

Естественные метаболиты нормальной микрофлоры толстой кишки

Возможности клинического применения



Повышение эффективности
антибиотикотерапии
в современных условиях
пандемии COVID-19



ЧТО ТАКОЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ?

Естественные метаболиты кишечной микрофлоры образуются в результате расщепления в толстой кишке собственными анаэробными бактериями растительных волокон и других неперевариваемых веществ.

Основными метаболитами кишечной микробиоты являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусная, пропионовая и масляная кислоты и их соли – ацетат, пропионат и бутират. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70-140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается до 20-70 ммоль/л.

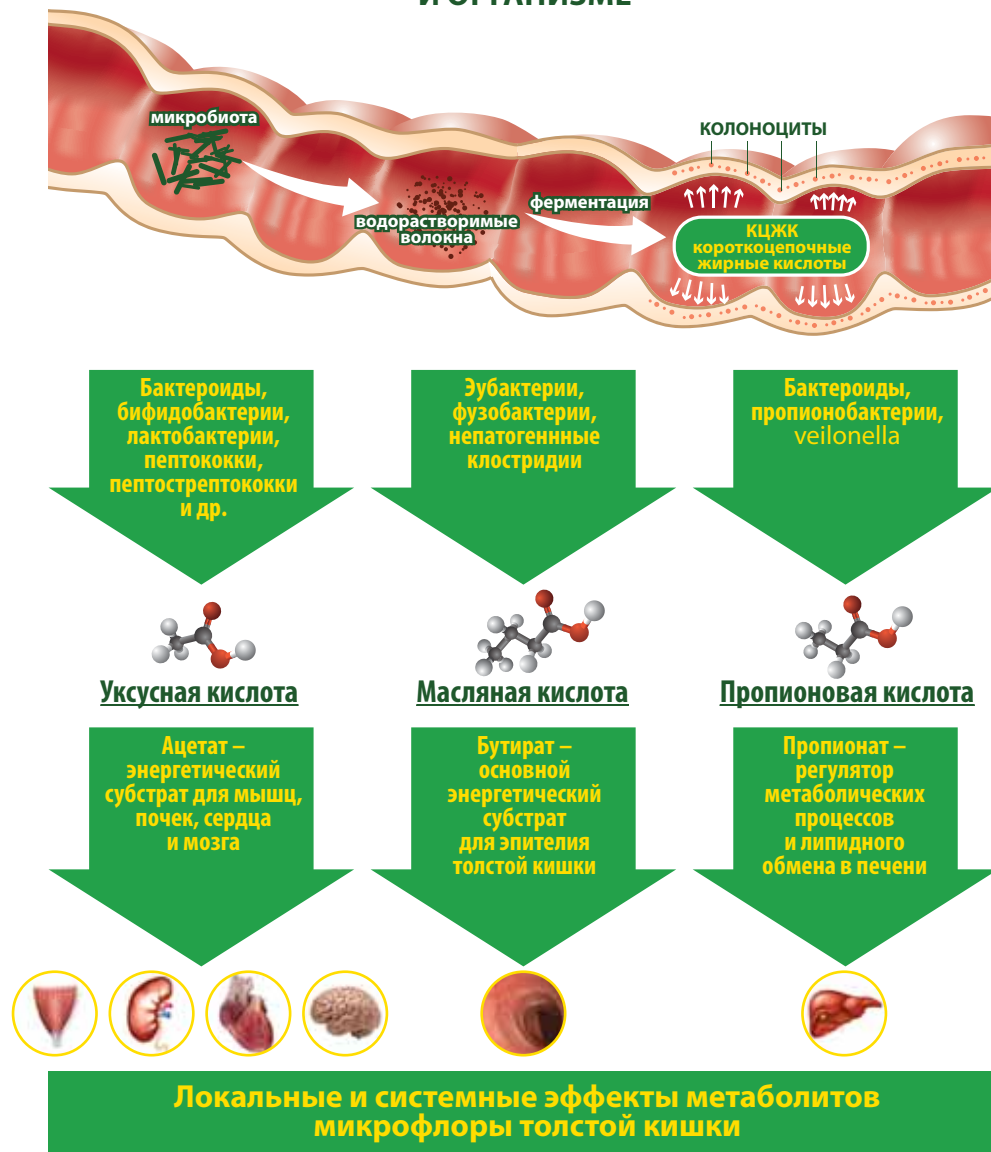
Каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную – полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

95% КЦЖК всасываются эпителием толстой кишки и далее по системе воротной вены попадает в печень. Примерно 98% масляной кислоты метаболизируется колоноцитами, 2% поступает в системный кровоток.

Пропионовая кислота в гепатоцитах преимущественно участвует в глюконеогенезе, а также является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени.

Уксусная кислота принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других периферических тканей.

ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ КЦЖК В ТОЛСТОЙ КИШКЕ И ОРГАНИЗМЕ¹



¹Ерофеев Н.П. Клиническая физиология толстой кишки. – СПб.: Форте Принт, 2012.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА – КЛЮЧЕВОЙ МЕТАБОЛИТ МИКРОФЛОРЫ, ОТВЕЧАЮЩИЙ ЗА ПОДДЕРЖАНИЕ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЗДОРОВОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

Масляная кислота усваивается эпителиоцитами (колоноциты) толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и **играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике**: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ²



Снижение концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике наблюдается при многих заболеваниях (СРК, ВЗК, диарея на фоне приема антибиотиков, новообразования толстой кишки) и часто сопровождается воспалительными, атрофическими процессами и нарушением целостности слизистой оболочки, дисрегуляцией водно-электролитного баланса и/или нарушением моторики кишечника и его функций. Поэтому восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматривается как эффективный способ профилактики и элемент комплексной терапии заболеваний кишечника.



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

² Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 27, 104-119, 2008.

