

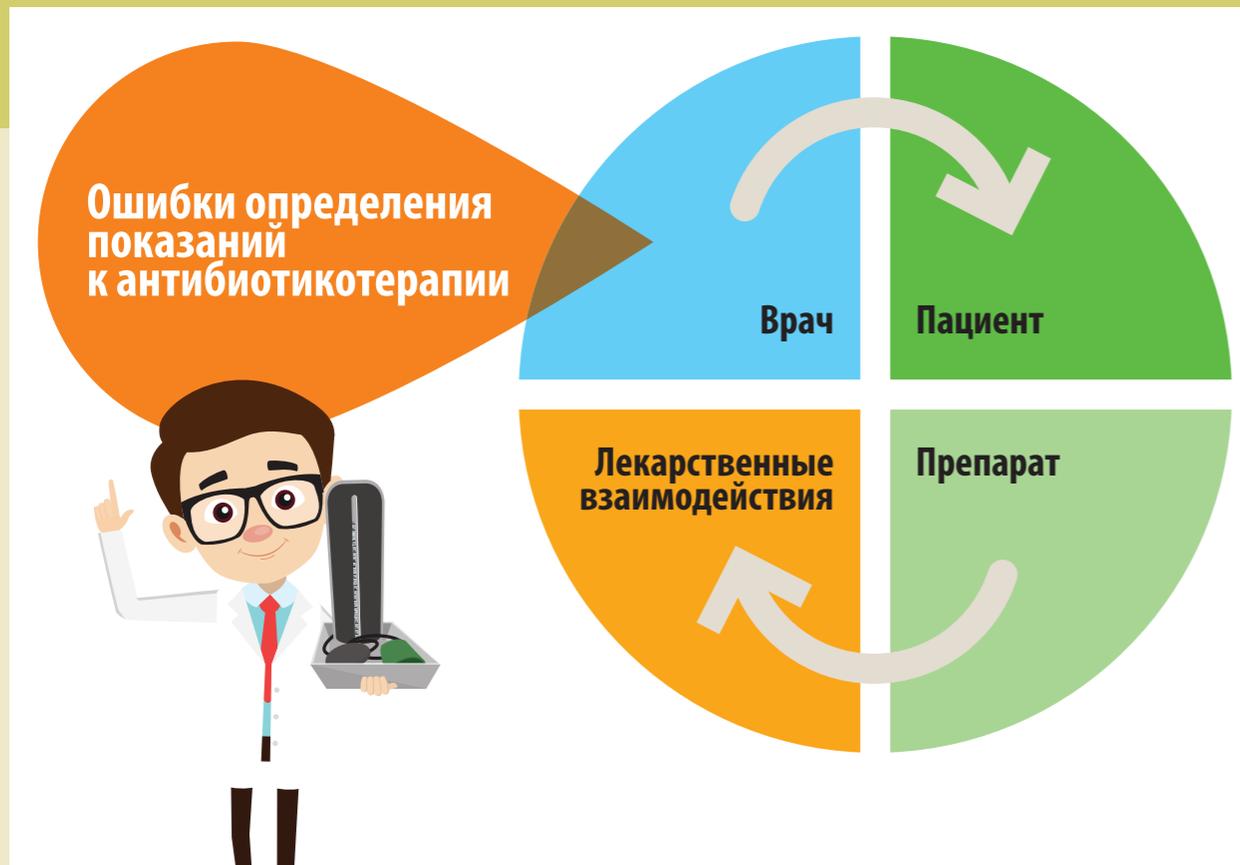
Захаренко С.М.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Кафедра инфекционных болезней



Повышение
эффективности
антибиотикотерапии

Неудачи антибиотикотерапии



С момента своего открытия в начале 20-го века антибиотики спасали жизни и облегчали страдания миллионов людей. Они являются наиболее важным инструментом в лечении инфекционных заболеваний. К сожалению, антибиотики – это класс лекарственных препаратов, эффективность которых со временем может снижаться. Неудачи антибиотикотерапии обусловлены целым рядом причин. Среди наиболее частых из них – ошибочные действия врача, назначившего антибиотик, несоблюдение правильных рекомендаций врача пациентом, особенности конкретного препарата, неучтенные лекарственные взаимодействия и др. К типичным врачебным ошибкам относится неверное определение показаний для антибиотикотерапии.

Диагноз = Антибиотик

75% всех антибиотиков назначается амбулаторно при остром синусите, остром фарингите, остром бронхите и неспецифических инфекциях верхних дыхательных путей, для лечения «простуды» и насморка.

Материалы 7 контролируемых исследований подтверждают, что **при неспецифических заболеваниях верхних дыхательных путей назначение антибиотиков нецелесообразно**, т.к. в большинстве случаев инфекции верхних дыхательных путей носят вирусный характер, а бактериальные осложнения возникают достаточно редко.

Великобритания, июнь 1986 г. – август 2006 г. когортное исследование на основании первичных обращений взрослых по поводу ОРЗ.

Из **1 531 019** посещений с диагнозом ОРВИ в **65%** случаев назначены антибиотики.

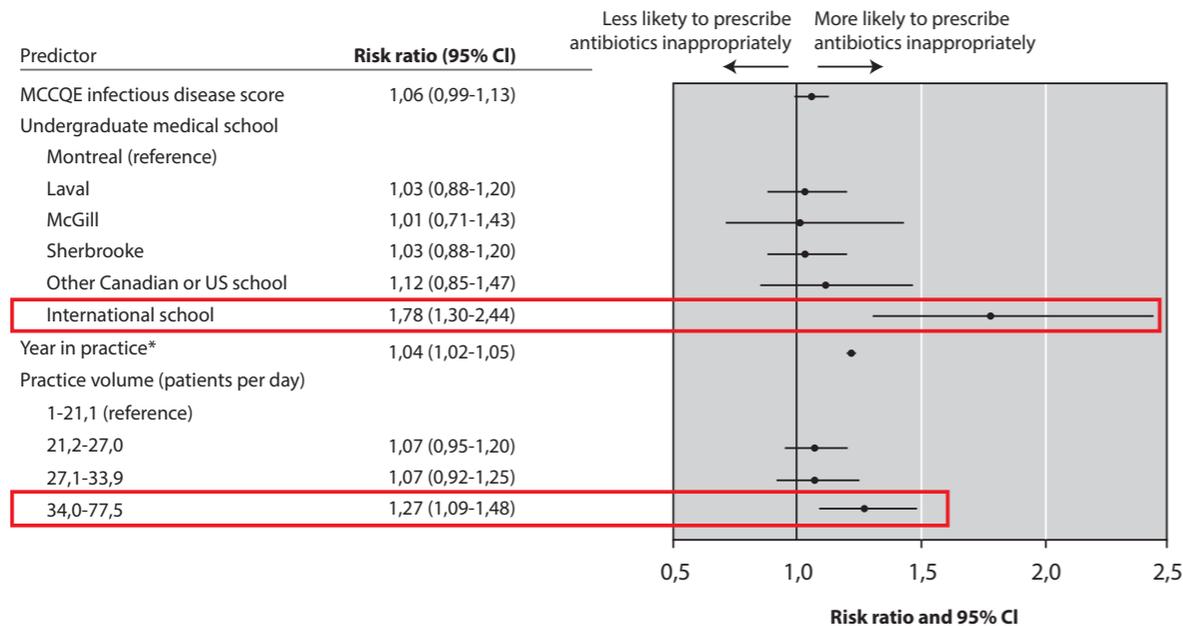
Meropol S.B. et al. Ann Fam Med. March/April 2013; 11(2)

Высокая частота неадекватной этиотропной терапии

Высокая частота неадекватной антибиотикотерапии связана с некоторыми «стандартными» клиническими ситуациями. Так, например, несмотря на огромное количество контролируемых исследований, убедительно продемонстрировавших, что абсолютное большинство острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей вызывается вирусами и антибиотики в этих ситуациях не оказывают значимого клинического эффекта, во многих странах мира принято назначение именно этой группы лекарственных препаратов. Анализ двадцатилетней практики лечения острых респираторных заболеваний в Великобритании показал, что 65% пациентов с таким диагнозом получали антибиотики. Аналогичная статистика имеется и по другим странам, в том числе России.

Предикторы неадекватной антимикробной терапии

Предикторами ошибочного назначения антибиотиков при вирусных инфекциях, по данным канадского исследования (Cadieux G. и соавт., 2007), является большая нагрузка на врача (более 34 пациентов в день) и активное обучение в международных школах. Слепое следование чужим рекомендациям по выбору антимикробных препаратов очень часто приводит к ошибочным решениям.



Предикторы неадекватной антимикробной терапии при вирусной респираторной инфекции (726 врачей)

*The plot shows the effect of 5 years in practice.

Note: CI = confidence interval, MCCQE = Medical Council of Canada Qualifying Examination.

Cadieux G. et al. CMAJ. Oct 9, 2007; 177(8)

15 лет борьбы с назначением антибиотиков

США, период с 1993 по 2008 год

По информации Центра по контролю и предотвращению заболеваний, за указанный период количество рецептов на антибиотики, выписанных американцам младше 15 лет, сократилось на 10 процентов.

На 25% снизилось количество антибиотиков, назначенных детям при острых респираторных инфекциях.

При этом количество антибиотиков, выписанных детям при воспалении бронхов, среднего уха и носовых пазух, практически не изменилось.

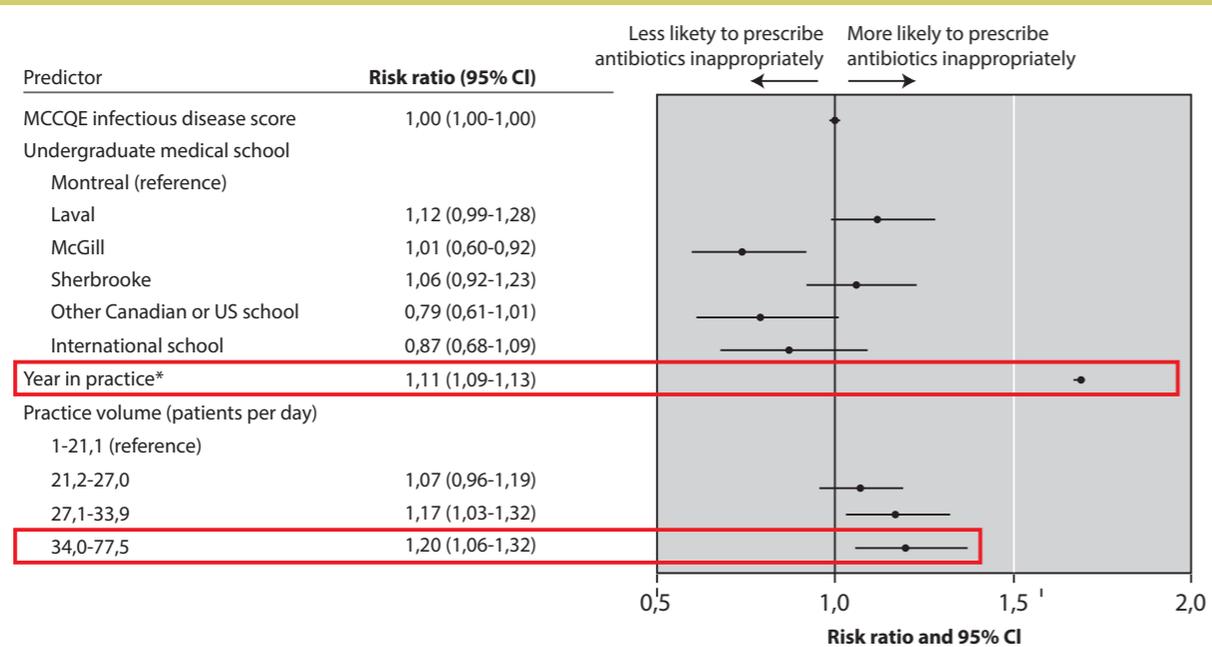
<http://medportal.ru/mednovosti/news/2011/09/02/abkidus/>

Избирательное восприятие информации человеком создает еще одну проблему при обучении медицинских специалистов. Так, активная работа Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC) в США в течение 15 лет позволила снизить количество назначавшихся при острых респираторных инфекциях антибиотиков у детей на 25%. В программу обучения не были включены другие нозологические формы, вызываемые преимущественно вирусными агентами (острые бронхиты, средний отит и т.п.), и частота назначения антибиотиков в этих случаях не изменилась.



Предикторы неадекватной антимикробной терапии

Даже в случае правильно принятого решения о проведении антибиотикотерапии у больных с респираторными инфекциями врачи регулярно совершают ошибки, особенно в ситуациях, когда требуется выбрать альтернативный вариант терапии. В большинстве случаев ошибки совершаются в пользу «старых» антибиотиков. Этому способствует длительный период самостоятельной работы. Даже врачи, работающие 5 лет, лучше знают именно препараты прошлых лет. Также важной причиной оказалось превышение числа пациентов в день более 34.



Предикторы неадекватного назначения препаратов 2-й и 3-й линии в качестве средств первой линии при бактериальных респираторных инфекциях (726 врачей). *The plot shows the effect of 5 years in practice. Note: CI = confidence interval, MCCQE = Medical Council of Canada Qualifying Examination.

Cadieux G. et al. CMAJ. Oct 9, 2007; 177(8)

Симптом = Антибиотик

Проспективное исследование реальной практики назначения лекарственных препаратов при остром кашле и инфекции нижних дыхательных путей – 3402 взрослых пациента в 13 странах

Пациенты с желтой или зеленой мокротой и кашлем вне зависимости от общего самочувствия получали антибиотики почти в 3 раза чаще, чем пациенты с кашлем без мокроты или с бесцветной мокротой (OR: 3.2, 95% CI: [2.1, 5.0])

Butler C.C. et al. Eur Respir J. 2011 Jul;38(1)

Высокая частота неадекватной этиотропной терапии

Не приносит пользы и слепое «следование за отдельными симптомами». Так, при наличии кашля с выделением мокроты желтого или зеленого цвета врачи почти в 3 раза чаще назначали антибиотики, чем при наличии бесцветной мокроты. Как быть с курильщиками, у которых даже без простудного заболевания часто отмечается отхождение желтоватой мокроты? Аналогичным образом реагируют врачи на сочетание повышенной температуры тела и послабления стула, в котором обнаруживаются примеси крови и слизи. В большинстве случаев при опросе без уточняющих вопросов на семинарах, доктора в первую очередь подозревают в таком случае дизентерию или какую-то иную кишечную инфекцию и рекомендуют назначить антибиотик.



