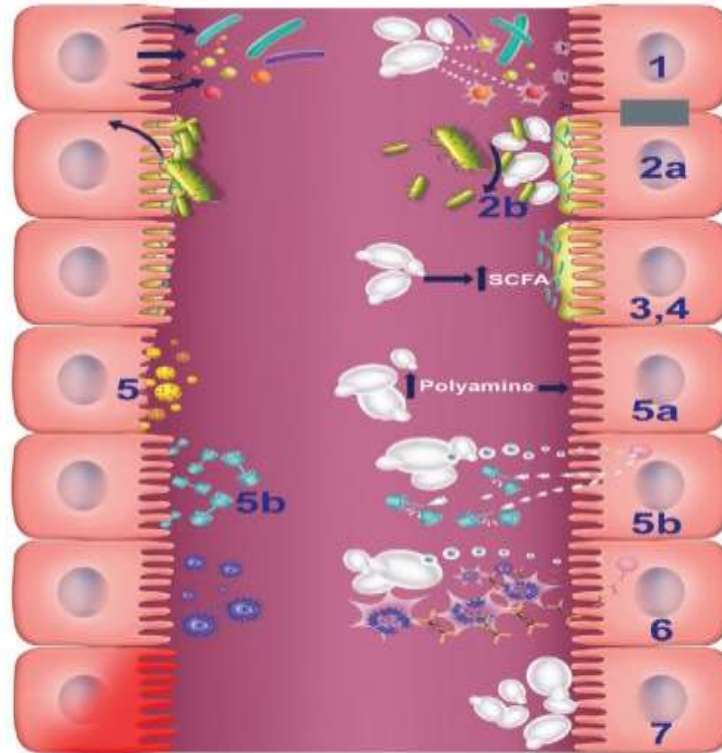
Кишечная флора, истощенная антибиотиками

Вирусная инфекция нарушает рост энтероцитов

Снижение концентрации дисахаридаз вызывает осмотическую диарею

Снижение уровня IgA

Воспаление



Действие в просвете

1. Антитоксический эффект против
 - a. Токсинов А и В *C difficile* (белок 54 кДа)
 - b. Холерного токсина (белок 120 кДа)
 - c. LPS *E coli* (протеинфосфатаза 63 кДа)
2. Противомикробное действие
 - a. Сохранение структуры плотных контактов
 - b. Адгезия бактерий к 5b, 5b снижает инвазию
3. Модуляция кишечной флоры
4. Метаболическая активность: 5b повышает содержание короткоцепочечных жирных кислот, способствует нормализации функции толстой кишки

Трофическое действие

5. Ферментативная активность
 - 5a. Полиамины способствуют созреванию энтероцитов
 - 5b. Повышенные уровни дисахаридаз – полезно при вирусной диарее
6. Повышенные уровни sIgA усиливают иммунную защиту в пищеварительном тракте

Действие на слизистую оболочку

7. Действует на клеточные сигнальные пути и снижает синтез воспалительных цитокинов



1. Токсин *C difficile*, холерный токсин и LPS *E coli*.