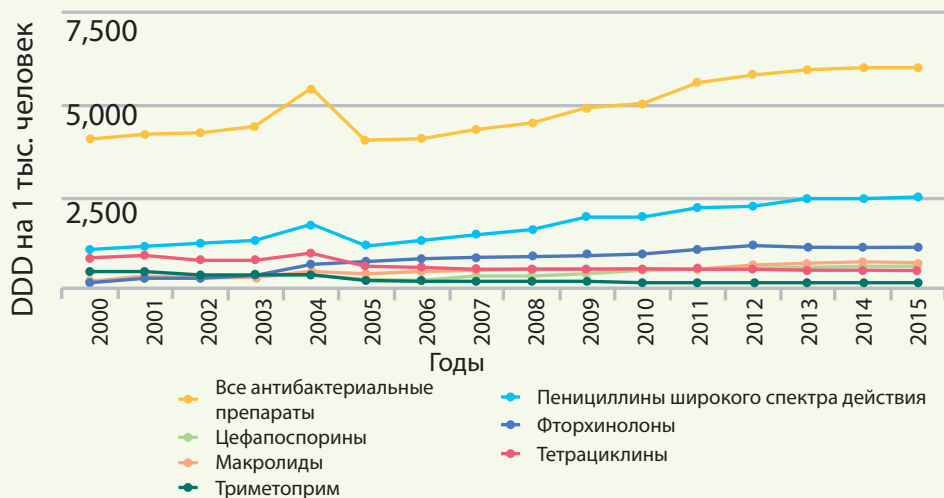


ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В РОССИИ ВЫРОСЛА В 1,5 РАЗА

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств во всем мире как в амбулаторной практике, так и в стационаре и применяются врачами различных специальностей. Согласно данным Центра динамики, экономики и политики заболеваний³ (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy) в Российской Федерации за период с 2000 по 2015 год частота применения антибактериальных препаратов значительно выросла: с 4095 DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тысячу человек в сутки до 6069 DDD на 1 тысячу человек в сутки.

В настоящее время, в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, представляется, что данный показатель существенно вырос, что уже отмечается в ряде стран⁴.

ДИНАМИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РФ (2000–2015 гг.)³



* DDD (defined daily dose – установленная суточная доза) на 1 тыс. человек

³The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. Resistance Map: Antibiotic resistance. 2021. Available at: https://resistancemap.cddep.org/Antibiotic_Use.php. Accessed: May 19 2021.

⁴Grau S., Echeverria-Esnal D., Gómez-Zorrilla S. et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. Antibiotics. 2021; 10(2): 132.



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – СЕРЬЕЗНАЯ И НЕОТЛОЖНАЯ ПРОБЛЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

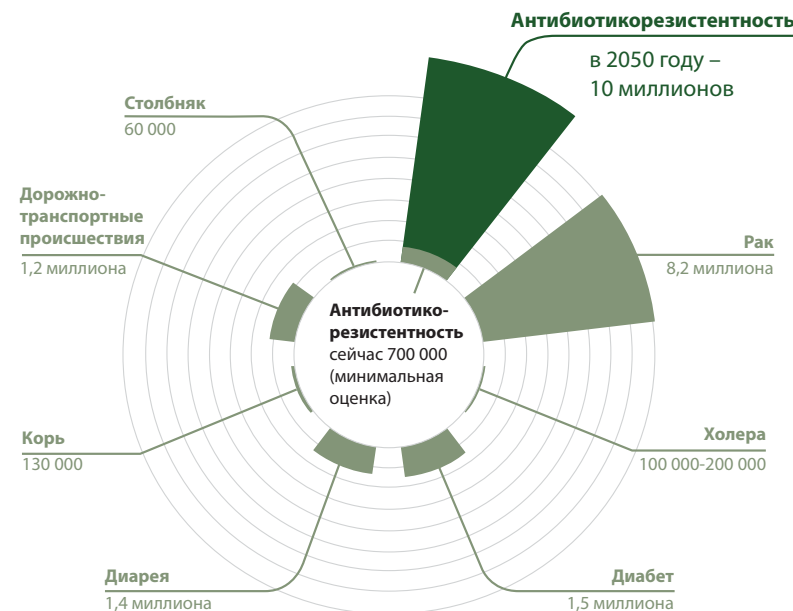
По данным за 2019 год Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США ежегодно регистрируются 2,8 миллиона устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий, с более чем 35 000 смертельных исходов⁵.

В 2016 году был опубликован неутешительный прогноз британского исследования Review on Antimicrobial Resistance, согласно которому смертность вследствие антибиотикорезистентности составит 10 миллионов человек в год (больше, чем от онкологических заболеваний и диабета вместе взятых), а расходы на здравоохранение будут около 100 триллионов долларов США⁶.

С учетом катастрофического роста применения антибиотиков в период пандемии COVID-19, данный прогноз еще более ухудшится⁵.

Поэтому каждому врачу требуется рациональное и ответственное отношение к назначению антимикробной терапии.

ВЕДУЩИЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ ПО ДАННЫМ ВОЗ НА 2015 г.⁶



⁵Lucien M.A., Canarie M.F., Kilgore P.E. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. Int J Infect Dis. 2021; 104: 250-254.

⁶O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. Rev Antimicrob Res 2016.



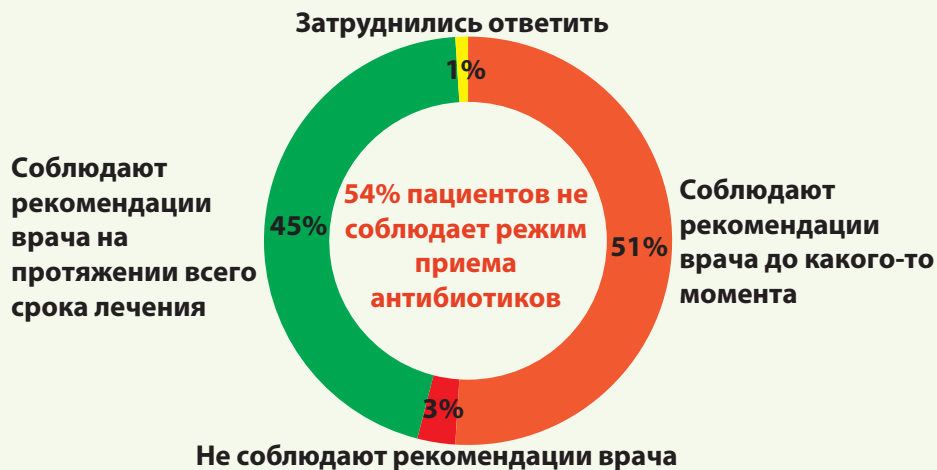
НИЗКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Эффективность антимикробной терапии зависит от ряда факторов, среди которых приверженность пациентов (прием препарата в соответствии с предписанием врача) играет важную роль.

Согласно данным метаанализа 46 исследований, приверженность пациентов антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей составляет лишь 62%, а примерно в трети случаев (29%) лечение прекращается ими досрочно⁷.

Исследования, проведенные в России (анкетировано 1575 пациентов, получавших антибиотики), показали, что 50% пациентов (каждый второй) не соблюдает режим приема антибиотиков, как ему предписывает лечащий врач⁸.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ⁸



Низкая приверженность пациентов назначенному лечению является одной из основных причин снижения эффективности антибиотикотерапии.

⁷ Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. Int J Antimicrob Agents. 2005 Aug; 26(2): 106-113.

⁸ Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов. Фарматека. 2009, № 5.



