



27-28 ноября 2020 г.



Антибиотик-ассоциированные диареи в акушерско- гинекологической практике

Коньшкина Т.М., к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Автор заявляет об отсутствии
конфликта интересов**



ИЗМЕНЕНИЕ КОНТИНГЕНТА БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ:

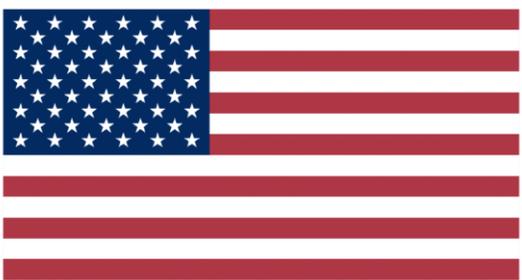
- увеличение числа женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией,
- высокая частота абдоминального родоразрешения,
- накопление в учреждениях антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов,
- использование инвазивных методов обследования и лечения,
- возрастающее применение во время беременности кортикостероидов и цитостатических препаратов, обладающих иммунодепрессивным действием.

30

групп антибиотиков

200

оригинальных препаратов



Andrade S.E., Gurwitz J.H.,
Davis R.L. et al.
Prescription drug use in
pregnancy // Am. J.
Obstet. Gynecol. 2004.