Страх осложнений = Антибиотик

США, ретроспективное исследование с 1 января 2005 года по 31 декабря 2009 года

270 057 пациентов с гриппом (средний возраст 31,6 года)

Антибиотики были назначены 58 477 (21,65%) пациентам

Среди пациентов, получавших антибиотики, 99% не имели последующей бактериальной инфекции дыхательных путей и 79% не имели ни вторичной инфекции, ни доказательств сопутствующих заболеваний, требовавших антибиотикотерапии

Если ежегодный уровень заболеваемости гриппом 10%, то ежегодные расходы, связанные с неправильным назначением антибиотиков при лечении гриппа, составляют порядка 211 млн долларов

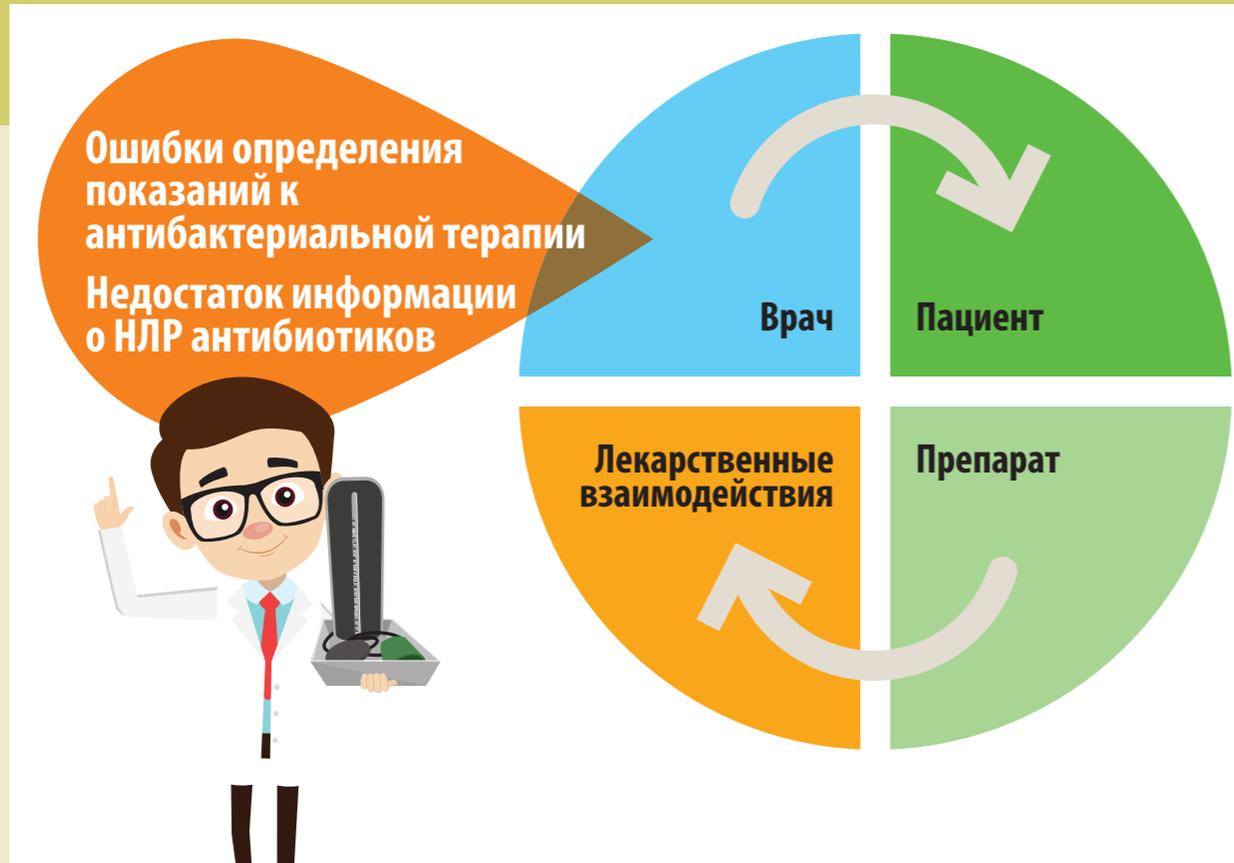
Misurski D.A. et al. Am J Manag Care. 2011 Sep;17(9):601-8.

Высокая частота неадекватной этиотропной терапии

Следующей причиной типичных ошибок является желание предотвратить возможные осложнения бактериальной природы. «Если рано назначить антибиотик, то осложнения не смогут развиваться» – типичный пример ошибочной точки зрения. Антибиотикопрофилактика вторичной бактериальной инфекции при гриппе, как показал анализ 5-летней практики лечения гриппа в США, нужна лишь 4,55% больных, в то время как антибиотики назначались 21,65% пациентов! По оценке Misurski D.A. и соавт. (2011), если ежегодный уровень заболеваемости гриппом принять за 10%, то ежегодные расходы, связанные с неправильным назначением антибиотиков при лечении гриппа, составляют порядка 211 млн долларов.

Неудачи антибиотикотерапии

Следующая группа ошибок связана с отсутствием достоверной информации о частоте и характере **нежелательных лекарственных реакций (НЛР)**, регистрируемых в нашей стране. Низкая активность работников практического здравоохранения в предоставлении спонтанных сообщений, обусловленная низкой мотивацией врачей, нехваткой времени на заполнение бланков и отправку сообщений, страх преследования и недостаточные знания в области фармаконадзора – вот некоторые причины «низкой частоты НЛР в России», по мнению Хосевой Е.Н. и Морозовой Т.Е. [Качественная клиническая практика. – 2013. – №3. – С.40-45].



Согласно золотому стандарту фармаконадзора, в Российской Федерации с населением 142 млн чел.



Должно поступать



40-60 тысяч сообщений
о НЛР в год



В 2007 году поступило
192 сообщения о НЛР

В 2008 году поступило
1040 сообщений о НЛР

**Россия –
должно
поступать
40-60 тысяч
сообщений**

*Лепахин В.К., Астахова А.В., Торопова И.А.
Роль Федерального центра мониторинга безопасности лекарств в системе
фармаконадзора в России. Москва, 15.12.2009*

Действительно, при сопоставимом качестве лекарственных препаратов и частоте их назначения в России с другими странами у нас ежегодно ожидалось бы до 6000 сообщений о НЛР разной степени тяжести. В реальной практике их регистрировалось в 2008 году немногим более 1000. Активизация работы в этом направлении и создание единой информационной системы позволили собрать в 2010 году уже около 10 000 сообщений об эпизодах нежелательных реакций и терапевтической неэффективности лекарственных препаратов [*Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, мониторинга безопасности лекарственных препаратов, контроля проведения клинических исследований лекарственных препаратов за 2010 год, Москва, 2011 г.*]. Вместе с тем обычному практикующему врачу и до настоящего времени все еще сложно получить официальные статистические данные о частоте НЛР и наиболее часто встречающихся в этой статистике препаратах.

Последствия нерациональной антибиотикотерапии



Формирование популяции резистентных штаммов



Нежелательные эффекты применения АМП, в том числе антибиотикоассоциированные состояния и аллергические реакции



Повышение стоимости терапии



Замедленное выздоровление



Нерациональная антибиотикотерапия способствует формированию антибиотикорезистентных штаммов, повышает общую стоимость лечения, замедляет наступление выздоровления, а в ряде случаев приводит к появлению антибиотикоассоциированной диареи (ААД). К сожалению, в связи с отсутствием в Российской Федерации доступной статистики по числу нежелательных лекарственных реакций, в т.ч. по антибиотикам, многие из них остаются не распознаны врачом, о них не сообщается в центр по мониторингу за побочным действием лекарств, даже доступная статистическая информация остается далеко не полной, а истинное число случаев ААД остается неизвестным.

Частота ААД и инфекции *Clostridium difficile* в госпитале в Южной Корее

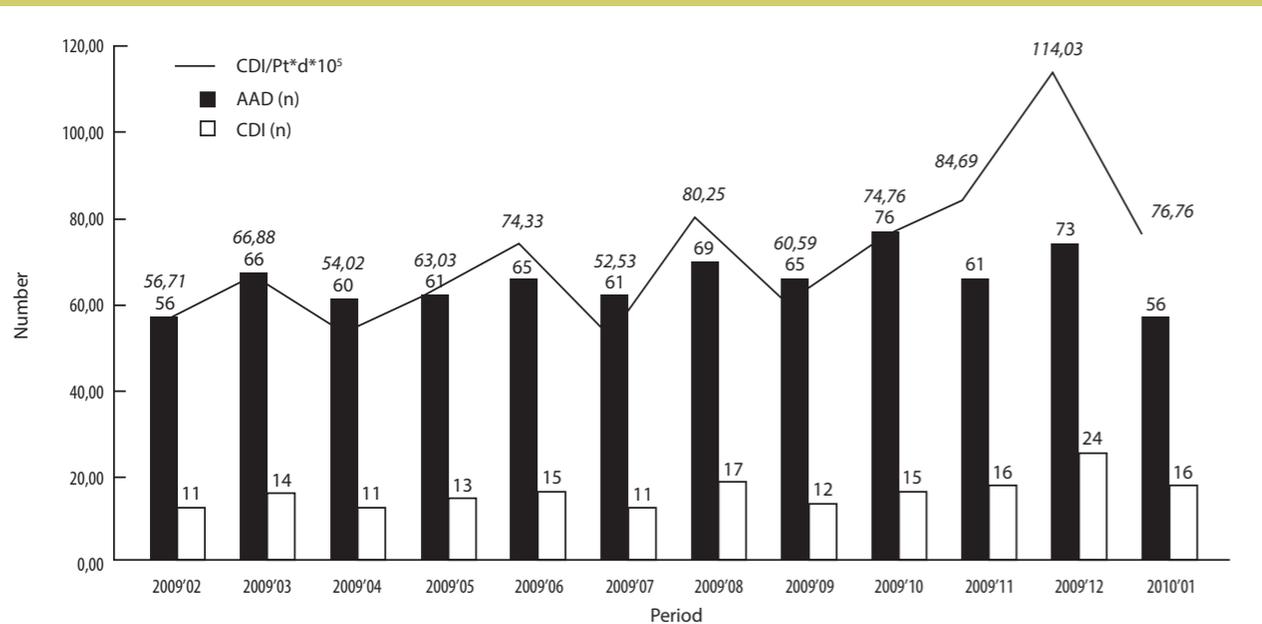


Fig. 1. The number of AAD patients and GDI patients is shown by bars and the incidence of GDI patients per 100,000 patient days by line with italic number AAD, antibiotic associated diarrhea; GDI, *Clostridium difficile* infection; Pt*d, patient-day.

Kim J. et al. J Korean Med Sci 2011; 26

Однако в ряде стран такая статистика ведется, и, например, в Южной Корее в 2009-2010 годах в стационарах ежемесячно регистрировалось 56-76 случаев ААД и 11-24 случая инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Частота инфекции *Clostridium difficile* достигала 114 на 100 000 пациенто-дней.



Неудачи антибиотикотерапии

Не менее важной причиной неудач антибиотикотерапии, ведущих к возникновению ААД, является недооценка факторов риска у конкретного пациента. Считается, что потенциальный риск развития синдрома кишечной диспепсии имеется при назначении любого антибиотика и любой продолжительности курса терапии. При наличии и особенно сочетании нескольких факторов, риск развития ААД возрастает.





Антибиотико-ассоциированная диарея

Идиопатическая

(без инфекционного агента)
– гибель представителей нормальной микрофлоры и нарушение целостности слизистой оболочки толстой кишки, вызванные действием антибиотиков

Патоген-специфическая

C. difficile

C. perfringens

K. oxytoca

Захаренко С.М., 2017

Патогенетические типы ААД

По современным представлениям выделяют две группы антибиотико-ассоциированных диарей. Первая – идиопатические, т.е. мы не можем назвать одного или двух ведущих микробиологических агентов, приводящих к возникновению этой НЛР. Как правило, регистрируется активация группы преимущественно условно-патогенных микроорганизмов на фоне утраты контролирующего влияния нормобиоты. В большинстве случаев в патогенезе состояния имеет решающее значение нарушение ферментативных процессов в тонкой кишке с последующим «подключением» нескольких патогенетических механизмов формирования диарей – осмотического, секреторного, воспалительного и др., а в клинической картине доминирует синдром энтерита. Вторая группа ААД – патоген-специфические состояния, обусловленные избыточным ростом и повышением экспрессии факторов патогенности конкретными бактериальными агентами. Чаще всего это *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* и *Klebsiella oxytoca*. При каждом из этих состояний патогенез развивающегося преимущественно колита имеет свои особенности и связан с продукцией этими бактериями токсинов.



ААД

10-25%	• Амоксициллин/клавуланат
15-20%	• Цефиксим
5-10%	• Ампициллин или клиндамицин
1-2%	• Фторхинолоны
>1%	• Триметоприм-сульфаметоксазол

Hensgens, M.P.M. J Antimicrob Chemother 67(3), March 2012

Инфекция *Clostridium difficile*

Группы риска

- ЦФ II (OR=3,3)
- ЦФ III (OR=5,3)
- карбапенемы (OR=4,7)

Не выявлен риск для ЦФ I и макролидов

Пациенты с CDI получали чаще несколько препаратов разных классов в больших суточных дозах

Антибиотики-триггеры при ААД и инфекции *Clostridium difficile*

Безусловно, главным фактором риска возникновения ААД являются сами антибиотики. Однако в общей структуре причин ААД лидером является амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой (1-е место, 10-25% всех случаев), далее следуют цефиксим (15-20%), ампициллин и клиндамицин (5-10%). Почему же в этой статистике отсутствует линкомицин, который при неадекватном дозировании почти в 50% случаев вызывает дискомфорт в животе и не менее редко – послабление стула? Просто это препарат сегодня назначается существенно реже. В тоже время триггерами **инфекции *Clostridium difficile* (CDI)** чаще всего являются цефалоспорины II и III третьего поколения, в нашей стране чаще всего цефтриаксон, а также карбапенемы.

Table 4

Rates of AAD among patients who received the classes of antibiotics in the ED

Antibiotic	Number treated (%)	Percentage with AAD (95% CI)
Cephalosporin	91 (36,8)	19,8 (11,4-28,1)
Cephalosporin alone	47 (19,0)	14,9 (4,3-25,5)
Cephalosporin + other	44 (17,8)	25,0 (11,7-38,3)
Bactrim ¹	40 (16,2)	15,0 (3,4-26,6)
Vancomycin ^b	42 (17,0)	21,4 (8,5-34,4)
Clindamycin	50 (20,2)	30,0 (16,8-43,2)
Clindamycin alone	34 (13,8)	26,5 (10,9-42,1)
Clindamycin + other	16 (6,5)	37,5 (10,9-64,1)
Macrolide	21 (8,5)	19,0 (0,7-37,4)
Macrolide alone	13 (5,3)	7,7 (0,0-24,5)
Macrolide + other	8 (3,2)	37,5 (0,0-80,7)
All penicillins ^c	46 (18,6)	19,6 (7,7-31,5)
Penicillin	20 (8,1)	25,0 (4,2-45,8)
Penicillin alone	16 (6,5)	18,8 (0,0-40,2)
Penicillin + other	4 (1,6)	50,0 (0,0-100)
Penicillin/I	25 (10,5)	15,4 (0,5-30,3)
Penicillin/I alone	19 (7,7)	21,1 (0,8-41,2)
Penicillin/I + other	7 (2,8)	0,0
Quinolone	29 (11,7)	6,9 (0,0-16,7)
Quinolone alone	21 (8,5)	4,8 (0,0-14,7)
Quinolone + other	8 (3,2)	12,5 (0,0-42,1)
Doxycycline + other ^d	12 (8,5)	8,3 (0,0-26,7)