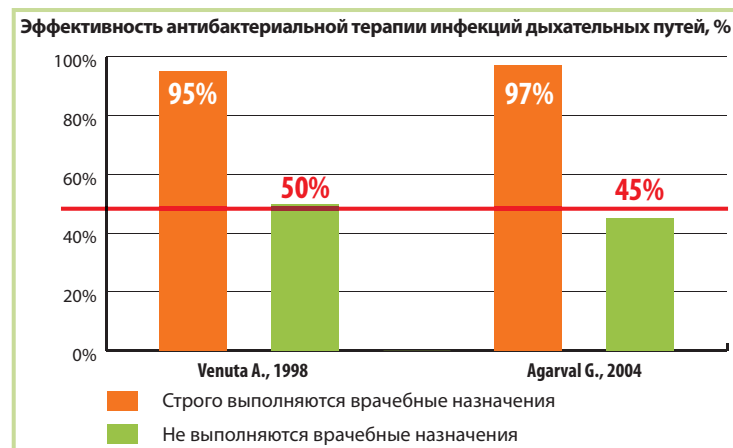
НИЗКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Помимо снижения эффективности лечения, низкая приверженность антимикробной терапии может приводить к селекции лекарственно-устойчивых возбудителей. Так, после неудачи терапии первой линии резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигает драматических значений в 57% штаммов⁹.

Основным инструментом повышения приверженности лечению, доступным любому практическому врачу, является подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением им назначенного режима приема лекарственных средств.

На приверженность пациентов влияют также и побочные эффекты, возникающие на фоне приема антибиотиков, которые могут являться причиной пропуска приема препаратов и досрочного прекращения лечения. Предотвращение или минимизация нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающих при приеме антибиотиков, является эффективным способом повышения приверженности лечению и, как следствие, увеличения эффективности антимикробной терапии.

НЕДОСТАТОЧНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ПРИЕМУ АНТИБИОТИКОВ СНИЖАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В 2 РАЗА!



⁹ Boltin D. et al. Trends in secondary antibiotic resistance of Helicobacter pylori from 2007 to 2014: has the tide turned? // J. Clin. Microbiol. 2015; 53: 522-527.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОВ СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЮТ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ

Побочные эффекты со стороны ЖКТ являются наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с использованием антибактериальных препаратов, и развиваются примерно у 35% пациентов¹⁰.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ⁸

Фактор, влияющий на приверженность к приему антибиотика	Комментарий
Кратность приема препарата	При многократном приеме (3 и более раз в день) приверженность снижается
Длительность приема	При курсе более 5 дней приверженность снижается
Нежелательные явления антибактериальной терапии	В первую очередь со стороны ЖКТ, частота досрочной отмены антибиотиков – 18-35%
Короткий контакт с лечащим врачом (10-15 мин.)	Недостаточная информированность пациентов о режиме приема и нежелательных явлениях терапии

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МОЖЕТ ПРИВОДИТЬ К НЕУДАЧЕ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ И РАЗВИТИЮ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ¹¹



¹⁰ McFarland L.V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. Future Microbiol. 2008; 3(5): 563-578.

¹¹ Ивашкин В.Т., Маев И.В. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(4): 4-21.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Антибиотикоассоциированная диарея и кишечная диспепсия – самые частые причины нежелательных явлений со стороны ЖКТ (возникают у 35% пациентов, принимающих антибиотики).

Антибиотикоассоциированная диарея (AAD) – наличие трех или более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последующих дней, развившихся на фоне или в течение 2 месяцев после применения антибактериальных препаратов.

Симптомы ААД у большинства пациентов **возникают во время лечения антибиотиками**, а у 30% больных – через 1-10 дней после его прекращения.

Наиболее частый вариант ААД (80-90%) в практике амбулаторного врача – **идиопатическая ААД, не связанная с каким-либо инфекционным агентом, без колита**, клинически проявляющаяся следующими симптомами:

- вздутие живота с избыточным газовыделением;
- абдоминальный дискомфорт;
- послабление стула без патологических примесей в кале (без крови и слизи).

ВИДЫ ДИАРЕИ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ¹²

У каждого третьего пациента при приеме антибиотиков развиваются симптомы ААД



¹² Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Буторова Л.И. [и др.]. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей / М.: Прима Принт, 2020. – 53 с.: ил., табл. – ISBN 978-5-6042241-9-9.



СНИЖЕНИЕ БУТИРАТ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ И ПРОДУКЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КИШЕЧНИКЕ – ОДИН ИЗ КЛЮЧЕВЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ААД

Основной патогенетический механизм «простой» (без инфекционного агента) ААД, протекающей без признаков системного воспаления, – гибель представителей нормальной микрофлоры, снижение синтеза масляной кислоты и нарушение целостности слизистой оболочки толстой кишки, вызванные действием антибиотиков.

Это определяет разные подходы к профилактике и лечению инфекционной и идиопатической ААД, которая требует восполнения дефицита масляной кислоты.

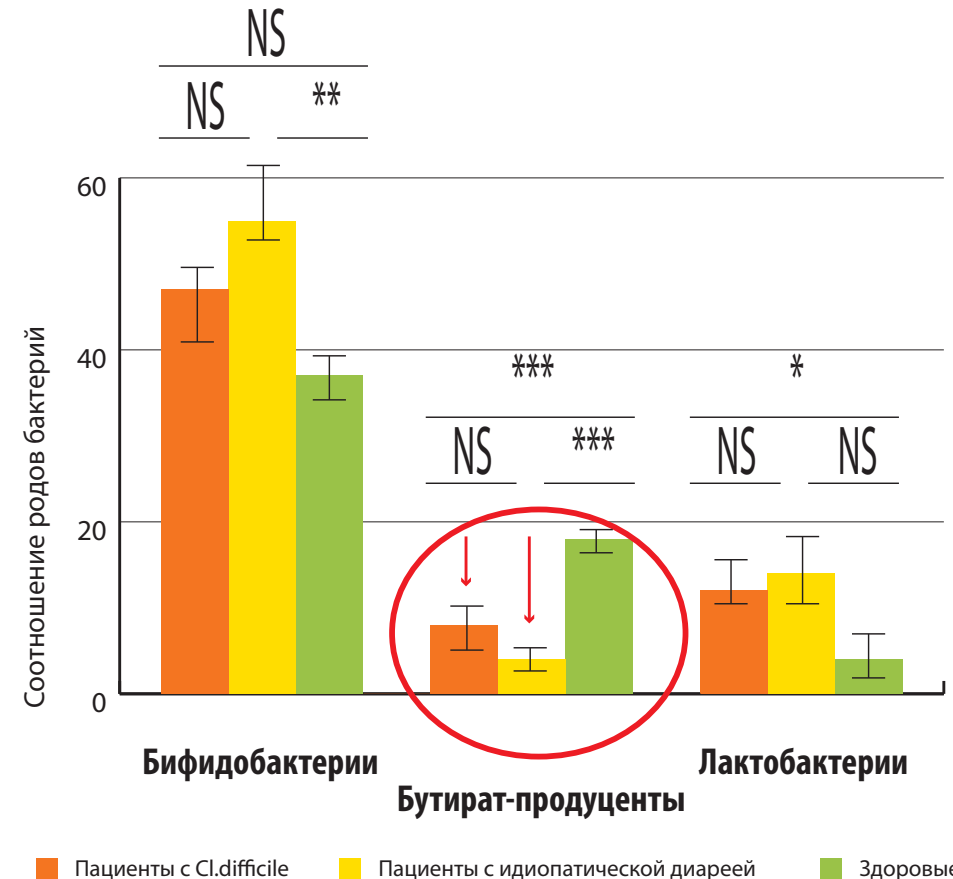
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ¹²