28,4%

2000 год



37,0%

2010 год

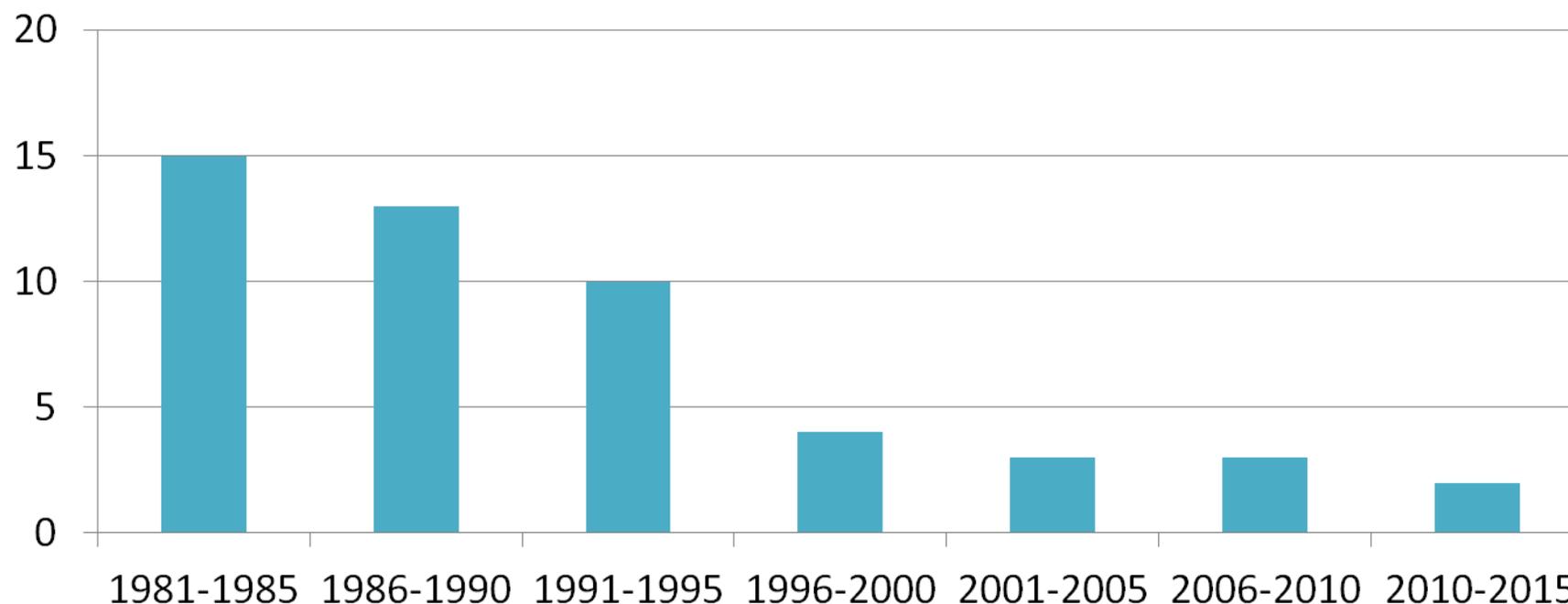


Broe A., Pottegard A., Lamont R.F. et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics // BJOG. 2014.

КРИЗИС АНТИБИОТИКОВ В 2000-Х ГОДАХ

- ❖ Неуклонный рост **антибиотикорезистентности** и глобальное распространение устойчивых микробов во всем мире
- ❖ Снижение эффективности антибиотиков
- ❖ Инфекционные заболевания могут стать неизлечимыми (ВОЗ, 2014)
- ❖ Коллапс в создании и внедрении в практическую медицину новых антибактериальных препаратов

Количество зарегистрированных в РФ новых АБ



Факторы, влияющие на резистентность, условно можно разделить:

1. зависят от микроорганизмов и самих препаратов;



2. зависят от **человека** (врача/пациента),
- не правильное назначение препарата, нарушения схем и доз. (не знание, или халатность)

3. **ОТКАЗ** пациента, от уже начатого лечения, по причине побочных эффектов.

**Самая частая причина нежелательных
явлений со стороны ЖКТ**



кишечная диспепсия
и антибиотико-ассоциированная диарея

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)

– как минимум три и более эпизода неоформленного стула за 24 часа, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов и через 2 месяца после прекращения лечения, если не выявлена другая причина диареи.

ААД может развиваться в течение от нескольких часов до двух месяцев после приема антибиотиков.

Частота встречаемости ААД на фоне применения различных антибактериальных препаратов:

Антибиотик	Частота возникновения, %
Ампициллин	5-10
Амоксиклав	10-25
Цеффиксим	15-20
Другие цефалоспорины	2-5
Макролиды	2-5
Фторхинолоны	2
Клиндамицин, линкомицин	20-30

**Потенциальный риск развития синдрома кишечной диспепсии имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии¹.
Наиболее высокий риск имеют пациенты с определенными факторами².**

ФАКТОРЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К АНТИБИОТИКУ	ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ
<p>Антибиотики широкого спектра действия:</p> <ul style="list-style-type: none">• Амоксициллин• Амоксициллин-клавулановая кислота• Цефалоспорины 2-го и 3-го поколений• Фторхинолоны• Эритромицин и другие макролиды	<p>Критический возраст: ≤ 5 лет ≥ 65 лет</p> <p>Указание в анамнезе на ААД</p> <p>Хронические заболевания ЖКТ</p> <p>Тяжелые сопутствующие заболевания (онкопатология, ХПН, ХОБЛ и т.д.)</p> <p>Иммунологическая недостаточность</p> <p>Хирургические вмешательства</p> <p>Частые и/или длительные госпитализации</p> <p>Инвазивные методы диагностики и лечения</p> <p>Энтеральное питание</p>
<p>Терапевтические режимы лечения:</p> <ul style="list-style-type: none">• длительные курсы• повторные курсы• пероральный прием• комбинированная АБ-терапия	
<p>Антибиотики, экскретируемые желчью</p>	

Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П., Захаренко С. М., Лазебник Л. Б., Минушкин О. Н., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Суворов А. Н., Хавкин А. И., Шендеров Б. А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117 (5):13–50

²Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром хронической диареи в практике терапевта. Москва, 2014



➤ **Симптомы ААД у большинства пациентов возникают во время лечения антибиотиками**