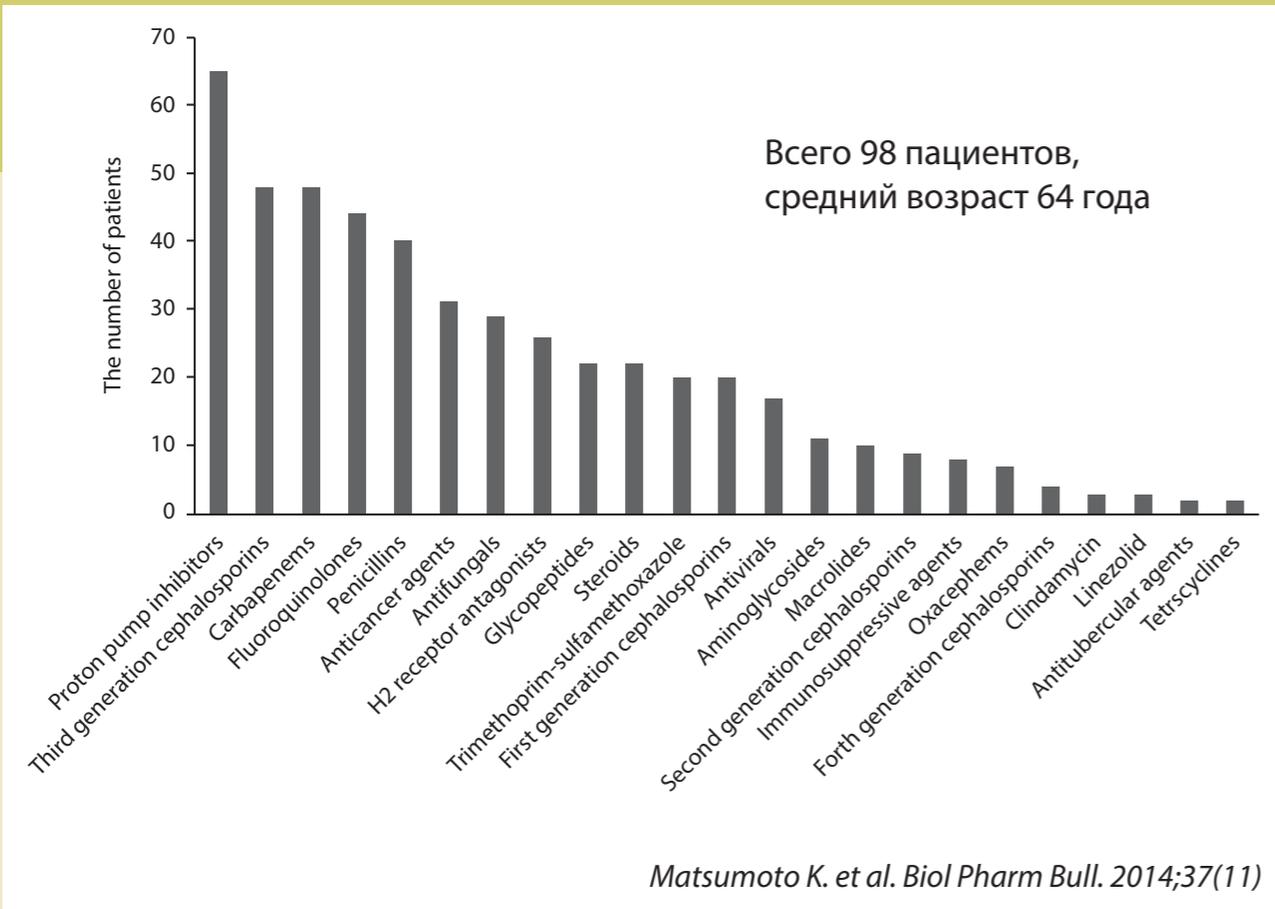
Quinolone = fluoroquinolones, penicillin/I = penicillin inhibitor combination antibiotic,

^a No difference when used as monotherapy or in combination.^b Used only in combination with other antibiotics.^c Combining the penicillin and PCN Combo groups.^d All AAD in combination therapy group; 4 patients in monotherapy did not develop AAD.*Haran J.P. et al. Am J Emerg Med. 2014 Oct;32(10)*

Комбинация антибактериальных препаратов всегда повышает вероятность возникновения ААД

Анализ практики назначения антибиотиков в амбулаторных условиях показал, что в таких ситуациях врачи склонны выбирать комбинированную антибиотикотерапию. Как видно из результатов представленного исследования, комбинированная терапия всегда повышает вероятность возникновения ААД. Если при монотерапии цефалоспоридами этот риск составляет 14,9%, то в комбинации с любым другим антибиотиком он возрастает до 25%. Еще значимее увеличение риска при назначении пенициллина: с 18,8 до 50,0! Аналогичная закономерность характерна для всех групп антибиотиков.





Число пациентов, принимавших тот или иной препарат в 2 месяца, предшествовавших дебюту инфекции *Clostridium difficile*

Второе место из лекарственных препаратов неожиданно для многих врачей занимают ингибиторы протонной помпы. В предшествовавшие дебюту *Clostridium difficile*-инфекции 2 месяца эти препараты получали 65% пациентов. H2-гистаминоблокаторы оказались менее опасны, и частота их применения в этой группе пациентов не превышала 28%. Еще реже ко-фактором развития CDI являлись противовирусные препараты, иммуносупрессанты, противотуберкулезные препараты.



Наиболее частые факторы риска ААД

В амбулаторной практике наибольшее значение имеют:

- Пожилой возраст (хроническая ишемия слизистой толстой кишки на фоне атеросклероза, снижение колонизационной резистентности)
- Применение комбинации 2 антибиотиков
- Смена антибиотика (на 2-3-й день в случае неэффективности антибиотика первой линии)
- Длительный (более 5 дней) курс
- Частые (2-3 раза в год) курсы антибиотикотерапии

Частота отмены антибиотиков вследствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов с наличием 2 и более факторов риска составляет 18%*

Буторова Л.И. и соавт. Лечащий врач. – 2013. – №3

Как видно из представленных данных, наиболее неблагоприятным является сочетание факторов, ведущих к снижению колонизационной резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и возникновению фонового дисбиоза кишечника, и агрессивной антибиотикотерапии. Увеличение продолжительности лечения антибиотиком, повторные курсы, комбинированная терапия еще больше увеличивают вероятность возникновения ААД. При сочетании двух из приведенных факторов почти у каждого 5-го пациента приходится отменять назначенное лечение.



Клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков	Факторы риска ААД
Эрадикация <i>H.pylori</i>	Комбинация 2 антибиотиков Длительный курс – 14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей: - Обострение хронического синусита - Острый тонзиллит - Рецидивирующий А-стрептококковый тонзилит	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс 10-14 дней
Инфекции нижних дыхательных путей: - Обострение ХОБЛ	Амоксициллин/клавуланат + Длительный курс 10-14 дней
Инфекции мочевыводящих путей: - Неосложненный пиелонефрит (не требующий госпитализации) - Обострение хронического простатита	Длительный курс 10-14 дней Длительный курс 2-6 недель
Инфекции кожи: - Угревая сыпь: ср.-тяж. и тяжелые акне (в частности, узловато-кистозные) - Рожа - Инфицированная диабетическая стопа	Длительный курс 6-8 недель Длительный курс 10-14 дней

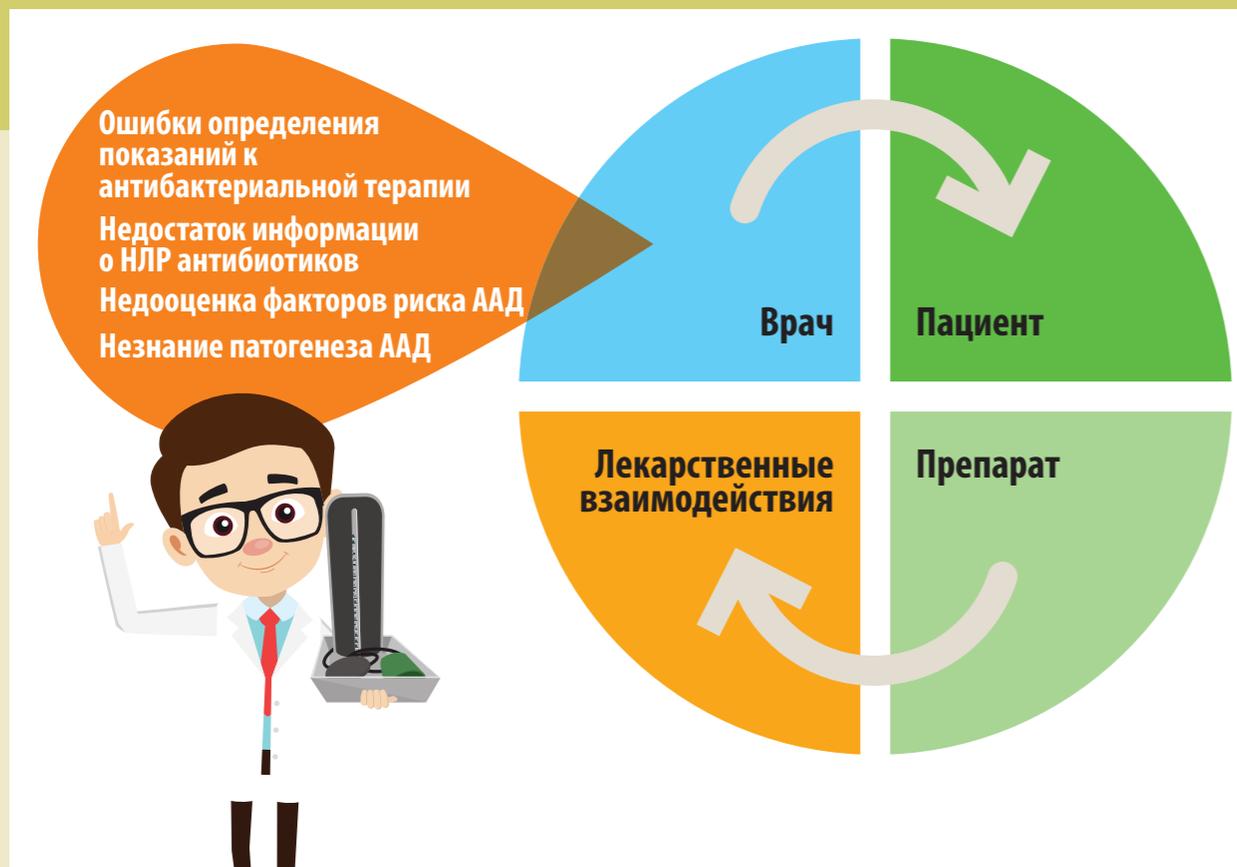
Российские рекомендации: Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. М, 2014.

Максимальный риск ААД в клинической практике

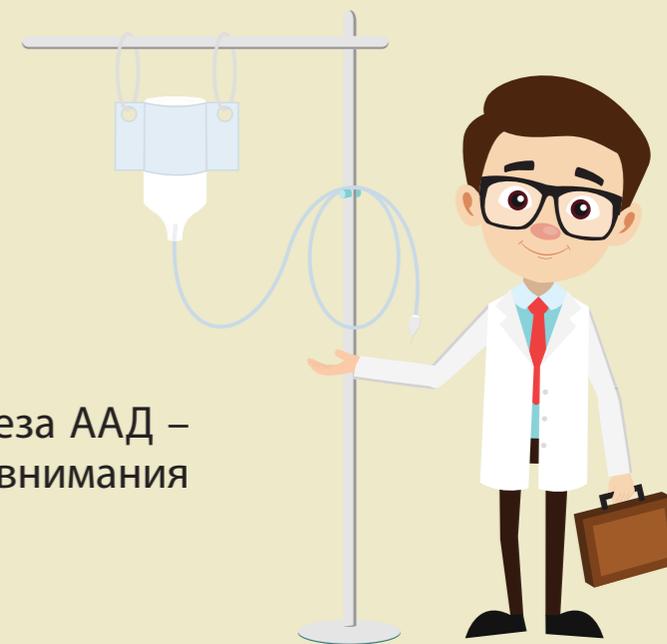
Анализ рекомендаций по применению антимикробных препаратов в различных клинических ситуациях свидетельствует, что в реальной практике именно продленные курсы антибиотикотерапии рекомендованы при эрадикационной терапии, лечении инфекций мочевыводящих путей, инфекциях кожи и др. В рекомендации включены и комбинированные препараты (амоксциллин с клавулановой кислотой) и комбинированная терапия (аминопенициллин + макролид, например). Безусловно, в такой ситуации оценка факторов риска развития НЛР и ААД особенно – залог успеха и безопасности терапии.

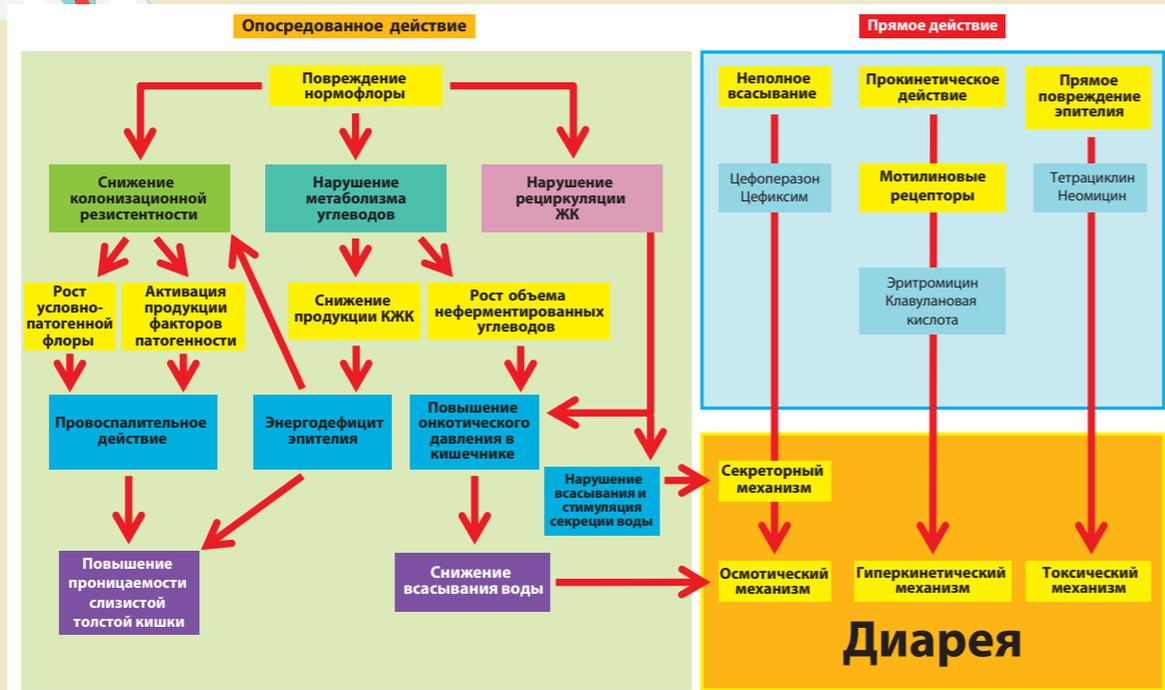


Неудачи антибиотикотерапии



Незнание врачами патогенеза ААД – еще одна причина малого внимания к этой проблеме.





Патогенез идиопатической ААД

Патогенез идиопатической ААД связан с прямыми и опосредованными эффектами антибиотиков в отношении кишечника. Прямые эффекты обусловлены неполным всасыванием ряда антибиотиков, например цефалоспоринов, способствующим формированию осмотического механизма диареи, прокинетическим действием клавулановой кислоты и макролидов, активирующим гиперкинетический механизм диареи, прямыми токсическими эффектами (тетрациклин, неомицин и т.п.). Опосредованные эффекты антибиотиков при ААД реализуются через изменение основных функций прежде всего нормальной микрофлоры кишечника. Нарушение метаболизма и рециркуляции желчных кислот ведет к стимуляции секреции воды и электролитов (секреторный компонент диарейного синдрома), повышению онкотического давления в просвете, в том числе и за счет нарушения метаболизма углеводов, что дополнительно усиливает осмотический механизм формирования диареи. Энергодефицит эпителия в связи с уменьшением продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), особенно бутирата, снижение колонизационной резистентности эпителия в сочетании с повышением его проницаемости и активация пролиферации условно-патогенной микрофлоры приводят к активации воспалительного компонента диарейного синдрома. Таким образом, **центральную часть в патогенезе идиопатической ААД занимает нарушение метаболических процессов, обеспечиваемых сбалансированным функционированием кишечного микробиоценоза.**

Clostridium difficile-ассоциированная диарея

Clostridium difficile в просвете кишечника продуцирует ряд токсинов.