2a. Плотный контакт



3. Кишечная флора



5. Незрелый энтероцит с вирусом



5b. Накопление дисахаридов в просвете



6. sIgA



6. Патогены при отсутствии sIgA

Мета-анализ: ААД и применение пробиотиков

Мета-анализ	Корреляционные исследования (тип диареи)	Участники в исследовании (целевая группа)	Выводы	Относительный риск или отношение рисков и доверительный интервал (Д.И.)
Cremonini <i>et al</i> , 2002	7 (ААД)	22 (все группы)	При ААД эффективным оказалось применение пробиотиков.	ОР 0,40 (0,27-0,57)
D'Souza <i>et al</i> , 2002	9 (ААД)	1212 (все группы)		ОШ 0,37 (0,26-0,53)
Huang <i>et al</i> , 2002	18 (Острая диарея, неустановленная)	(Дети)	ОШ/ОР не указаны.	(p < 0.001).
Van Niel <i>et al</i> , 2002	9 (Острая диарея, неустановленная)	765 (Дети)	Доказана эффективность пробиотиков в отношении риска развития ААД	снижение частоты стула до 1.6 уже на второй день терапии
Johnston <i>et al</i> , 2006	6 (ААД)	707 (Дети)	3 типа препаратов пробиотиков (S.boulardii, LGG и многовидовые пробиотики) оказывают существенное влияние в начале ААД	ОР 0,43 (0,25-0,75)
Sazawal <i>et al</i> , 2006	19 (ААД) 6 (путешественники) 9 (другие случаи острой диареи)	2050 (все группы) 1466 (все группы) 1370 (все группы)	Пробиотики приводят к уменьшению ААД на 52%.	ОР 0,48 (0,35-0,65) ОР 0,92 (0,80-1,06) ОР 0,66 (0,47-0,92)
Szajewska <i>et al</i> , 2006	6 (ААД)	766 (Дети)	В подгруппе «Профилактика ААД» было обнаружено существенные терапевтические эффекты.	ОР 0,44 (0,25-0,77)
McFarland <i>et al</i> , 2006	25 (ААД) 6 (CDAД)	2810 (все группы) 354 (взрослые)	При ААД эффективным оказалось применение пробиотиков.	ОР 0,43 (0,31-0,58) ОР 0,59 (0,41-0,85)

ААД: Антибиотикоассоциированная диарея
CDAД: Clostridium difficile ассоциированная диарея

ОР: относительный риск
ОШ: отношение шансов

Применение пробиотиков для профилактики и лечения ААД

➤ **Мета-анализ 19 исследований – снижение риска ААД на 52%, достоверное снижение риска развития *C.difficile* инфекции у людей, принимавших пробиотики (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,85; $p = 0,005$), только 46% больных в группе с пробиотиками были токсин-позитивны против 78% в группе плацебо** (Cremonini F, et al. *Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(8): 1461–67).

➤ **Мета-анализ 9 РКИ – лактобактерии снижали частоту ААД на 61%** (D'Souza A.L. et al., *Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ* 2002;324(7350):1361).

➤ **6 плацебо контролируемых исследований у детей (n=766) (*Lactobacillus* spp., *Saccharomyces* spp., *B. lactis* и *S. thermophilus*) → снижение риска ААД с 28,5% до 11,3% : Для предотвращения 1 ААД необходимо пролечить 7 детей** (Szajewska H., et al. *J Pediatr.* 2006; 149(3): 367-72).

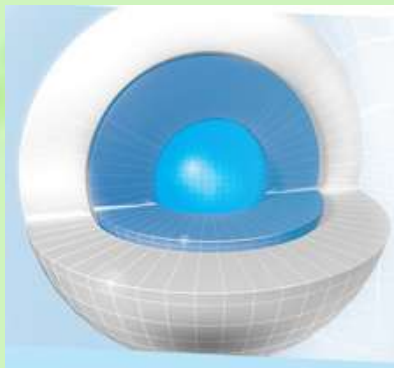
Показания к назначению пробиотиков в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах

ВЗРОСЛЫЕ			
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*
Антибиотико-ассоциированная диарея	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , и <i>Streptococcus thermophilus</i>	$\geq 10^{10}$ КОЕ ежедневно	1
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	$\geq 10^{10}$ КОЕ ежедневно	1
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10^{10} КОЕ/капсула дважды в день	1
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10^9 КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 КОЕ дважды в день	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bi-04	$1.7 \cdot 10^{10}$ КОЕ	2
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 и W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71 и <i>L. salivarius</i> W24)	10^9 КОЕ/г (5 г дважды в день)	2