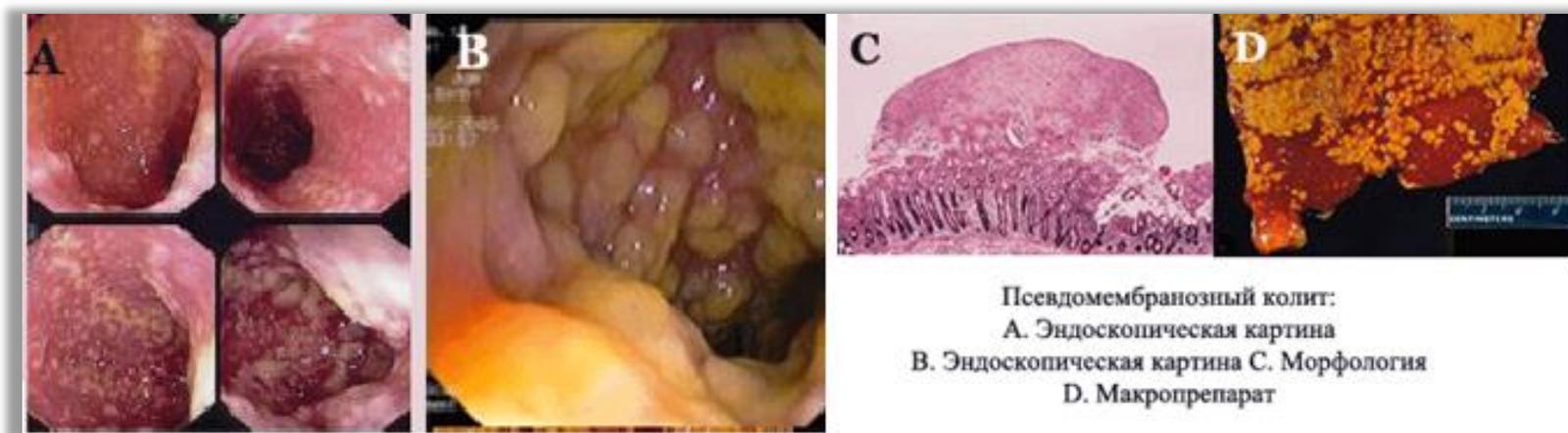
➤ **Наиболее тяжелым вариантом является псевдомембранозный колит (20%), причиной которого является инфекция *Clostridium difficile*.**

➤ **Однако!!!!**

Большинство случаев ААД (80-90%) составляют идиопатические формы, не связанные с каким-либо инфекционным агентом.



- ❑ **Тяжесть ААД** может варьировать **от легкой диареи** до **молниеносной формы псевдомембранозного колита**¹⁾
- ❑ ***Clostridium difficile*** составляет всего **10-20 % случаев ААД**, она отвечает за большинство случаев колита при ААД
- ❑ ААД, вызванную инфекцией *C. difficile*, наиболее часто вызывают клиндамицин, пенициллины расширенного действия и цефалоспорины²⁾



1) H. Szajewska & M. Kołodziej; Review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea; *Aliment Pharmacol Ther.*; 2015 Jul 27. 2) J. G. Bartlett, Antibiotic-Associated Diarrhea, *N Engl J Med* 2002; 346:334-339

3) <http://gastroendoscopy.ru/a64.php>

Лечение тяжелой антибиотик-ассоциированной диареей:

- метронидазол 500 мг 3 раза в сутки или ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки или рифаксимин по 400 мг каждые 8ч., длительность терапии не менее 10 дней;
- при тяжелой форме (псевдомембранозный колит) комбинация препаратов, длительность терапии до 14 дней;
- **Пробиотики !!!** (препараты только с доказательной базой использования).

Причины диареи, развивающейся после применения антибиотиков:

- Аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков;
- Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике;
- Изменения микрофлоры кишечника.

Пробиотики -

это **живые микроорганизмы**, которые при естественном введении способны оказывать благоприятное влияние на организм человека через оптимизацию его кишечной микрофлоры

Fuller R., 1991

ПРЕБИОТИКИ - неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника

Gibson G.R., 1995

Непосредственно термин **«пробиотик»** впервые ввел в литературу в 1954 году Ф. Виржин [Vergin F., 1954].