Критерии	Идиопатическая ААД	Патоген-специфическая ААД
Частота встречаемости	80-90%	10-20%
Пациенты	Амбулаторные	На стационарном лечении
Этиологический фактор	Не определяется	<i>Clostridioides difficile</i> (наиболее часто), <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Антибиотики-триггеры	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, фторхинолоны	Цефалоспорины II и III поколения, карбапенемы
Ведущие патогенетические механизмы	↓ кол-ва и разнообразия БПБ ↓ продукции бутирата в кишечнике Нарушение абсорбции воды и электролитов ↓ энергообеспечения эпителия толстой кишки Нарушение целостности слизистого барьера	↑ кол-ва условно-патогенной «провоспалительной» флоры ↓ кол-ва и разнообразия «противовоспалительной» бутират-продуцирующей флоры Продукция токсинов Повреждение и воспаление слизистой толстой кишки
Клинические симптомы	Вздутие, дискомфорт в животе, диарея ≤3 р/сут, без крови и слизи	Диарея >3 р/сут, кровь и слизь в стуле, боль в животе, гипоальбуминемия, лейкоцитоз

БПБ – бутират-продуцирующие бактерии

Одним из ключевых механизмов развития идиопатической ААД является снижение количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, которые в первую очередь погибают при приеме антибиотиков.

ПРИ ПРИЕМЕ АНТИБИОТИКОВ ГИБНУТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ МИКРОБЫ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ МАСЛЯНУЮ КИСЛОТУ¹³



¹³ Vijay C. Antharam et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. Journal of Clinical Microbiology. September 2013, Vol. 51, № 9, p. 2884-2892.



АНТИБИОТИКИ ВЫЗЫВАЮТ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СЛИЗИСТОГО СЛОЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Сокращение количества бутират-продуцентов приводит к снижению концентрации масляной кислоты в кишечнике, нарушению всасывания воды из просвета кишки, снижению энергообеспечения эпителия и, как следствие, к нарушению целостности слизистого барьера. Кроме того, некоторые изученные антибиотики (клавулановая кислота, кларитромицин, ципрофлоксацин) вызывают значительные изменения физико-химических свойств мукозного слоя толстой кишки, что также нарушает целостность слизистой толстой кишки^{13, 14, 15}.

Подавление синтеза антимикробных белков



Снижение плотности контактов колоноцитов



УПРОЩЕННАЯ СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ



Диарея осмотического типа



Диарея секреторного типа

¹⁴ Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000; 7: 548-550.

¹⁵ Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. – М., 2014.

¹⁶ Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia. Antibiotics. 2014; 3: 353-374.

Адаптировано из Beaugerie Laurent. Antibiotic-associated diarrhea. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 18, No. 2, pp. 337-352, 2004.



ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ: ФАКТОРЫ РИСКА

Потенциальный риск развития синдрома кишечной диспепсии и ААД имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии. Наиболее высокий риск имеют пациенты с определенными факторами.

Наиболее частые факторы риска развития ААД, которые встречаются в амбулаторной практике¹²:

- **прием АБТ более 3 дней** (особенно более 20 дней);
- **комбинация 2 антибиотиков** (например, антихеликобактерная терапия);
- **смена антибиотика** (в случае неэффективности антибиотика первой линии);
- **частые** (2-3 раза в год) **курсы антибиотикотерапии**;
- **пожилой возраст пациента** (>65 лет);
- **прием ингибиторов протонной помпы более 2 месяцев**.

При комбинации нескольких факторов риск развития ААД увеличивается. При этом увеличивается **риск досрочного прекращения приема антибиотиков**, который составляет, по данным исследований, 18-35%¹⁷.

В практике любого специалиста встречаются ситуации, в которых при назначении антибактериальной терапии существует максимальный риск развития у пациента симптомов антибиотикоассоциированных дисбиоза и диареи и которые требуют их обязательной профилактики.

¹² Буторова Л.И. и соавт. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пробиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // Лечащий врач. 2013, № 3.



КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ С МАКСИМАЛЬНЫМ РИСКОМ ААД, КОГДА ТРЕБУЕТСЯ ЕЕ ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

	Клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков ¹⁸	Факторы риска антибиотикоассоциированных дисбиоза и диареи ¹⁹
ГАСТРО	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Комбинация 2 антибиотиков Длительный курс – 14 дней
ЛОР	Инфекции верхних дыхательных путей: • обострение хронического синусита • острый тонзиллит • рецидивирующий А-стрептококковый тонзилит	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс – 10-14 дней
ПУЛЬМО	Инфекции нижних дыхательных путей: • обострение ХОБЛ	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс – 10-14 дней
УРОЛОГИЯ	Инфекции мочевыводящих путей: • неосложненный пиелонефрит (не требующий госпитализации) • обострение хронического простатита	Длительный курс – 10-14 дней Длительный курс – 2-6 недель
ДЕРМАТОЛОГИЯ	Инфекции кожи: • угревая сыпь: среднетяж. и тяжелые акне (в частности, узловато-кистозные) • рожа • инфицированная диабетическая стопа	Длительный курс – 6-8 недель Длительный курс – 10-14 дней
ГИНЕКОЛОГИЯ	Воспалительные заболевания органов малого таза (нетяжелые, допускающие терапию в амбулаторных условиях)	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс 10-14 дней + Комбинация антибиотиков

¹⁸ Выбор антибактериального препарата и длительность курса терапии согласно российским практическим рекомендациям: стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М., 2014.

¹⁹ Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Мишушкин 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.