ВЗРОСЛЫЕ			
Нарушение, действие	Штамм пробиотика, пребиотик, синбиотик	Рекомендованная доза	Уровень доказательности*
Профилактика <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи (или профилактика рецидива)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 и <i>L. casei</i> LBC80R	5×10^{10} КОЕ ежедневно $4-10 \times 10^{10}$ КОЕ ежедневно	2
	Йогурт с <i>Lactobacillus casei</i> DN114 и <i>L. bulgaricus</i> и <i>Streptococcus thermophilus</i>	10^7-10^8 КОЕ дважды в день	2
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10^9 КОЕ/капсула 250 мг дважды в день	3
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10^9 КОЕ один раз в день	3
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (штаммы Cultech)	2×10^{10} КОЕ, один раз в день	3
	Олигофруктоза	4 г, три раза в день	3



Максилак®



Состав:

Содержание активных веществ:

Дневная доза
1 капсула содержит:

Лиофилизат пробиотических бактерий: 4,5x10⁹ КОЕ*

Lactobacillus helveticus 9,00x10⁸ КОЕ

Lactococcus lactis 9,00x10⁸ КОЕ

Bifidobacterium longum 6,75x10⁸ КОЕ

Bifidobacterium breve 4,50x10⁸ КОЕ

Streptococcus thermophilus 4,50x10⁸ КОЕ

Lactobacillus rhamnosus 4,50x10⁸ КОЕ

Lactobacillus casei 2,25x10⁸ КОЕ

Lactobacillus plantarum 2,25x10⁸ КОЕ

Bifidobacterium bifidum 2,25x10⁸ КОЕ

Пребиотический компонент:
олигофруктоза 63 мг

*КОЕ - колониобразующая единица бактерий

Производитель: «Genexo Sp. z.o.o.»,
(«Генексо Сп. з.о.о.») ul. Gen. Zajaczka 26,01-
510 Warszawa, Польша

Оригинальное исследование

- При микроскопическом изучении мазка по Граму из взвеси содержимого капсулы **«Максилак»** установлено наличие трех родов грамположительных бактерий:
 - ❖ род *Lactobacillus*
 - ❖ род *Bifidobacterium*
 - ❖ род *Streptococcus*
 - ❖ В одной дозе препарата содержится 2×10^{10} КОЕ бактерий
 - ❖ Посторонних бактерий в составе препарата выявлено не было.
- Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β -лактамов к **имипинему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину и к офлоксацину**
- При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 10 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлено стимулирующим действием олигофруктозы.

Максилак® Бэби



Состав:

- 1 саше содержит: $\geq 1 \times 10^9$ КОЕ**
- Пробиотические микроорганизмы:

Лактобактерии:

Lactobacillus acidophilus LA-14 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Lactobacillus casei CBT (1) - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Lactobacillus paracasei Lpc-37 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Lactobacillus plantarum Lp-115 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Lactobacillus rhamnosus GG - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Lactobacillus salivarius Ls-33 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ

Бифидобактерии:

Bifidobacterium lactis BI-04 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Bifidobacterium bifidum BF-2 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ
Bifidobacterium longum BG-7 - $1,1 \times 10^8$ КОЕ

- Пребиотический компонент:
Фруктоолигосахариды - 1,43 г

*КОЕ - колониобразующая единица бактерий

Показания к применению

Для нормализации микрофлоры кишечника у взрослых и детей.

Профилактика ААД– это комплексный подход

Основные мероприятия по профилактике распространения ААД внутри стационара

- Обоснованное назначение антибиотиков
- Мытье рук
- Изоляция инфицированных пациентов
- **Использование пробиотиков для первичной профилактики**

Пробиотики могут играть ключевую роль в превентивных стратегиях ААД благодаря

- Низкой стоимости
- Отличному профилю безопасности

Профилактика ААД– это комплексный подход

- Ограничение использования Клиндамицина и Цефалоспоринов III поколения – антибиотиков с высокой степенью риска развития ААД, уменьшает риск развития *C difficile* ассоциированной диареи
- Для профилактики ААД целесообразно назначать пробиотическую терапию определенным субконтингентам больных с высоким риском ее развития
- **Наилучший эффект от применения пробиотиков отмечался в случае их использования в первые 72 часа от начала антибиотикотерапии**

1 Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998; 128: 989–95.

2 McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 707–11.

3 Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 168–72.

4 D'Souza A.L. et al., Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324(7350):1361

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