Греческие корни «pro» — «содействующий» и «bios» — «жизнь» означали, что такие вещества способствуют жизни в противоположность антибиотикам.

В. Коллат в 1954 году использовал термин «пробиотик», понимая под ним все важные для жизни организмы, в отличие от опасных «антибиотиков».

В 1965 году, Д. Лилли и Р. Стиллуэлл доказали, что пробиотики выделяют факторы, способствующие росту прочих микроорганизмов [Lilly D.M., Stillwell R.H., 1965] и предложили использование самого термина **«пробиотики»** в современной трактовке .

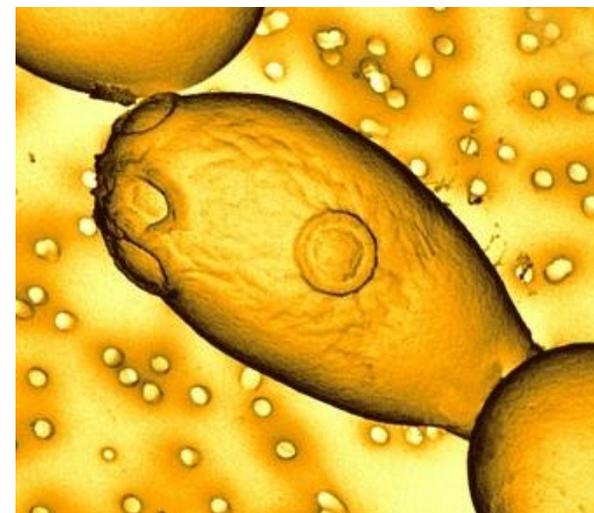
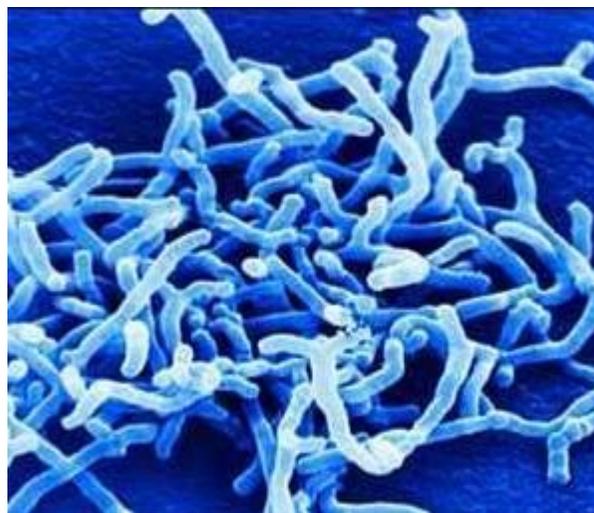
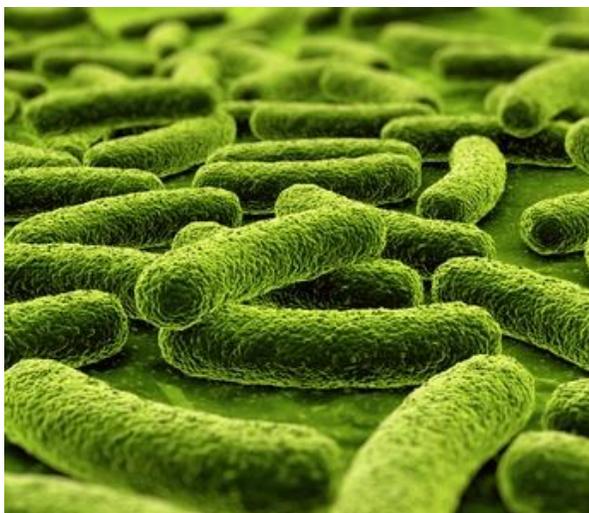
РКИ

МЕТА-АНАЛИЗ

663

77

Cochrane Collaboration (search date: April 2011)



Каково соотношение понятий дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея?