Инвазия не характерна



TcdA
Токсин А (энтеротоксин)

обладает просекреторным и провоспалительным действием, вызывает высвобождение медиаторов воспаления и субстанции Р, дегрануляцию тучных клеток, стимулирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов

TcdB
Токсин В (цитотоксин)

Гомологичность 45%

оказывает повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки. Ведет к дезагрегации актина и нарушению межклеточных контактов

ADP-ribosyltransferase toxin

Бинарный токсин – продуцируется не всеми штаммами, кодируется двумя генами *cdtA* и *cdtB*, сходен с токсинами *C. spiroforme* и *C. perfringens toxin*

TcdB-1470

Встречаемость 1,6 - 20,8%

Обладает цитотоксической активностью, сходен с TcsL токсином *C. sordellii*

Генотип	Госпитальная	Внебольничная	Носители	Всего, n(%)	
A+B+CDT+	11	0	1	12 (007,1)	13,1
A+B+CDT-	110	7	14	131 (077,5)	86,1
A-B+CDT-	22	1	3	26 (015,4)	0,8
Всего	143	8	18	169 (100,0)	100,0

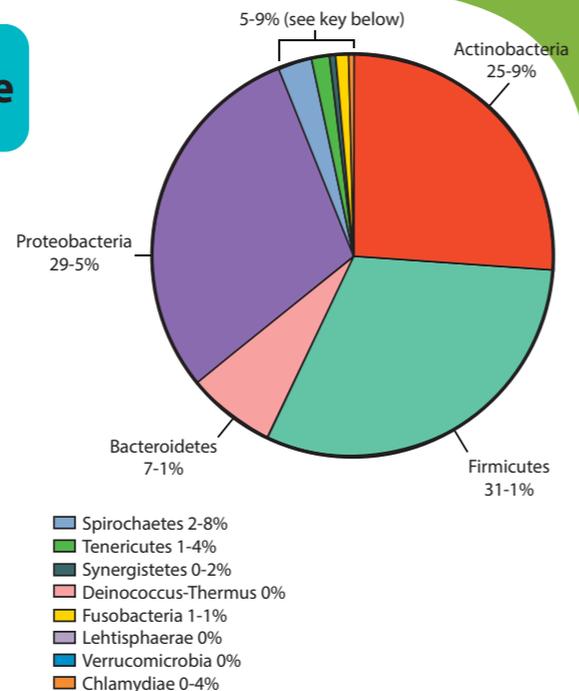
Voth D.E., Ballard J.D. *Clinical Microbiology Reviews*, 2005
Kim J. et al. *J Korean Med Sci*. 2011 October; 26(10)

De Rosa F.G. *Curr Microbiol*. 2014 Sep 23

В патогенезе инфекции *C. difficile* решающее значение имеют эффекты трех основных токсинов, продукция которых во многом контролируется нормофлорой: токсина А (ТcdА, энтеротоксин), токсина В (ТcdВ, цитотоксин) и бинарного токсина (ADP-ribosyltransferase toxin). Патогенез CDI, как оказалось, во многом зависит именно от действия ТcdВ и бинарного токсина, в то время как абсолютное число тестов направлено на выявление ТcdА. В последнее десятилетие регулярно выделяются штаммы, не продуцирующие токсин А, но вызывающие в том числе и тяжелые формы заболевания. Риск летального исхода в течение 30 суток после установления диагноза CDI выше при инфицировании штаммами, продуцирующими бинарный токсин, почти в 2 раза (RR 1,8, 95% CI 1,2-2,7) [Bacci S. et al. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jun].

MetaHit + Human Microbiome

- Определено **2172** вида
- Классифицированы на **12** различных фил
- **93,5%** принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*
- **3** из 12 идентифицированных фил содержат только 1 вид, выделенный от человека
 - *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia phyla*)
 - *Victivallis vadensis* (*Lentisphaerae phylum*)
 - *Deinococcus aquaticus* (*Deinococcus-Thermus*)
- У людей **386** идентифицированных видов являются строго анаэробными



Hugon P. et al. Lancet Infect Dis. 2015 Oct;15(10)

Состав микробиоты человека

Сопоставление результатов исследования микробиома человека, полученных в ходе выполнения двух крупнейших проектов (MetaHit и Human Microbiome), позволило идентифицировать более 2100 видов, представляющих наиболее типичную микробиоту человека. Как видно из представленных данных, 93,5% из них принадлежат к 4 (из 12) филам: – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Достаточно неожиданным заключением этих исследований явилось признание того, что строго анаэробными были всего 386 идентифицированных видов, т.е. почти 18%! 3 из 12 идентифицированных фил содержат только 1 вид, выделенный от человека.



Залог благополучия – работа «дирижера»

Анализ микробиома 124 человек позволяет утверждать, что для ЖКТ человека типичны 1000-1150 видов бактерий

Каждый человек имеет набор из 160 типичных бактерий

75 видов бактерий являются общими для 50% людей

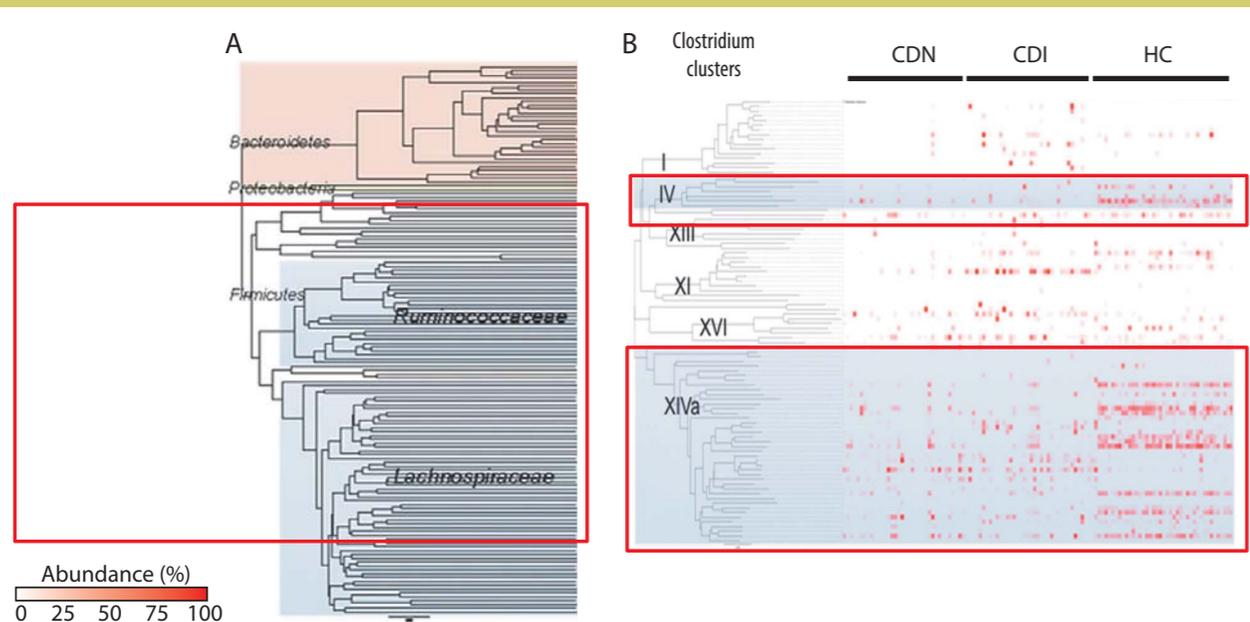
57 видов бактерий встречаются у > 90% людей (~4,96% от 1150 видов)

Qin J, Li R, Raes J et al. Nature 2010; 464

Установлено, что около 5% бактерий, колонизирующих кишечник человека, обнаруживаются у более чем 90% людей, т.е. представляют собой своеобразное «микробное ядро» нашего микробиома. По сути, именно полноценное функционирование этого микробного ядра и обеспечивает синхронную работу микробиома в целом. Этот пул бактерий выполняет роль дирижера в «полифоническом оркестре» нашего микромира. Функциональная несостоятельность «микробиоценозного дирижера» играет важнейшую роль в патогенезе антибиотико-ассоциированных процессов.



Истощение основных бутират-продуцентов при ААД

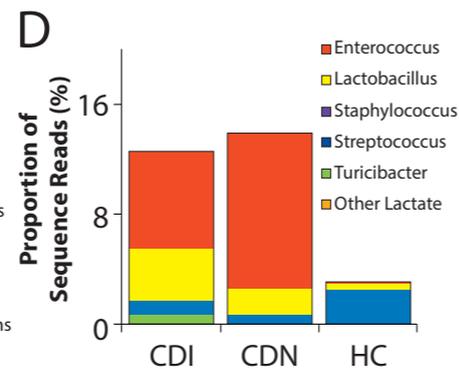
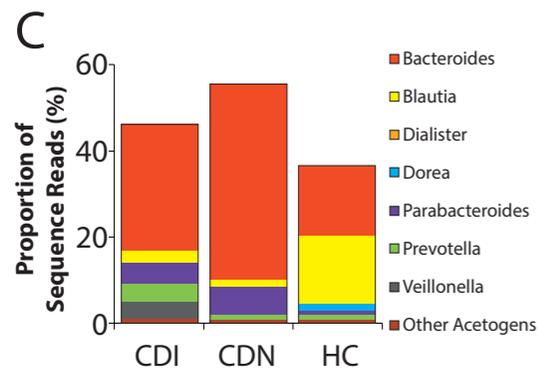
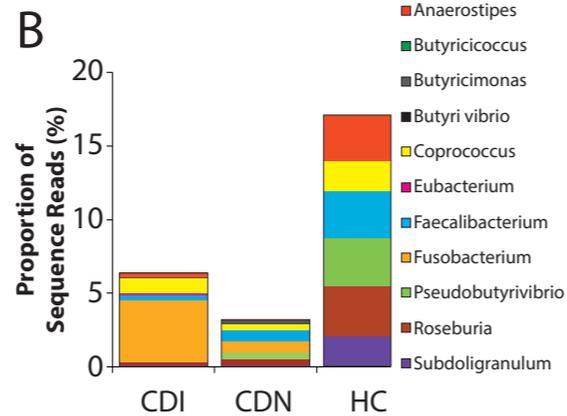
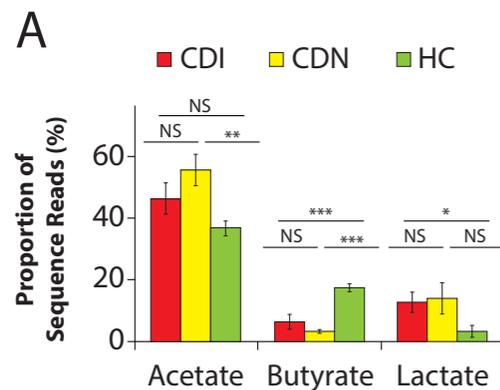


Распространенность бактериальных флотипов, определенных в фекальных образцах методом сравнения 16S рибосомальной РНК у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDN), ААД, не связанной с *Clostridium difficile* (CDI), и у здоровых лиц (HC)

Vijay C. Antharam et al. *Journal of Clinical Microbiology*. September 2013; 51(9)

Общим механизмом идиопатической ААД и CDI является дисбиоз кишечника, формирующий устойчивое бутират-дефицитное состояние. Причем не только активно протекающая CD-инфекция приводит к подавлению кластеров *Clostridium* IV и XIVa, включающего бутират-продуцентов, но и длительная персистенция этого микроорганизма приводит к сходной перестройке микробиоценоза.





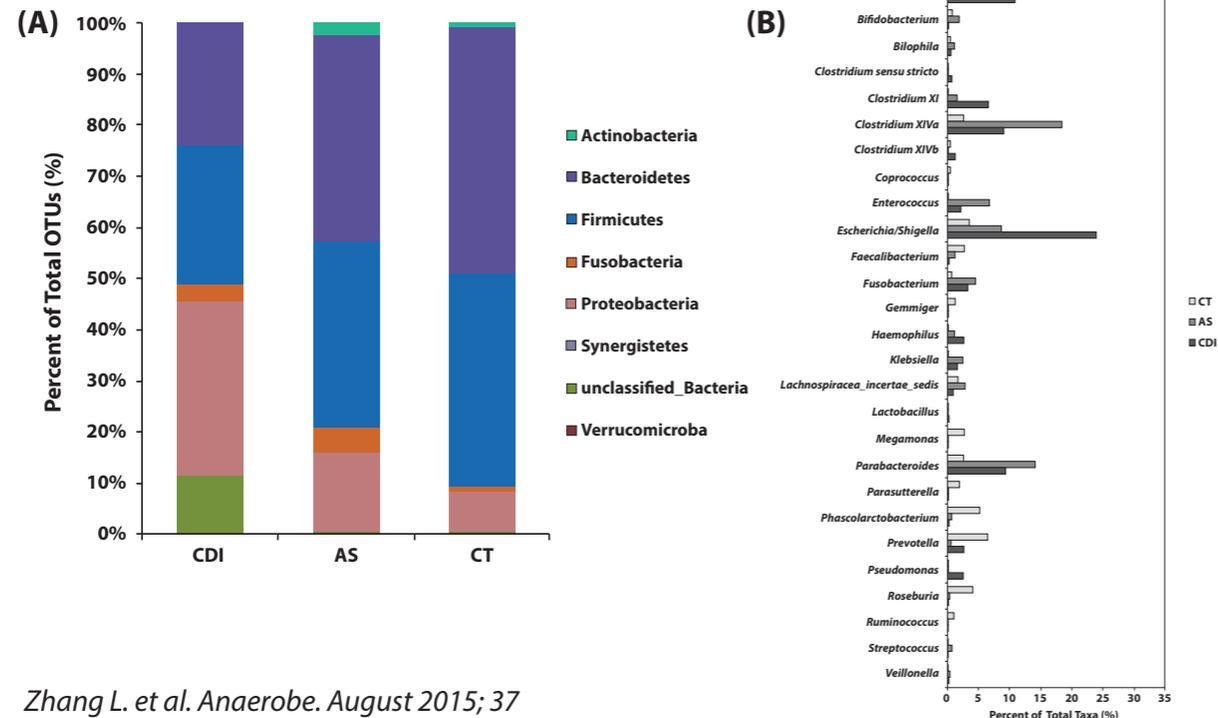
Vijay C. Antharam et al. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51

Продукция КЖК при инфекции *Clostridium difficile*

Выявленная структурная диспропорция в кишечном микробиоценозе на уровне фил обнаруживается и на уровне отдельных родов и видов. Типичным для любого варианта течения инфекции *Clostridium difficile* является дисбаланс между группой бактерий, обеспечивающих противовоспалительные эффекты, и условно-патогенными агентами, активирующими провоспалительный ответ в кишечнике. **Метаболическим эффектом как CD-неассоциированного (идиопатического), так и CD-ассоциированного дисбиоза кишечника является снижение продукции бутирата, как ключевой противовоспалительной и энергетической молекулы для эпителия кишечника.**

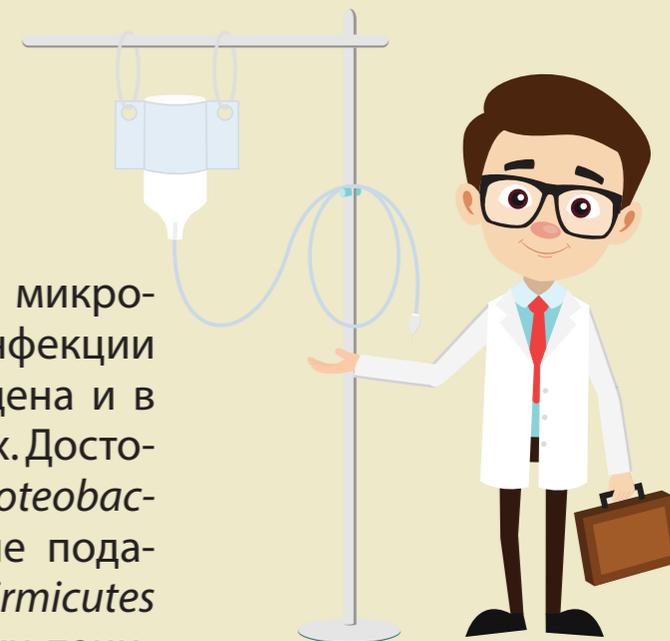


Влияние *C.difficile* на кишечный микробиоценоз



Zhang L. et al. *Anaerobe*. August 2015; 37

Структурная перестройка микробиоценоза кишечника при инфекции *Clostridium difficile* подтверждена и в более поздних исследованиях. Достоверное увеличение доли *Proteobacteria* и *Actinobacteria* на фоне подавления фил *Bacteroidetes* и *Firmicutes* достаточно типично для таких пациентов.