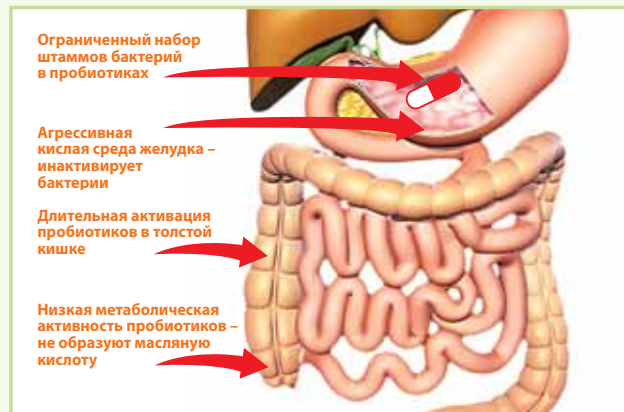


ПЕРЕОЦЕНКА РОЛИ ПРОБИОТИКОВ В СНИЖЕНИИ РИСКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИБИОТИКОВ

Несмотря на значительное количество исследований, эффективность пробиотиков для предотвращения ААД остается противоречивой. Данные последнего обзора 2017 года²⁰ указывают на низкое качество доказательств из-за большой статистической неоднородности включенных исследований, неоднородных групп пациентов, разной длительности приема антибиотиков, разнородности исследуемых штаммов бактерий и разных конечных критериев оценки эффективности.

Исследования, проведенные Британским национальным институтом здоровья с большими (3000 пациентов) однородными группами пациентов и применением высоких доз штаммов *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* показали отсутствие эффекта пробиотиков в отношении профилактики ААД в сравнении с плацебо²¹.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ПРОБИОТИКОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИИ²²



В связи с этим Американская гастроэнтерологическая ассоциация, согласно последнему консенсусу по пробиотикам 2020 года²³, не рекомендует рутинное применение пробиотиков для профилактики и лечения ААД, в том числе инфекции *Clostridioides difficile*.

²⁰ Rondanelli M., Faliva M.A., Perna S., Giacosa A., Peroni G. and Castellazzi A.M. (2017). Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes* 8, 521-543.

²¹ Allen S. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, Volume 382, Issue 9900, Pages 1249-1257, 12 October 2013.

²² Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Дармов И.В. Кишечная микрофлора. Взгляд изнутри. Сборник научных статей. Выпуск 2012, № 1.

²³ Grace L. Su et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* (2020) Aug; 159(2): 697-705



SACCHAROMYCES BOULARDII МОГУТ БЫТЬ НЕ ЭФФЕКТИВНЫ У ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ААД

Saccharomyces boulardii (сахаромицеты буларди) – дрожжеподобные грибы, оказывают антимикробное действие в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, не колонизируют толстую кишку, устойчивы к антибиотикам.

Эффективность *S. boulardii* для профилактики ААД изучена в 4 мета-анализах, которые продемонстрировали статистически достоверное снижение риска развития ААД у пациентов в стационаре с высоким риском развития *Clostridioides difficile*, т.е. патоген-специфической ААД. Однако у пациентов с идиопатической ААД, по данным 2 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, эффективность *S. boulardii* статистически не отличалась от плацебо²⁴.

S. boulardii следует применять у пациентов с риском развития ААД, ассоциированной с *Clostridioides difficile* (пациенты, получающие антибиотики в стационаре, с наличием иммунодефицита), а не для предотвращения идиопатической ААД¹².

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ *Saccharomyces boulardii*

Оказывают антимикробное действие в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов

Для профилактики ААД – препарат резерва при наличии условно-патогенной флоры

Не колонизируют, проходят транзитом толстую кишку, устойчивы к антибиотикам

Входят в Европейские рекомендации по лечению острых гастроэнтеритов у детей

При развитии идиопатической «простой» диареи (80-90% ААД) не влияют на водно-электролитный баланс в толстой кишке, не образуют масляную кислоту (бутират) и не оказывают защитного влияния на слизистую толстой кишки

Противопоказаны при непереносимости лактозы и фруктозы

²⁴ Ehrhardt S. et al. *Saccharomyces boulardii* to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Jan 29; 3(1).



ПРИМЕНЕНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

С учетом вышеуказанных механизмов развития идиопатической ААД наиболее рациональным представляется применение в качестве средства выбора препаратов, содержащих естественный метаболит – масляную кислоту, в эффективно заданной дозе с непосредственной доставкой активного вещества в толстую кишку.

Наиболее современным с точки зрения доставки в толстую кишку масляной кислоты и зарегистрированным на российском рынке препаратом является Закофальк.

Таблетка **Закофалька содержит 250 мг масляной кислоты** (в виде кальциевой соли), готового естественного бактериального метаболита, и **250 мг инулина**, природного пищевого волокна, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки – **полимерная мультиматриксная система NMX**, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь в вышележащих отделах ЖКТ. Это очень важно, т.к. **при приеме «незащищенной» масляной кислоты она будет быстро всасываться в желудке, не достигая толстой кишки и не оказывая позитивного эффекта.** Благодаря системе пролонгированного высвобождения, масляная кислота постепенно **распределяется по всей длине толстой, вплоть до сигмовидной и прямой кишок**, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита.

Закофальк NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день. Кроме того, **пролонгированное действие препарата позволяет принимать всю дозу Закофалька 1-2 раза в сутки**, а не многократно, что повышает приверженность пациентов к лечению.



КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВМЕСТЕ С АНТИБИОТИКАМИ

Восполняя дефицит масляной кислоты в толстой кишке, Закофальк нормализует абсорбцию воды и электролитов из просвета кишки, физиологически восстанавливает кишечную проницаемость и снижает количество бактерий, обладающих провоспалительной активностью²⁵.

По данным исследований, добавление Закофалька в схему антибиотикотерапии достоверно повышает концентрацию бутирата в кишечнике, способствует восстановлению численности бутират-продуцирующих бактерий и их метаболической активности по сравнению с пробиотиками²⁶.

Клинический эффект Закофалька выражается в предотвращении, минимизации или ускоренном регрессе побочных эффектов антибиотиков, что повышает приверженность пациентов и в итоге – эффективность антибактериальной терапии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЗАКОФАЛЬКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ААД



²⁵ Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 142 (6): 77-98.

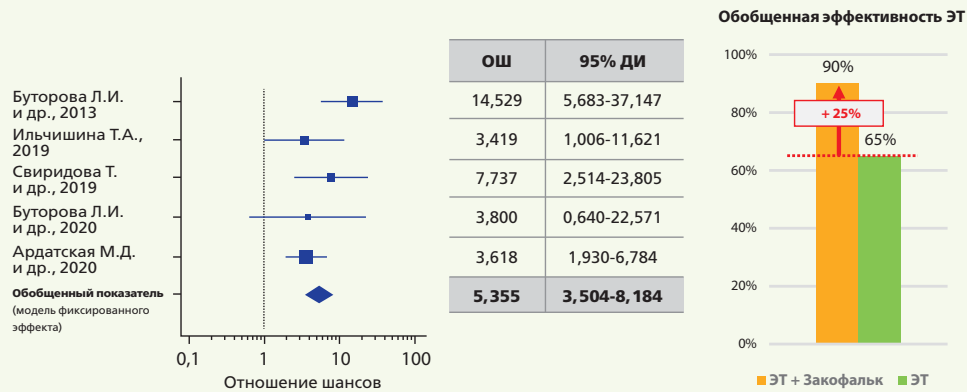
²⁶ Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнение клинико-метаболической эффективности пре- и пробиотиков при проведении оптимизированных протоколов эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2020; 92 (4).



ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА, МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ДОСТОВЕРНО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

По данным метаанализа 5 контролируемых исследований (706 пациентов), добавление Закофалька в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и способствует снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту). По всей видимости, увеличение эффективности эрадикации обусловлено повышением приверженности пациентов к лечению за счет улучшения профиля безопасности терапии²⁷.

ДОБАВЛЕНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ЗАКОФАЛЬК) В СХЕМЫ ЭРАДИКАЦИИ ДОСТОВЕРНО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА



По данным метаанализа, добавление Закофалька в схемы эрадикации достоверно снижает риск развития диареи и вздутия живота уже к концу первой недели лечения и горечи во рту – к концу второй недели²⁷.

ЗАКОФАЛЬК УДОБНО ПРИНИМАТЬ ВМЕСТЕ С ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ

- 2 ТАБЛЕТКИ ОДНОКРАТНО ИЛИ РАЗДЕЛЬНО
- С ПЕРВОГО ДНЯ ПРИЕМА ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
- КУРС – 14 ДНЕЙ

²⁷ Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2021, № 2.



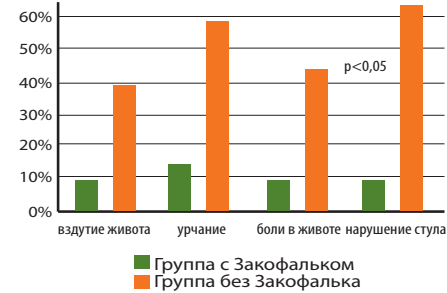
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНΟΣИМОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Антимикробная терапия акне, согласно современным рекомендациям, требует длительного применения антибиотиков, курс – 8 недель.

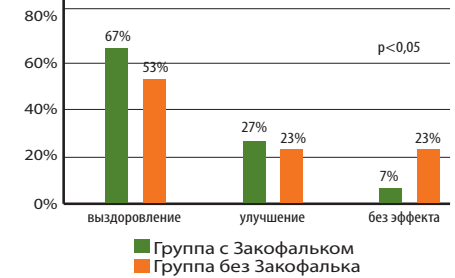
Длительный прием антибактериальных препаратов повышает риск развития идиопатической ААД, что снижает приверженность пациентов к лечению, вследствие чего они отказываются от приема антибиотиков, так и не завершив полный курс терапии угревой болезни. Это в свою очередь является одной из причин развития антибиотикорезистентности и снижает эффективность лечения.

ДОБАВЛЕНИЕ ЗАКОФАЛЬКА К КУРСУ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ²⁸

Существенно улучшает переносимость антимикробной терапии акне

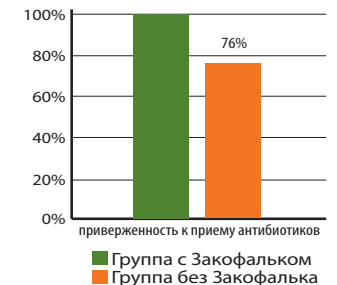


Значительно повышает эффективность антимикробной терапии акне



Для повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне Закофальк применяется в дозе 3 таблетки в сутки с первого дня приема антибиотиков, на протяжении всего курса лечения (8 недель)

Повышает приверженность пациентов к лечению



²⁸ Леденцова С.С. и др. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. Лечащий врач. 2018, № 5.

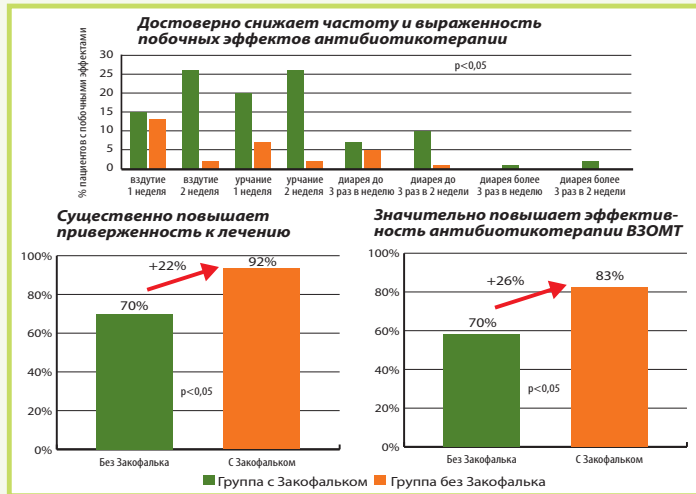


ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА (ВЗОМТ)

Антимикробная терапия ВЗОМТ, согласно современным рекомендациям, включает комбинацию антибиотиков и длительный курс 10-14 дней, что повышает риск развития идиопатической ААД и снижения приверженности пациенток лечению.

Низкая приверженность может приводить к досрочному прерыванию терапии после купирования основных проявлений заболевания, что ведет к неполной эрадикации возбудителей и, соответственно, к обострениям в дальнейшем или формированию осложнений ВЗОМТ – бесплодию, эктопической беременности и хронической тазовой боли²⁹.

Добавление Закофалька к курсу антибактериальной терапии позволяет добиться полной эрадикации возбудителей ВЗОМТ у 83% пациенток, увеличивая эффективность лечения на 26%³⁰.



Для повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза Закофальк принимается по 2 таблетки 1 раз в сутки, с первого дня приема антибиотиков, курс – 14 дней.

²⁹ Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015, № 4.

³⁰ Доманова Е.В. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии ВЗОМТ. Лечащий врач. 2019.



ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА, ЗАКОФАЛЬК В 2,5 РАЗА СНИЖАЕТ ОБЩУЮ ЧАСТОТУ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СО СТОРОНЫ ЖКТ

По данным метаанализа³¹ 9 контролируемых исследований (1409 пациентов), добавление Закофалька в схемы антибактериальной терапии способствует достоверной регрессии побочных эффектов антибиотиков, являющихся проявлением идиопатической ААД.

ДОБАВЛЕНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ЗАКОФАЛЬК) В СХЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СПОСОБСТВУЕТ ЗНАЧИМОМУ СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА

Анализ	Включенные в анализ исследования, n	ОШ (95% ДИ)	p	Гетерогенность, I ² , %
Общая частота ПЯ со стороны ЖКТ	4	0,424 (0,218-0,824)	0,011	65,35
Диарея (1-я неделя)	6	0,228 (0,103-0,507)	<0,001	0
Диарея (2-я неделя)	7	0,141 (0,0732-0,271)	<0,001	0
Вздутие живота (1-я неделя)	7	0,392 (0,180-0,854)	0,018	79,72
Вздутие живота (2-я неделя)	6	0,136 (0,0480-0,384)	<0,001	80,92
Горечь во рту (1-я неделя)	4	0,519 (0,240-1,125)	0,097 (ns)	69,72
Горечь во рту (2-я неделя)	4	0,284 (0,115-0,700)	0,006	71,91

Примечание: ns – статистически не значимо

Добавление Закофалька в схемы антибиотикотерапии приводит к достоверному регрессу:

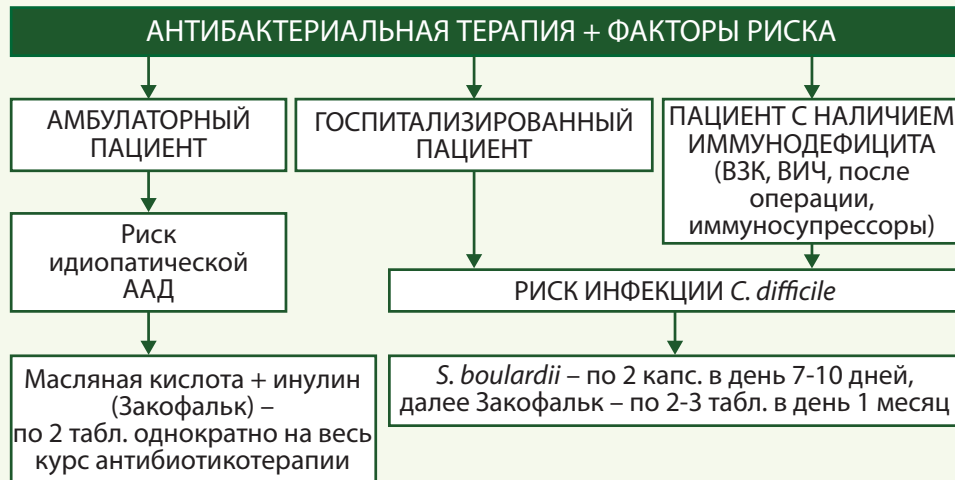
- ↓ общей частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ в 2,5 раза;
- ↓ диареи в 7 раз;
- ↓ вздутия живота в 7 раз;
- ↓ горечи во рту к концу 2 недели в 3,5 раза.

³¹ Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адьювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. Consilium Medicum. 2021; 23(5): 402-406.



ВЫБОР СТРАТЕГИИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ААД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Суммируя вышеуказанные данные современных исследований, предложена стратегия предупреждения ААД в зависимости от клинической ситуации и риска развития идиопатической ААД или патоген-специфической ААД¹². При назначении антибиотикотерапии амбулаторному пациенту с наличием факторов риска ААД, следует применять комбинацию масляной кислоты и инулина (Закофальк) по 2 таблетки в день на весь курс приема антибиотиков. При назначении антибиотиков пациентам в стационаре с наличием иммунодефицитного состояния (ВЗК, ВИЧ-инфекция, после операции на органах брюшной полости, получающих иммуносупрессивную и противоопухолевую терапию) повышается риск ААД, ассоциированной *Clostridioides difficile*, следует применять *S. boulardii* (по 2 капсулы в день 7-10 дней), а далее Закофальк (по 2-3 таблетки в день 1-2 месяца).



ПРИМЕНЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ДОБАВЛЕНИЕ ЗАКОФАЛЬКА К КУРСУ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ¹²



Предотвращает развитие симптомов кишечной диспепсии



Позволяет не отказываться от приема антибиотиков в течение всего курса



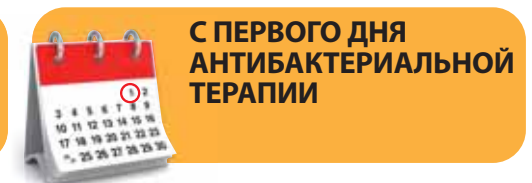
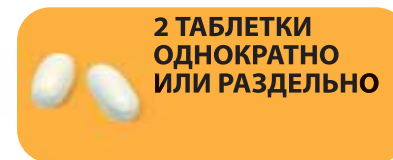
Повышает эффективность антибиотикотерапии и снижает резистентность



Закофальк включен в Национальные рекомендации (стандарт) по диагностике и лечению дисбиоза кишечника, принятые Российским национальным обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), 2014¹⁹



ЗАКОФАЛЬК УДОБНО ПРИНИМАТЬ ВМЕСТЕ С АНТИБИОТИКАМИ



* Минимальный курс, при курсе антибиотиков более 14 дней Закофальк назначается на все время приема антибактериальной терапии
 ** В расчете на курс 14 дней



СНИЖЕНИЕ ПРОДУКЦИИ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КИШЕЧНИКЕ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО С БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19



ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-ИНФЕКЦИИ

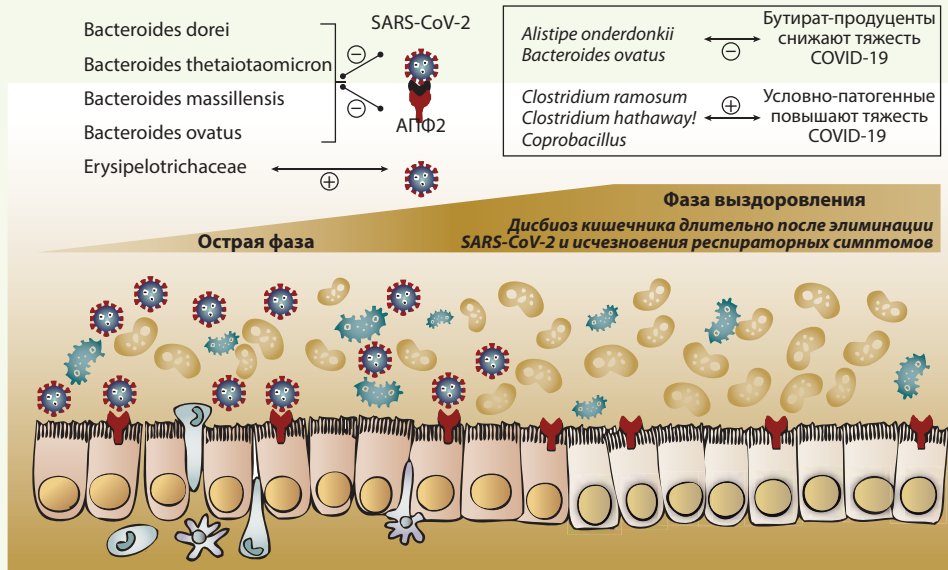
НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА ПРИ COVID-19³²