- Дисбиоз кишечника - понятие в большей мере микробиологическое, т.к. в фазу компенсации он может протекать латентно или субклинически, а его симптоматика неспецифична;
- ААД имеет четкую привязку к клинике и характерные манифестные проявления в виде диарейного синдрома;
- ААД развивается при суб- или декомпенсированном по микробиологическим данным дисбиозе кишечника (увеличение титра 5-6 условно-патогенных ассоциантов, действие токсинов А и В *C.difficile*).

Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму(штаммам), но не видам и не целой группе или другим пробиотикам.

Штамм-специфичность эффектов пробиотиков:

1. На каждый специфический штамм, перед поступления продуктов с ним в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.
2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.
3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.

Пробиотики различаются:

- Количеством штаммов/видов бактерий;
- Количеством бактерий;
- «Выживаемостью» бактерий в ЖКТ, в т.ч. в условиях применения антибиотиков - антибиотикорезистентные штаммы ;
- Эффективностью;
- Безопасностью;
- Сроком хранения.

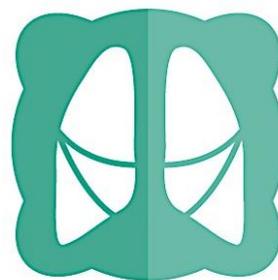


Современные требования к пробиотикам

1. «Защищенность» от воздействия пищеварительных ферментов и антибиотиков (при совместном применении)
2. «Донорские» штаммы
3. Штаммы с доказанной эффективностью
4. Качество лиофилизации, очистки и генетическая стабильность пробиотических штаммов
5. Безопасность, в том числе ее юридические аспекты

ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Инфекции
Диареи
ААД
Язвенная болезнь
Рак желудка
Рак толстой кишки
Ожирение
Мальабсорбция



Lungs



Stomach



Tongue

Сахарный диабет
Пищевая аллергия
Бронхиальная астма
Воспалительные
заболевания
кишечника
Кишечная колика
СРК
Нарушения
поведения

Клиническое применение пробиотиков

Уровень доказательности А

- Лечение и профилактика инфекционной диареи
- Лечение и профилактика диареи путешественников
- Профилактика нозокомиальной диареи
- Профилактика ААД
- Поддержание ремиссии язвенного колита
- Иммуномодулирующее действие
- Лечение и профилактика атопической экземы, ассоциированной с аллергией на белок коровьего молока
- Печеночная энцефалопатия

Уровень доказательности В

- Профилактика и лечение, профилактика рецидивов инфекции *Clostridium difficile*
- Некротизирующий энтероколит
- Профилактика ОРЗ (в том числе повторных)
- Синдром раздраженного кишечника (запор, диарея)
- Младенческие функциональные расстройства ЖКТ

Уровень доказательности С

- Профилактика и лечение младенческих колик
- Лечение персистирующей диареи
- Мальабсорбция углеводов
- Вагиноз и вульвит
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Адьювантная терапия при вакцинации

Новые данные

- Профилактика *Clostridium difficile* инфекции у пациентов с высоким риском (>5%), в том числе в условиях антибактериальной терапии
- Снижение риска позднего сепсиса у недоношенных
- Профилактика хирургических инфекционных осложнений
- Профилактика постинфекционных функциональных расстройств
- Метаблический синдром
- Ментальное здоровье