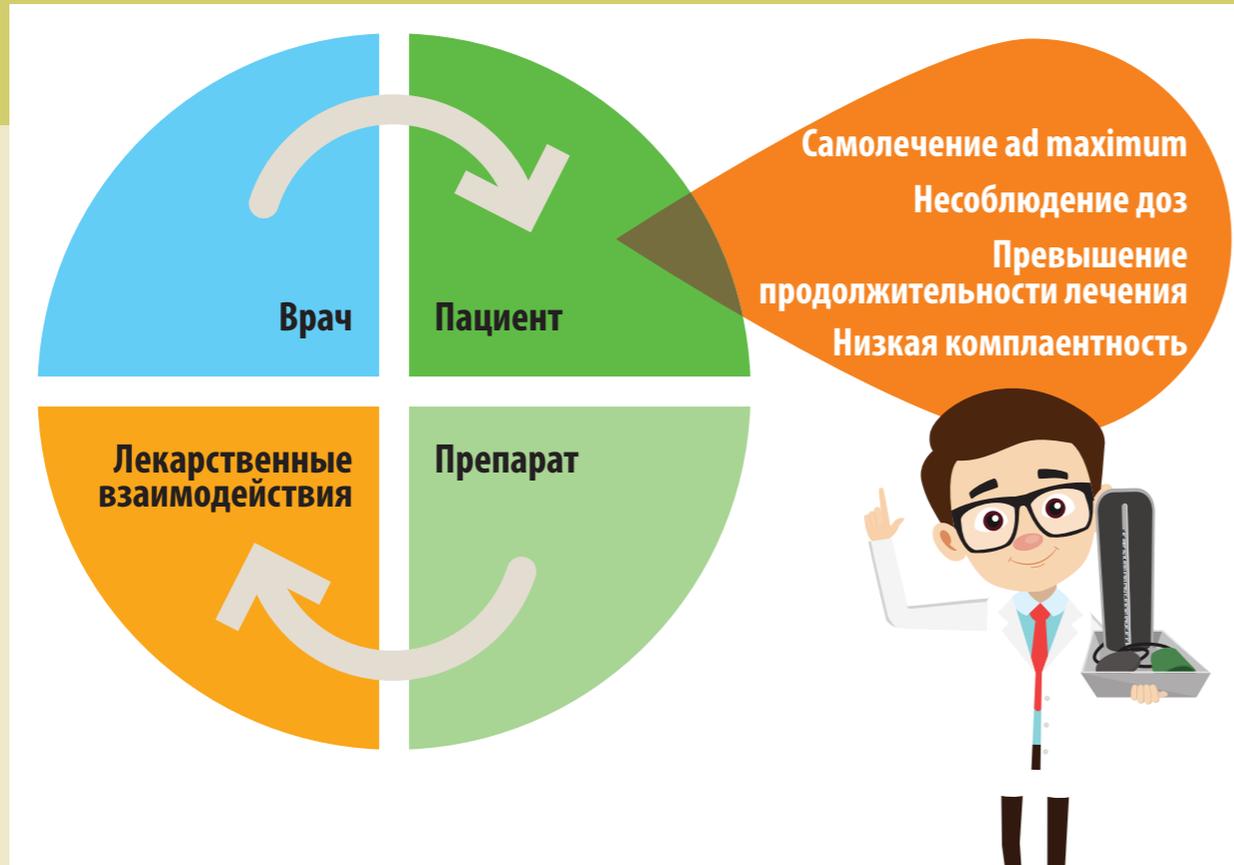
Роль дефицита бутирата в развитии идиопатической ААД



Бутират помимо энергообеспечения и противовоспалительной активности обеспечивает в кишечнике еще и регуляцию абсорбции натрия и воды. Точкой приложения эффектов бутирата являются колоноциты, но именно колоноциты являются мишенью и для токсинов *Clostridium difficile*. Ликвидация дефицита бутирата является одной из целей терапии идиопатической ААД и тем более инфекции *Clostridium difficile*.

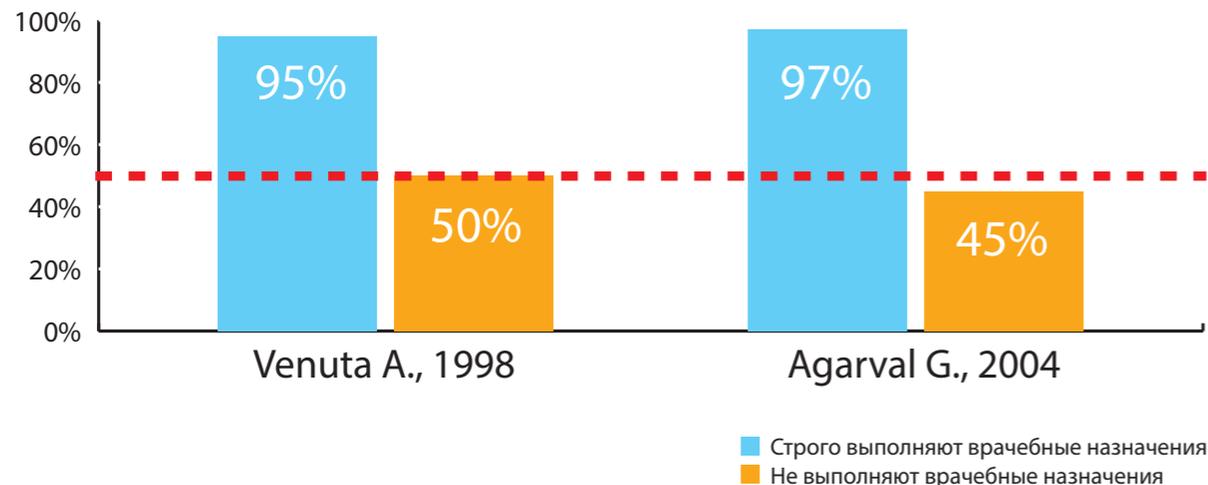


Неудачи антибиотикотерапии



Вторая группа факторов, от которых зависит безопасность и эффективность антибиотикотерапии, связана с пациентом. К традиционной для нас «советательной» форме лечения на основе опыта мамы–бабушки–соседей сегодня добавились интернет-консультации, самостоятельное сравнительное изучение отзывов и инструкций и т.п. Часть пациентов складывает вместе все доступные рекомендации и начинает лечение в «максимальном» режиме с превышением рекомендованных дозировок, увеличением сроков лечения «до конца всех купленных пачек», а вторая – выбирает «лайт»-режим: минимальные дозы, минимальная длительность, прекращение лечения после улучшения самочувствия. В ряде случаев даже добросовестные пациенты прекращают прием препаратов из-за появления тяжести в животе, тошноты, неустойчивого стула и т.п.

Эффективность антибактериальной терапии, %



«Пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности лечения и повышением вероятности развития лекарственной устойчивости бактерий» - **обязательная фраза в инструкции ко всем антибиотикам в США!**

Недостаточная приверженность пациентов к приему антибиотиков снижает эффективность антибиотикотерапии в 2 раза!



Одним из важнейших факторов, определяющих конечную эффективность лечения, помимо собственно выбранной схемы, оказалась степень приверженности пациента к этой терапии (комплаентность). Как видно из представленных данных, пропуск приема препарата и/или прекращение лечения могут снизить эффективность лечения практически в 2 раза.

КАЖДЫЙ ВТОРОЙ ПАЦИЕНТ (54%) НЕ СОБЛЮДАЕТ ГРАФИК ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ ЧАСТИЧНО ИЛИ ПОЛНОСТЬЮ!!!

Комплаентность, %



Синопальников А.И., Зайцев А.А. Фарматека, №5, 2009

Комплаентность антибактериальной терапии в РФ, %

Отечественный опыт показывает, что менее половины (45%) наших пациентов соблюдают рекомендации врача на протяжении всего срока лечения. Вроде бы 51% пациентов готовы соблюдать рекомендации на ограниченном отрезке времени, но в большинстве случаев при лечении антибиотиками это означает неполный курс терапии, ведущий к снижению ожидаемого клинического эффекта.





Основные факторы, влияющие на приверженность приема антибиотиков¹:

- Кратность приема
- Длительность приема
- **Нежелательные явления терапии (в первую очередь со стороны ЖКТ) – частота ранней отмены антибиотиков до 18%²**
- Короткий контакт с лечащим врачом – 10-15 мин (Япония, Китай, Мексика, теперь и Россия – новые временные нормы приема врачом терапевтом – 12-15 мин)

¹Синопальников А.И., Зайцев А.А. Фарматека, №5, 2009

²Буторова Л.И. и соавт. Лечащий врач. №3–2013

Почему пациенты не соблюдают режим приема антибиотиков?

Анализ основных причин, влияющих на приверженность терапии антибиотиками, показал, что наши пациенты прежде всего не хотят принимать препараты несколько раз в день и не любят длительный прием антибиотиков. Собственно появление побочных эффектов антибиотиков отмечено в 18% ответов. Современные лекарственные формы для ряда антибиотиков позволяют перейти на однократный прием препаратов, но повышают стоимость лечения и не влияют на длительность терапии. Часть вопросов, связанных с особенностями лечения антибиотиками, могло бы снять более продолжительное общение с врачом, но в рамках действующих нормативов выделить для него более 10-12 минут практически невозможно.

Неудачи антибиотикотерапии



Существует и ряд проблем, обусловленных применением генерических препаратов. Стремление к максимально низкой стоимости создает предпосылки к приобретению не самых качественных препаратов с одной стороны, с другой – зная, что приобретенный препарат может отклоняться от заявленного содержания действующего вещества, пациенты используют максимальные разрешенные дозировки, тем самым увеличивая риск НЛР.

Антимикробный эффект

- Дисбиотическая реакция
- Появление специфических агентов

Токсический эффект

- Энтеротоксичность
- Гепатотоксичность
- Гиперсекреция

Дисметаболический эффект

- Билиарный сладж
- Гиперосмолярность

И др.

Антибиотикоассоциированные поражения желудочно-кишечного тракта

Таким образом, патологический каскад, реализующийся как побочный эффект антибиотикотерапии, начинаясь с дисбиотической реакции со стороны кишечного микробиоценоза, постепенно вовлекает в этот процесс повреждение микробного метаболического конвейера, токсическое действие как самого антимикробного препарата, так и образующихся метаболитов, нарушение физиологического баланса секреции и всасывания в кишечнике, формируя в итоге так хорошо знакомый практикующим специалистам диарейный синдром.



В патологический процесс, связанный с нежелательными реакциями антимикробных препаратов, **вовлекаются в разной степени все структурные компоненты** желудочно-кишечного тракта.

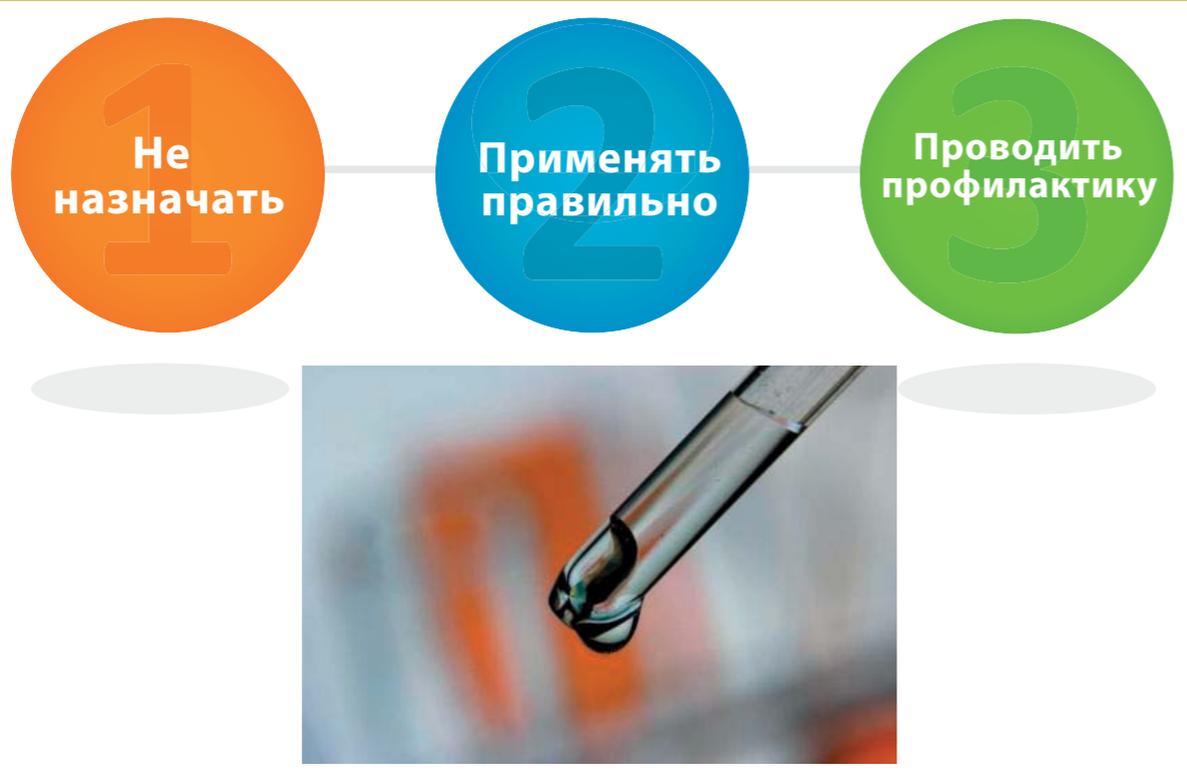
- Дисбиоз
- Дисметаболизм
- Гиперсекреция
- Гиперосмолярность
- Гиперсенситивность
- Гипермоторика
- Повышенная проницаемость
- Энтеротоксичность
- Билиарный сладж
- Энергодефицит
-



Направления терапии антибиотикоассоциированных поражений ЖКТ

Учитывая сложный характер патологического процесса при антибиотикоассоциированных повреждениях кишечника, терапия должна быть направлена на восстановление всех звеньев физиологического процесса пищеварения. Однако далеко не полный список этих направлений превышает десяток. Есть ли в арсенале современных врачей возможность повысить эффективность проводимой антибиотикотерапии и минимизировать риск НЛР, и избежать полипрагмазии?





Как бороться с «негативом» антибиотиков?