↓ бутират-продуцирующих бактерий

Eubacterium ventriosum, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* taxa

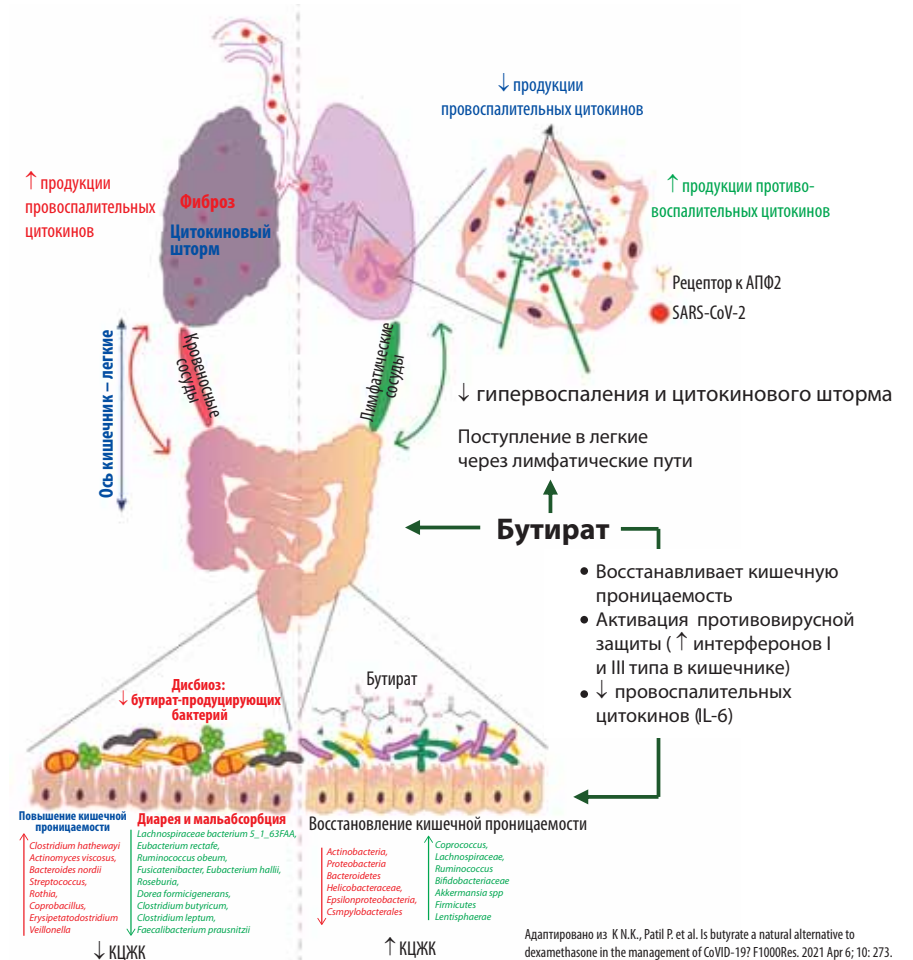
↑ рост условно-патогенных бактерий

Clostridium hathewayi, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*



Некоторые виды бутират-продуцентов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ2, потенциально препятствуют проникновению коронавируса через кишечник и снижают вирусную нагрузку. При этом снижение численности бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания.

В настоящее время активно изучается роль дефицита бутирата в патогенезе COVID-19. Масляная кислота рассматривается как потенциальное средство вспомогательной терапии коронавирусной инфекции^{33, 34, 35}.



Адаптировано из K.N.K., Patil P. et al. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? F1000Res. 2021 Apr 6; 10: 273.

³² Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.S., Ng S.C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology. 2020 Sep; 159(3): 944-955.e8.

³³ K.N.K., Patil P., Bhandary S.K., Haridas V., N.S.K., E.S., Shetty P. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? F1000Res. 2021 Apr 6; 10: 273.

³⁴ Li J., Richards E.M., Handberg E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. Hypertension. 2021 Feb; 77(2): e13-e16.

³⁵ Archer D.L., Kramer D.C. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. Front Med (Lausanne). 2020 Jun 5; 7: 292.



ЗАКОФАЛЬК ВКЛЮЧЕН В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НОГР «ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19»

«Пероральное введение пробиотиков, содержащих штаммы бутират-продуцирующих бактерий (в РФ не зарегистрированы) или непосредственно масляной кислоты, может уменьшить воспаление и способствовать восстановлению целостности слизистой и микробиома кишечника и активации факторов кишечной противовирусной защиты. Увеличение концентрации КЦЖК в кишечнике способствует поступлению бутирата через кровеносные и лимфатические сосуды (по оси «кишечник – легкие») в легочную ткань и может подавлять гипервоспаление и цитокиновый шторм наряду с индукцией образования противовоспалительных цитокинов, которые восстанавливают легкие после острых респираторных расстройств, связанных с COVID-19³³».

Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», бутират кальция (Закофальк) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей³⁶.

³⁶ Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179(7): 4-51.



МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ КИШЕЧНИКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КИШЕЧНОЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ВИРУСНОЙ) ИНФЕКЦИИ (ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ)

У существенного числа пациентов диарея сохраняется после регресса основной симптоматики COVID-инфекции, поскольку бутират-опосредованные нарушения функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов!

Сотрудниками клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова предложена схема реабилитационной терапии толстой кишки после перенесенной кишечной (в том числе вирусной) инфекции, с применением Закофалька³⁷.

**Закофальк в моно- или комбинированной терапии:
начальная доза – 3-4 таблетки в день 2 недели**



³⁷ Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии / Захаренко С.М.; Военно-мед. акад. им. С.М. Кирова, каф. инфекционных болезней. – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.: ил. – ISBN 978-5-9500691-6-1.



ЗАКОФАЛЬК ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ЗАКОФАЛЬК[®]_{NMX} для восполнения дефицита масляной кислоты при:

- ✓ Дисбиозе толстой кишки
- ✓ Антибиотикотерапии
- ✓ Язвенном колите и болезни Крона
- ✓ Операции на толстой кишке
- ✓ После перенесенных ОКИ
- ✓ После приема антибиотиков
- ✓ Радиационном и ишемическом колитах
- ✓ СРК с запором и диареей
- ✓ Дивертикулярной болезни кишечника
- ✓ Для профилактики рака толстой кишки

ЗАКОФАЛЬК[®]_{NMX} НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, НО УСКОРЯЕТ ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Схема приема

Начальная доза:
3-4 таблетки в сутки,
1-2 недели



Базовая терапия
основного
заболевания



Поддерживающая доза:
1-2 таблетки в сутки,
от 2 недель до
нескольких месяцев

✓ Более быстрое купирование симптомов
✓ Более стойкая ремиссия

Ускоренная репарация и улучшение слизистой толстой кишки



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