Floch MH et al, J Clin Gastroenterol. 2015

Hojsak I et al. Acta Paediatr. 2018 Jun;107(6):927-937

Повышение эффективности пробиотиков

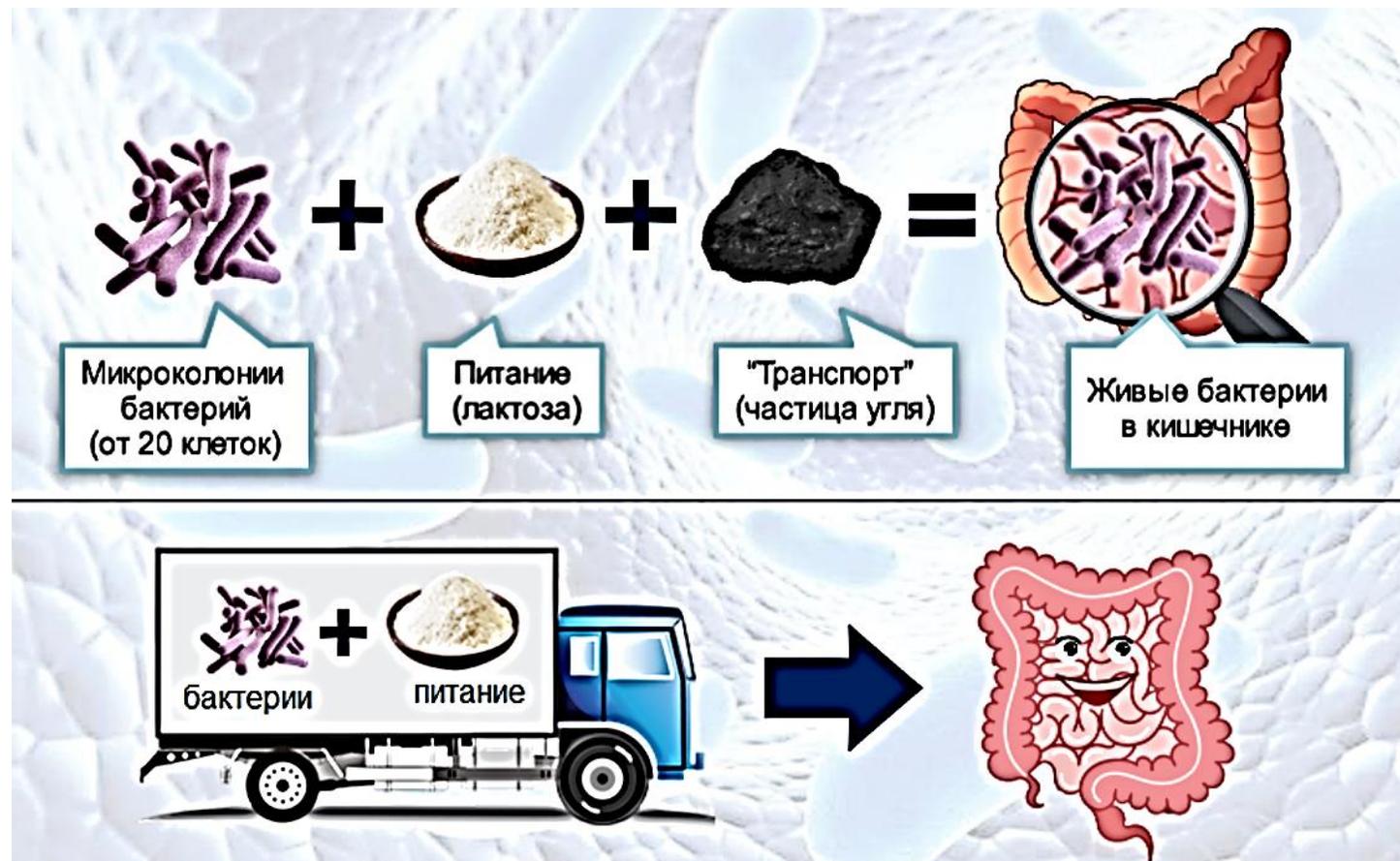
- **Подбор устойчивых к воздействию внешней среды и антибиотикам штаммов**
- **Капсулирование и микрокапсулирование**
- **Выращивание культур и использование различных путей повышения устойчивости к условиям хранения и адаптация к стрессовому воздействию в ЖКТ**
 - Воздействие сублетального теплового стресса
 - Выдержка холодом
 - Осмотический стресс
 - pH и адаптация
 - Окислительно-восстановительный потенциал
 - Углекислый газ
 - Стратегии совместного культивирования
- **Сорбция на носителе**