Как же поступить практическому врачу в отношении антибактериальных препаратов?

Ответ достаточно прост... Не назначать антибиотики без показаний. Принимая решение о проведении антибиотикотерапии, выбирать адекватные разовые, суточные и курсовые дозы препаратов, избегая необоснованной комбинированной терапии. И, безусловно, проводить профилактику НЛР в группах наибольшего риска, осуществляя фактически управление факторами риска у конкретного пациента.

Именно такая стратегия в сочетании с применением эффективных и патогенетически обоснованных препаратов и ведет к успеху терапии.

Идиопатическая

- Трудно «угадать» целевую микрофлору
- Дополнительное подавление нормофлоры



C. difficile

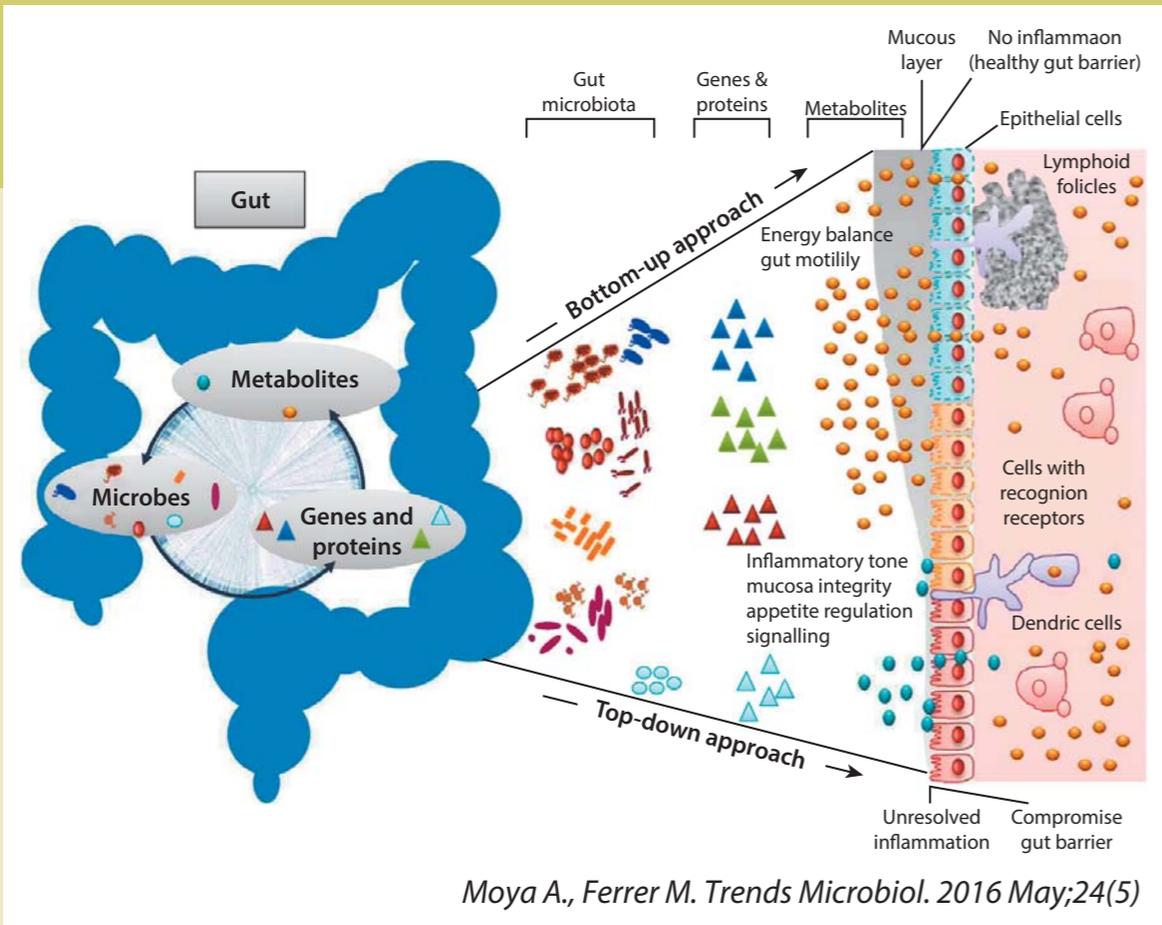
- Метронидазол
- Ванкомицин
- Фидаксомицин
- Рифаксимин



ААД: Антибиотик?

При выборе терапевтической тактики в случаях возникновения идиопатической ААД трудно точно назвать группу микроорганизмов, играющих решающую роль в патогенезе состояния. Дополнительное эмпирическое назначение антибиотика для подавления этой группы с большей вероятностью приведет к усугублению дисбиотической ситуации в кишечнике, чем будет способствовать выздоровлению. В соответствии с современными рекомендациями предлагается отменить триггерный антибиотик.

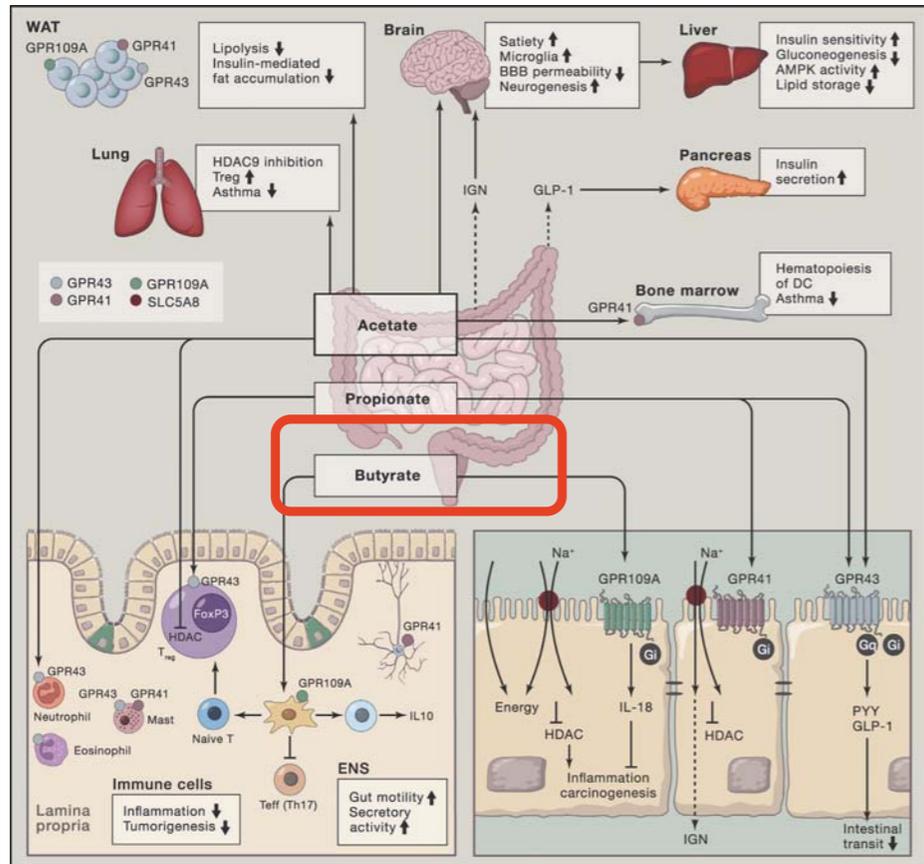
Иная ситуация складывается при патоген-специфической ААД, в частности инфекции *Clostridium difficile*. Для подавления продукции токсинов и прекращения активного размножения патогена показано применение метронидазола или ванкомицина. В России третий рекомендованный препарат – фидаксомицин – в настоящее время не зарегистрирован. Рифаксимин назначают для консолидации ремиссии и предупреждения рецидивов.



Микробиота: «избыточность»

Микробиоценоз кишечника человека включает более 2170 видов бактерий, сотни тысяч генов и белков. Однако все это разнообразие функционально избыточно, так как само взаимодействие микробиоты и макроорганизма осуществляется посредством относительно небольшого количества ключевых молекул. Поливидовой микробиоценоз кишечника обеспечивает гарантировано стабильную экспрессию генов, отвечающих за биосинтез ключевых регуляторных молекул, поддержания физиологической стимуляции иммунной системы и реализации других функций.





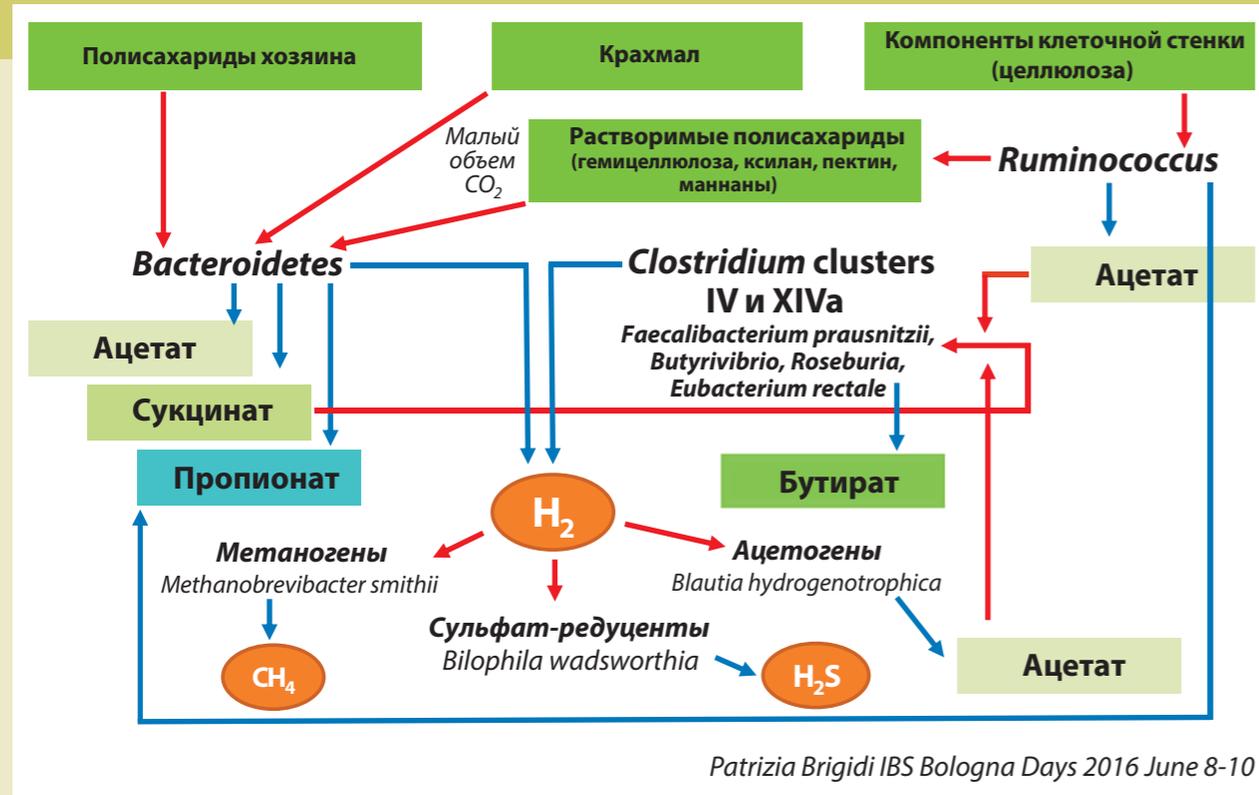
Koh A. et al. *Cel.* June 02, 2016; 165(6)

Основные метаболические пути ферментации полисахаридов кишечной микрофлорой

К ключевым молекулам, участвующим в широком спектре физиологических эффектов на уровне как кишечника, так и других органов и систем, относятся КЖК – ацетат, пропионат и бутират. Основным их источником являются метаболические процессы ферментации полисахаридов кишечной микрофлорой. Как видно из представленной схемы, именно бутират является важнейшей молекулой для кишечника.



Синтрофная микробная сеть



Для обеспечения необходимого количества ключевых молекул, КЖК в частности, в нашем микробиоценозе предусмотрено несколько резервных путей. Синтез бутирата осуществляется далеко не всеми бактериями, но также имеет «свой запас прочности». Основными кластерами, в которых сосредоточены бутират-продуценты, являются *Clostridium* clusters IV и XIVa – это *Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale* и некоторые другие виды бактерий.





Межклеточная кооперация

- ***Bacteroides thetaiotaomicron* и *Eubacterium rectale***
 - *B. thetaiotaomicron* расщепляет полисахариды пищи и организма хозяина до моносахаридов, продуцирует пропионат и ацетат
 - *E. rectale* потребляет ацетат с последующим синтезом бутирата

Mahowald M.A. et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(14)

- ***Eubacterium hallii* и *Anaerostipes coli* SS2/1**
 - утилизируют лактат и синтезируют бутират

Muñoz-Tamayo R. et al. FEMS Microbiol Ecol. 2011; 76(3)

Для обеспечения физиологической потребности в бутирате в кишечном микробиоценозе источником для его синтеза может быть ацетат, образующийся в результате метаболизма полисахаридов пищи *B. thetaiotaomicron*, либо лактат. В первом случае завершение метаболической цепочки обеспечивают *Eubacterium rectale*, а во втором – *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes coli* SS2/1. Благодаря распределению бутират-продуцентов по кишечнику, мы в обычных условиях получаем необходимый нам бутират из разных субстратов, обеспечивая потребность не только самой микрофлоры, но и нашего организма.

Влияние *Bacteroides thetaiotaomicron* на толстую кишку

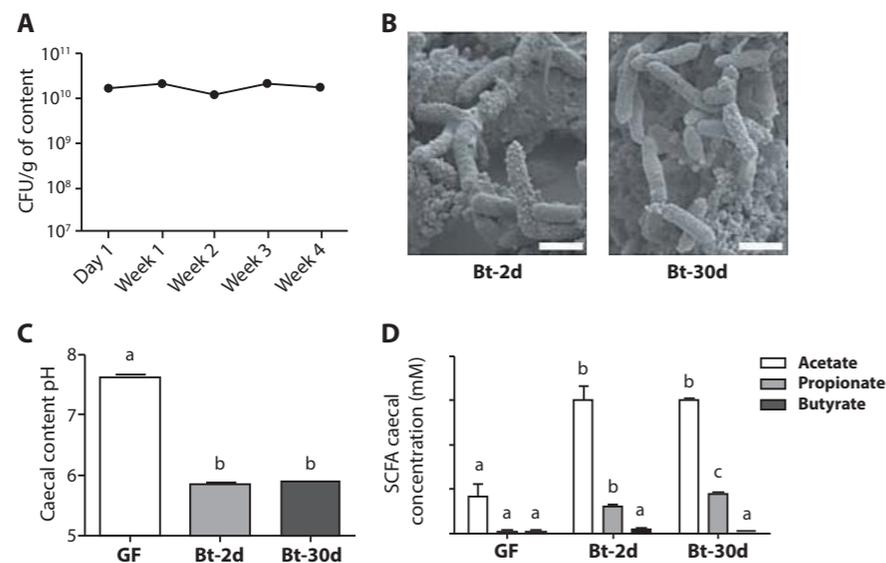


Figure 1 Time course analysis of GIT in *B. thetaiotaomicron* mono-associated rats. Germfree (GF) rats were inoculated with a culture of *B. thetaiotaomicron* (10^7 CFU) and euthanized 2 days (Bt-2d) or 30 days (Bt-30d) after inoculation. **(A)** Establishment of *B. thetaiotaomicron* in the gastrointestinal tract (GIT) of Bt-30d rats ($n = 13$) was monitored weekly by enumeration of the bacterial counts in the feces. **(B)** Scanning electron microscopy images of *B. thetaiotaomicron* in the cecum of Bt-2d and Bt-30d rats; scale bars, 1 μm . **(C)** Measurement of caecal pH in GF ($n = 12$), Bt-2d ($n = 13$) and Bt-30d rats ($n = 19$). **(D)** Cecal concentration of short-chain fatty acids (SCFA) in GF ($n = 16$), Bt-2d ($n = 13$) and Bt-30d rats ($n = 19$); only results for acetate, propionate and butyrate are shown, other SCFA were not detected; results are expressed in mM. Means with different letters are significantly different (P -value < 0.05).