*Добавление лактозы усиливает метаболические функции бифидобактерий *in vivo!*
In vivo лактоза - это пребиотик, который стимулирует рост бифидобактерий*

Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007
Амерханова А.М., и др., 2010
Мазанкова Л.В. И др, 2008
Chen S, et al. 2011
Mills S et al. 2011
Nguyen HT et al. 2011

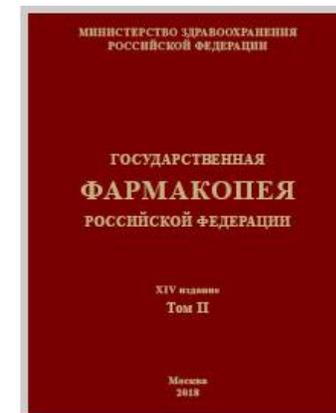
Сорбированные пробиотики, механизм действия

- Активированный уголь является носителем, который за счет физико-химических взаимодействий доставляет бифидобактерии в функционально активном состоянии непосредственно к месту адгезии, обеспечивая повышенную устойчивость в условиях окислительного стресса и адгезию.
- Обеспечивается формирование микроколоний, в которых находится оптимальное для быстрого начала активного размножения количество бифидобактерий, что установлено научными исследованиями.



Сорбированные пробиотики

- Пробиотические штаммы бифидобактерий, сорбированные на носителе (активированном угле)
- Содержит выделенные от человека *Bifidobacterium bifidum 1*
- Используемые **штаммы** зарегистрированы в Российских государственных коллекциях микроорганизмов.
- **Штаммы не подвергали генным модификациям**, что подтверждено официальными исследованиями.
- Данные бактерии **обладают особым метаболизмом**, способны использовать в качестве основного субстрата лактозу, а также образовывать вещества подавляющие рост патогенных микроорганизмов.



Сорбированные пробиотики

- Очистка от среды культивирования по особой технологии
- Все **вспомогательные вещества являются природными**
- Препараты **применяются во всех возрастных категориях**, начиная с периода новорожденности, а также при беременности и кормлении грудью.
- **Побочные действия не выявлены.**
- Разрешены для **безрецептурного отпуска.**
- **Лекарственные формы – порошок для приема внутрь, капсулы**



Методом сорбции бифидобактерий на активированный уголь получены препараты



Бифидумбактерин форте®



Пробифор®



Флорин® форте

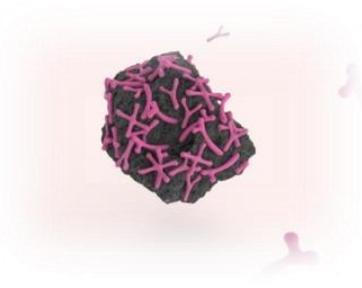


ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЕНТА

- Подобраны угли, способные адгезировать бифидобактерии, что зависит от их физико-химических характеристик, не обладающие деструктивной активностью в отношении пробиотических микроорганизмов.
- Частицы данного сорбента определенного размера не оказывают повреждающего действия на слизистую кишечника, способствуют упорядочиванию ультраструктуры клеток эпителия, нормализации структуры микроциркуляторного русла подлежащей мезенхимы, стабилизируют пролиферативные процессы в составе мигрирующих соединительнотканых клеток.

МИКРОКОЛОНИИ

- В микроколониях находится такое количество бифидобактерий (от 20 клеток), которое позволяет им при попадании в биопленку активно размножаться и поддерживать этот процесс.
- Внесенные в микроколониях бифидобактерии активно колонизируют (заселяют) пристеночную биопленку кишечника, восстанавливают микробное равновесие микрофлоры, создают условия для нормализации её состава и функций. Это, в свою очередь, повышает эффективность лечения и профилактики заболеваний.



Каждая микроколония образует одну колониобразующую единицу (КОЕ)

Сорбированные пробиотики. Состав

Бифидумбактерин форте®
первый сорбированный пробиотик



ЖНВЛП

бифидобактерии, сорбированные на активированном угле –
не менее 50 млн КОЕ
(колониеобразующих единиц)

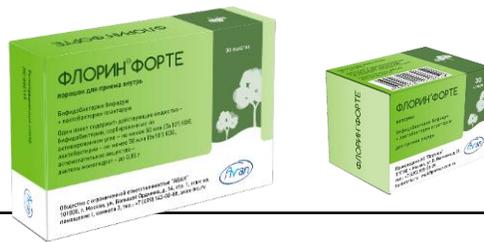
Пробифор®
усиленный сорбированный пробиотик



ЖНВЛП

бифидобактерии, сорбированные на активированном угле –
не менее 500 млн КОЕ

Флорин® форте
поликомпонентный сорбированный пробиотик



бифидобактерии, сорбированные на активированном угле –
не менее 50 млн КОЕ,
лактобактерии –
не менее 50 млн КОЕ

ОТЛИЧИЕ БИФИДУМБАКТЕРИНА ФОРТЕ® ОТ БИФИДУМБАКТЕРИНА

Бифидумбактерин \neq Бифидумбактерин форте®

- Наличие микроколоний бифидобактерий, а не единичных клеток
- Качественно более эффективное воздействие на микрофлору кишечника и ускоренный процесс её нормализации
- Повышение эффективности лечения и коррекции микрофлоры (доказано в сравнительных клинических исследованиях с Бифидумбактерином)
- Расширенный спектр применения
- Улучшенные органолептические свойства
- Удобная упаковка

ПРОБИФОР®

- Содержит значительное количество микроколоний вида бифидобактерии бифидум.
- Препарат для лечения острых кишечных инфекций (ОКИ), диарей различного происхождения (в том числе антибиотико-ассоциированных) путем направленного воздействия на микрофлору кишечника (повышения антагонистической активности и восстановления других функций нормальной микрофлоры).
- Альтернативное лечение ОКИ без антибактериальных препаратов.
- В короткие сроки останавливает инфекционный процесс при ОКИ, не требует дополнительного применения антибактериальных препаратов, способствует исчезновению возбудителя, способствует восстановлению структуры слизистой оболочки кишечника.
- Обладает выраженным антидиарейным, антитоксическим, противоинфекционным действием.
- Ускоряет излечение и повышает эффективность лечения ОРВИ (при назначении в ранние сроки заболевания).
- Повышает эффективность лечения различных заболеваний, сопровождающихся нарушением микрофлоры кишечника при коротком курсе лечения.

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ, КУРСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Препарат	Возраст	Доза в сутки	Курс
Бифидумбактерин форте® (обычные дозы) 	Взрослые	2 пакета/капсулы 2 – 3 раза	От 2 – 5 дней до 28 дней, Средний курс при хронической патологии – 15 – 21 день
	Дети до 1 года	1 пакет/капсула 2-3 раза	
	Дети с 1 года и старше	1 пакет/капсула 3-4 раза	
Пробифор® 	Взрослые	2-3 пакета/капсулы 2 раза	2 – 5 дней при острой патологии, 7 – 10 дней – при хронической патологии, возможно применение до 30 дней
	Дети до 3 лет	1 пакет/капсула 1 – 2 раза	
	Дети с 3 до 7 лет	1 пакет/капсула 3 раза	
	Дети с 7 лет и старше	2-3 пакета/капсулы 2 раза	
Флорин® форте 	Взрослые	2 пакета/капсулы 3 раза	От 5 – 7 дней при острой патологии до 10 – 15 дней при хронической патологии
	Дети до 6 месяцев	1 пакет/капсула 2 раза	
	Дети с 6 месяцев до 3 лет	1 пакет/капсула 3 раза	
	Дети с 3-х лет и старше	1 пакет/капсула 3 – 4 раза	

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**