Wrzosek L. et al. BMC Biology 2013, 11

Важность такой метаболической кооперации можно проиллюстрировать еще на одном примере взаимодействия *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii*. *B. thetaiotaomicron* в течение короткого срока создают постоянной плотности популяцию в кишечнике безмикробных животных в условиях эксперимента. Уже через две недели отмечается достоверное изменение pH в слепой кишке и меняется продукция КЖК. В большей степени возрастает количество ацетата и гораздо меньше пропионата. Продукция бутирата меняется незначительно. НО!



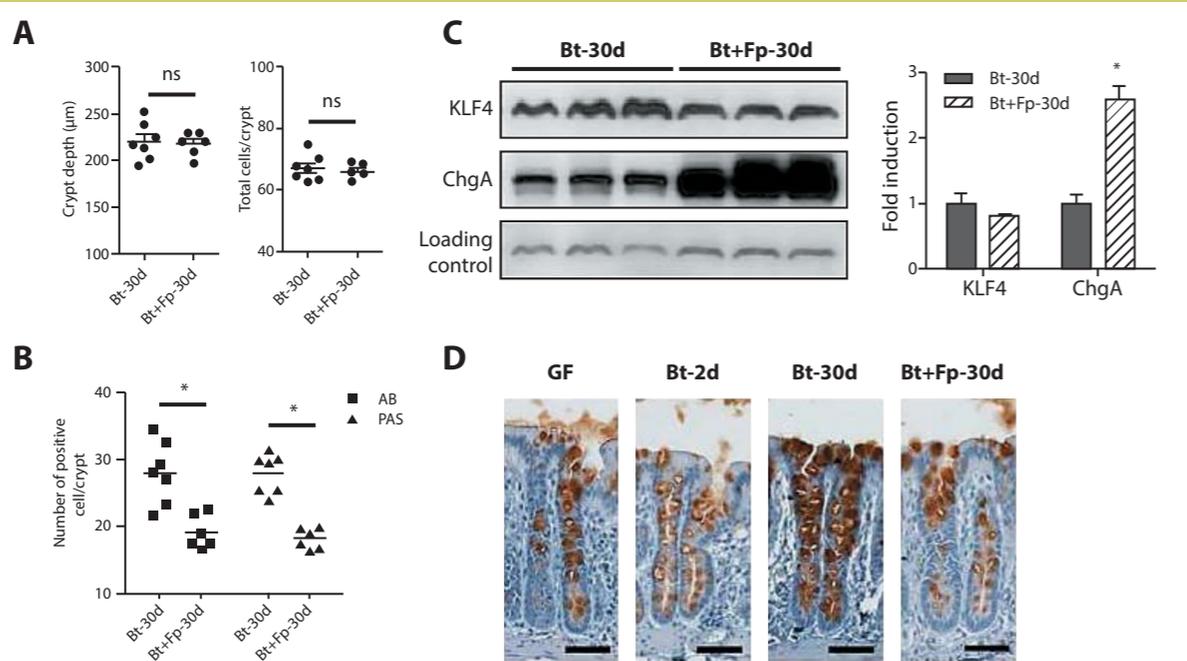


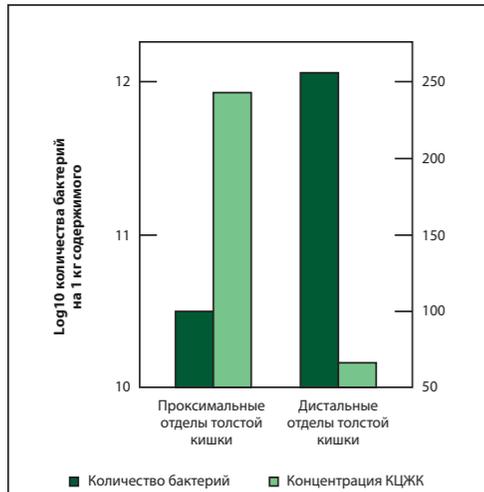
Figure 5 Characterization of the colonic epithelial response in *B. thetaiotaomicron* and *F. prausnitzii* disassociated rats. (A) Measurement of colonic crypt depth, total number of cells per colonic crypt and counts of (B) alcian blue- (indicated as AB) and periodic acid Schiff- (indicated as PAS) positive cells per crypt in colonic sections of Bt-30d (n = 7) and Bt + Fp-30d rats (n = 6), (C) Representative Western blot and densitometric analyses of proteins involved in the differentiation pathway of the secretory lineage. KLF4 and Chromogranin A (ChgA) in Bt-30d (n = 5) and Bt + Fp-30d rats (n = 4); protein fold induction in Bt-30d rats was used as a reference and arbitrarily defined as 1. (D) Immunostaining for MUC2 in germfree (GF) (n = 3), Bt-2d (n = 6), Bt-30d (n = 7) and Bt+ Fp-30d rats (n = 6); scale bars, 50 µm. The asterisk indicates a statistical difference compared to Bt-30d rats (P-value <0.05); n.s., not significant.

Wrzosek L. et al. *BMC Biology* 2013, 11:61-74.

Регуляторная кооперация *B. thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii* in vivo

Для обеспечения собственной метаболической потребности *B. thetaiotaomicron* активируют продукцию муцина бокаловидными клетками крипт. Как видно из данных эксперимента, для обеспечения продукции необходимого количества муцина бокаловидные клетки переходят в режим «усиленной» активности. Однако при введении в состав экспериментального кишечного микробиоценоза бутират-продуцирующего микроорганизма – *Faecalibacterium prausnitzii* – избыточное количество свободного ацетата используется для синтеза бутирата и последующего энергообеспечения бокаловидных клеток крипт, а также регуляции их дифференцировки. На рисунке D видно уменьшение интенсивности окрашивания бокаловидных клеток, свидетельствующее о снижении интенсивности экспрессии гена MUC2 при обеспечении физиологической потребности биоценоза в таком сырье, как муцин. Таким образом решается несколько важных задач: обеспечивается потребность микробиоценоза, синтезируется необходимый для макроорганизма источник энергии эпителия, контролируется дифференцировка клеток крипт, натриевый и водный обмен, а также обеспечиваются противовоспалительные эффекты.

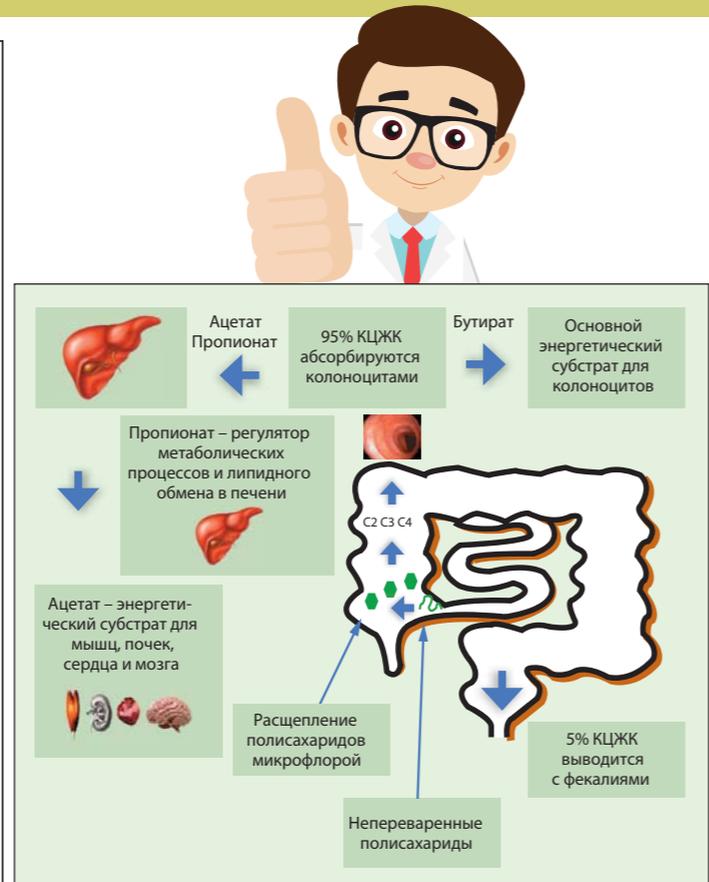
Метаболизм КЖК в организме человека



- С точки зрения физиологических и микробиологических характеристик, проксимальная часть толстой кишки (слепая кишка, восходящая ободочная кишка) и дистальная часть (нисходящая ободочная кишка, сигмовидная и прямая кишка) совершенно отличны друг от друга
- Непереваренные остатки пищи, которые поступают из тонкой кишки, в слепую и восходящую ободочную кишку, служат питательным субстратом для живущих здесь бактерий, которые в первую очередь используют наиболее легкодоступные углеводные субстраты для своего метаболизма
- Из-за высокого уровня легкодоступных субстратов слепая и восходящая ободочная кишка являются участками самого интенсивного бактериального метаболизма и здесь образуется максимальная концентрация КЖК, хотя количество бактерий здесь ниже, чем в дистальных отделах*

*Macfarlane G.T. et al. FEMS Microbiology Ecology 101, 1992, 81–8

Количество бактерий и их метаболитов в проксимальных и дистальных отделах толстого кишечника



Ардатская М.Д. М.: Форте принт, 2014. – с. 64

Одной из важных особенностей синтеза КЖК в кишечнике человека является его зависимость от сочетания двух факторов: наличия биосубстрата и, собственно, ферментеров (микрофлоры). Самые высокие концентрации КЖК обнаруживаются в слепой и восходящей ободочной кишке. Далее по ходу толстой кишки, несмотря на увеличение плотности микробной популяции, продукция КЖК менее активна, а потребность в них не снижается. В физиологических условиях («здоровый» микробиоценоз, полноценное питание, отсутствие сопутствующих заболеваний кишечника и т.д.) образующегося в кишечнике естественным метаболическим путем количества КЖК достаточно для обеспечения всех потребностей макроорганизма.



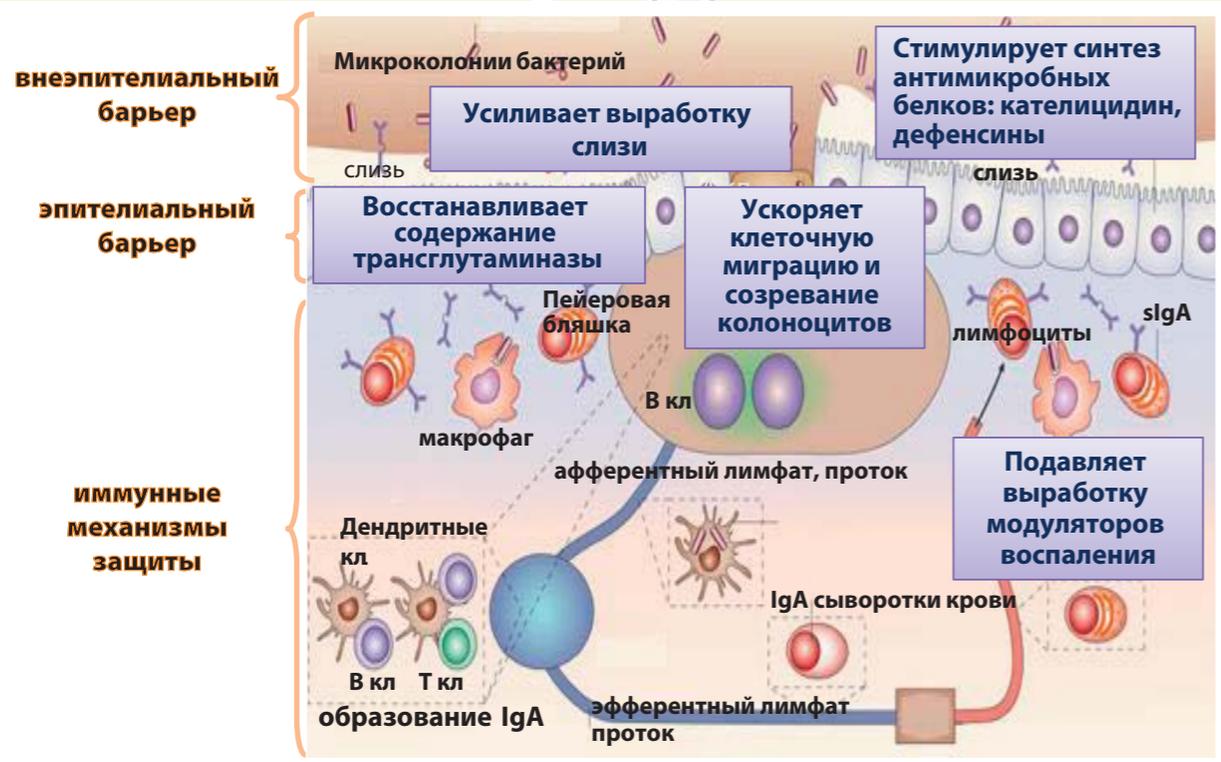
Профилактика и лечение ААД: Метабиотики?

Суммируя известные эффекты бутирата (масляная кислота), можно утверждать, что эта короткоцепочечная жирная кислота участвует в важнейших для человека физиологических процессах, выполняя роль метаболита, сигнальной молекулы, энергосубстрата, регулятора. Несомненно, что эндогенные и экзогенные молекулы бутирата будут обладать сходными эффектами. Учитывая многогранность эффектов масляной кислоты в кишечнике, эта молекула может быть использована в качестве экзогенного регулятора физиологических процессов. Потенциал бутирата позволяет отнести его к относительно новому классу препаратов – метабиотикам.

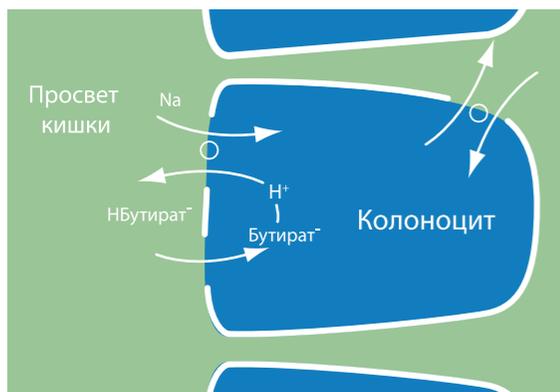




Масляная кислота – основной регулятор барьерной функции кишечной стенки



Эффекты масляной кислоты, которые могут быть использованы в практической медицине, весьма разнообразны. Приведенный ранее пример роли бутирата в регуляции работы бокаловидных клеток толстой кишки – лишь один из компонентов его влияния на функцию эпителиального барьера кишечника. Позитивное влияние на дифференцировку клеток, оптимизация синтеза муцина, увеличение активности трансглутаминазы и «защитных» молекул (дефензины и другие белки), снижение активности провоспалительного ответа – все эти эффекты могут быть использованы в профилактике онкозаболеваний кишечника, профилактике и лечении воспалительных заболеваний кишечника и СРК, пищевой аллергии, антибиотико-ассоциированных диарей и инфекционных диарей, особенно в период ранней реконвалесценции и т.д.



- Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов*
- Сниженный синтез масляной кислоты играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее**

*Canani RB, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. Gastroenterology 2004; 127:630-634

**Krishnan S., et al. The ability of enteric diarrhoeal pathogens to ferment starch to short-chain fatty acids in vitro. Scand J Gastroenterol 1998; 33:242-246

Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке

Влияние на обмен воды и натрия рассмотрены в контексте антидиарейного действия бутирата при ААД. Но эти же эффекты могут быть использованы при лечении диарей с аналогичным патогенетическим механизмом любой этиологии. Принципиально важно, чтобы скорость кишечного транзита позволила активному веществу в таблетке оказать заложенный в нее эффект.



Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой масляной кислоты и инулина в толстую кишку!



- Комбинированный препарат
 - масляная кислота 250 мг
(в виде бутирата кальция)
 - инулин 250 мг
- Непосредственное высвобождение действующих веществ в толстой кишке

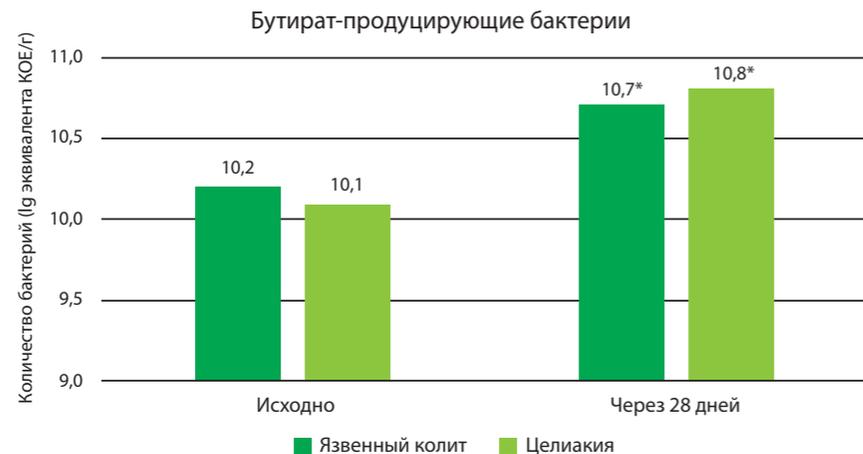
ЗАКОФАЛЬК®_{NMX} – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина

Единственным препаратом на отечественном рынке, содержащим масляную кислоту, является «Закофальк NMX». Комбинация бутирата кальция (307 мг) и инулина (250 мг), заключенных в полимерную мультиматриксную структуру, может быть доставлена в целевую зону – толстую кишку, предсказуемо высвободиться на протяжении всей толстой кишки и обеспечить заданную врачом предсказуемую концентрацию ключевого эффектора – бутирата.





Динамика уровня бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с язвенным колитом и целиакией на фоне дополнительного применения Закофалька



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.

Закофальк значительно увеличивает численность всего пула бутират-продуцирующих бактерий

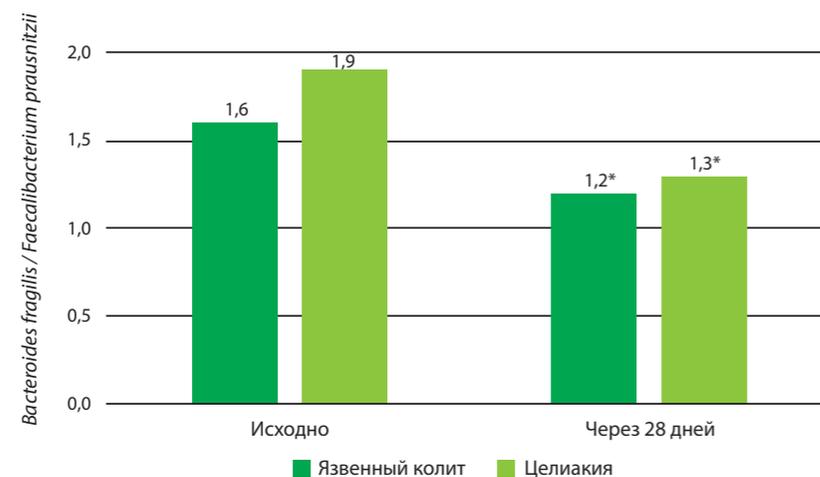
Помимо восполнения масляной кислоты в просвете толстой кишки, Закофальк также значительно увеличивает численность всего пула бутират-продуцирующих бактерий. Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост бутират-продуцирующих бактерий, пока не вполне ясен. **Во-первых**, это связано с иммуномодулирующим действием масляной кислоты, которое приводит к уменьшению продукции макрофагами кишечника провоспалительных медиаторов, что обеспечивает пониженную чувствительность макрофагов собственной пластинки к комменсальным бактериям кишечника. При этом макрофаги сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы, включая фагоцитарную активность и бактерицидное действие. **Во-вторых**, масляная кислота обладает антибактериальным эффектом в отношении возможных патогенов и патобионтов за счет усиления антибактериального действия макрофагов и улучшения прикрепления пробиотических бактерий к колоректальным клеткам человека (с сопутствующим снижением адгезивных свойств *E. coli*). (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).

Закофальк снижает количество бактерий с провоспалительной активностью

В-третьих, не стоит недооценивать и влияние масляной кислоты на уровень внутрипросветного pH, сдвиг которого также может способствовать росту бутират-продуцентов. Косвенным подтверждением этого является значимое уменьшение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне применения Закофалька. Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, потенциального биомаркера воспаления, на фоне дополнительного применения Закофалька свидетельствует о купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа.



Динамика отношения *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с язвенным колитом и целиакией на фоне дополнительного применения Закофалька

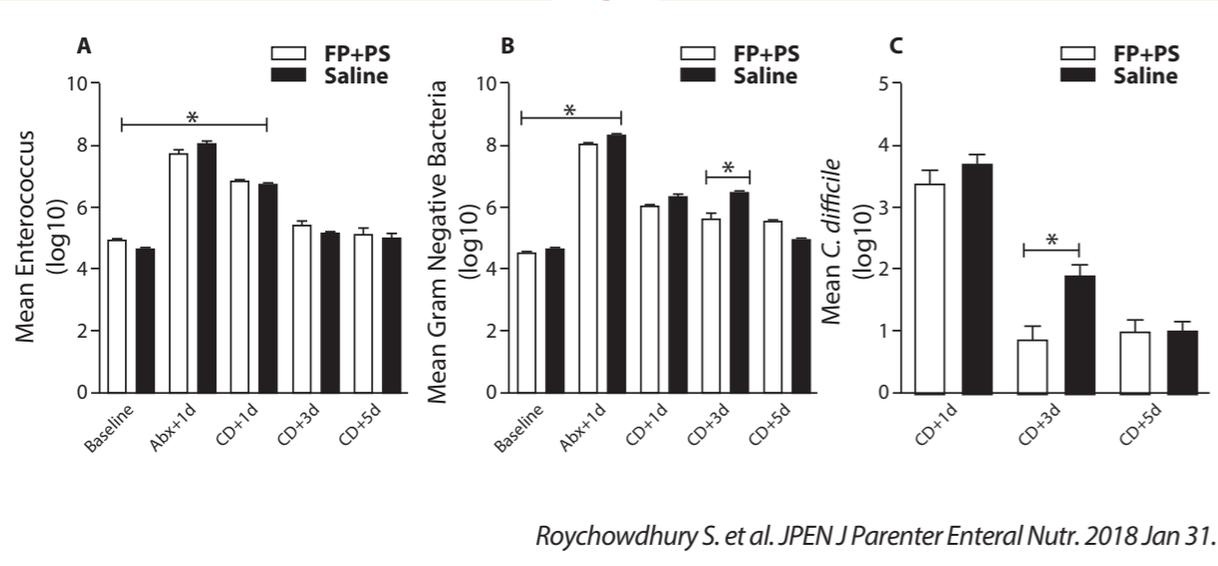


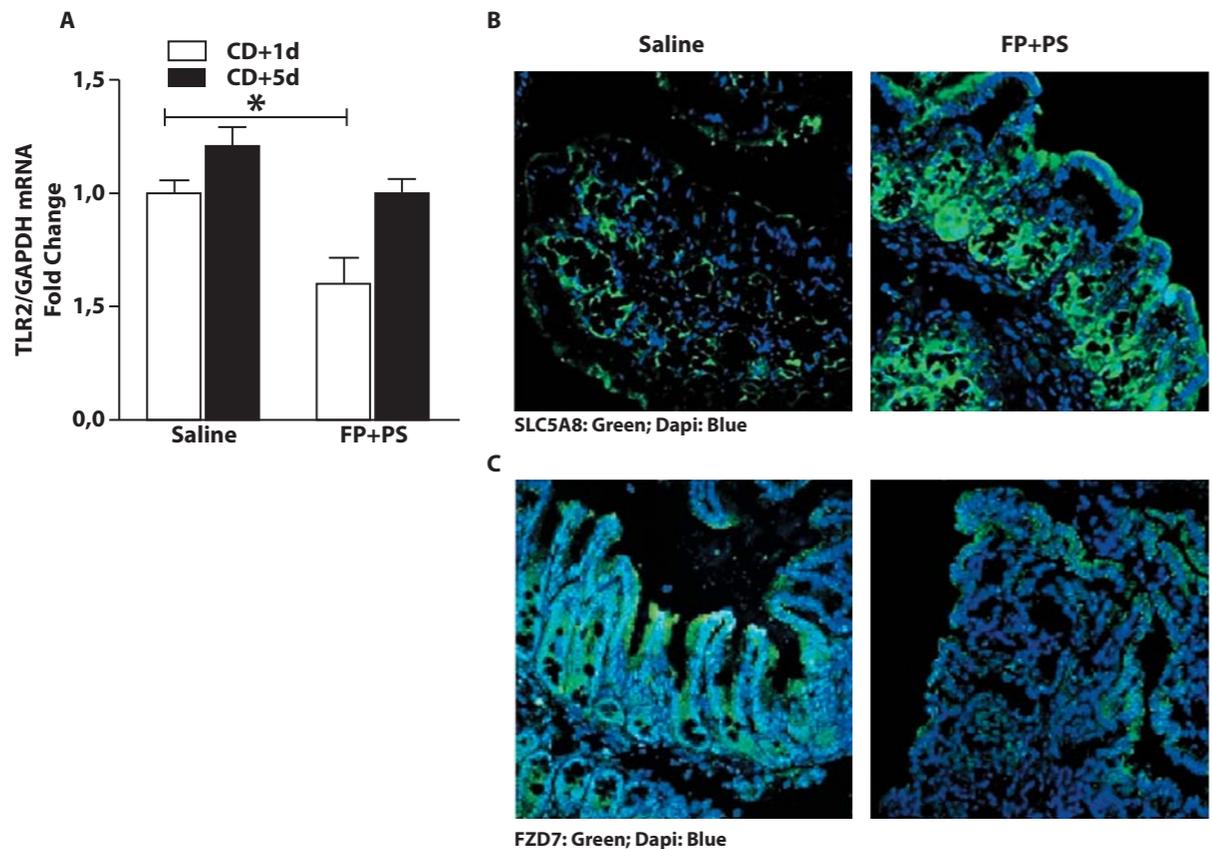
Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Авалуева Е. Б., Суворова М. А., Утсаль В. А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная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



Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Применение *Faecalibacterium prausnitzii* и **бутирата** в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *C.difficile* позволило существенно снизить плотность популяции *C.difficile* в кишечнике уже к 3-му дню эксперимента. При этом не отмечено выраженных изменений в составе другой микрофлоры кишечника. Кроме того, такая терапия позволила сохранить активность Na^+/H^+ помпы и продукцию белков плотных межклеточных контактов (zona occludin-1, ZO-1 и claudin-3), что свидетельствовало о сохранении целостности эпителия и его барьерной функции.



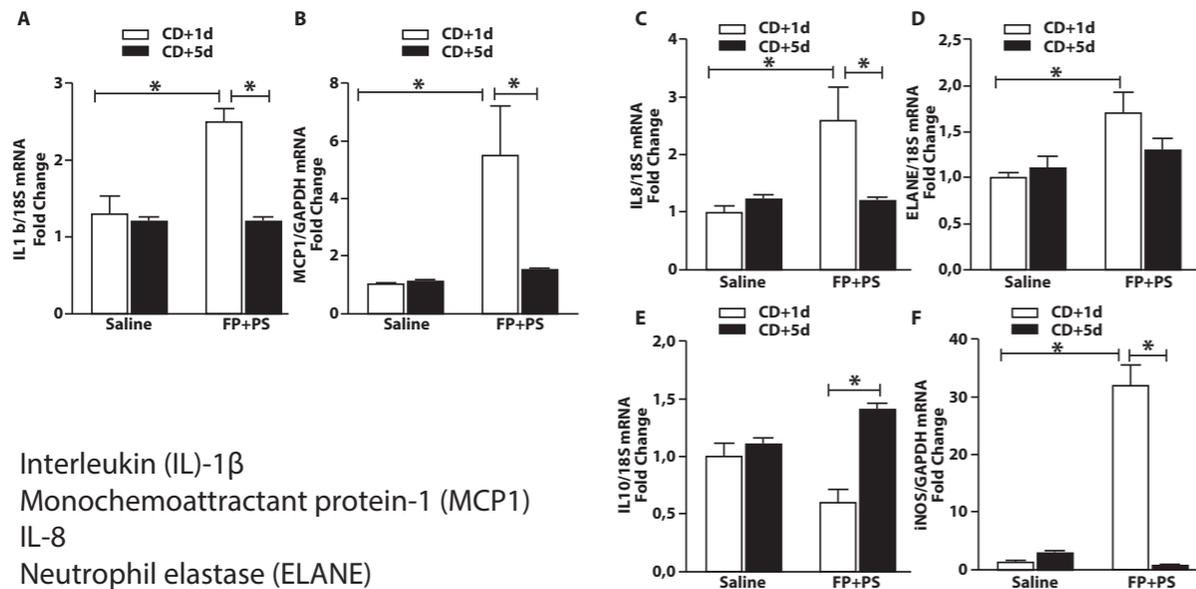


Roychowdhury S. et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Jan 31.

Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Применение *Faecalibacterium prausnitzii* и *бутирата* (FP+PS) в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *C.difficile* позволяет к 5-м суткам после заражения снизить выраженность активируемой *C.difficile* экспрессии TLR2 (рис. A), отвечающих за распознавание грамположительной патогенной микрофлоры, сохранить активность переносчика бутирата в проксимальном отделе толстой кишки (SLC5A8) (рис. B), а также снизить экспрессию в толстой кишке рецепторов для токсина В *C.difficile* (FZD7, рис. C).





Interleukin (IL)-1 β
Monochemoattractant protein-1 (MCP1)
IL-8
Neutrophil elastase (ELANE)
IL-10
Inducible nitric oxide synthase (iNOS)
Mean fold-change \pm SEM. *P < .05.

Roychowdhury S. et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Jan 31.

Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Одной из особенностей при *C.difficile*-инфекции является неадекватный иммунный ответ, не позволяющий на ранних сроках инфекционного процесса обеспечить эффективную защиту как от токсинов этого микроорганизма, так и контролировать степень провоспалительного защитного ответа. Применение комбинации *Faecalibacterium prausnitzii* + *бутират* уже в самом начале колонизации кишечника возбудителем активировало сбалансированный провоспалительный ответ с последующей активацией противовоспалительного механизма за счет активации экспрессии таких цитокинов как, IL-1 β , IL-8 и IL-10, хемокинов – Monochemoattractant protein-1 (MCP1), Neutrophil elastase (ELANE) и синтазы оксида азота (Inducible nitric oxide synthase (iNOS)).

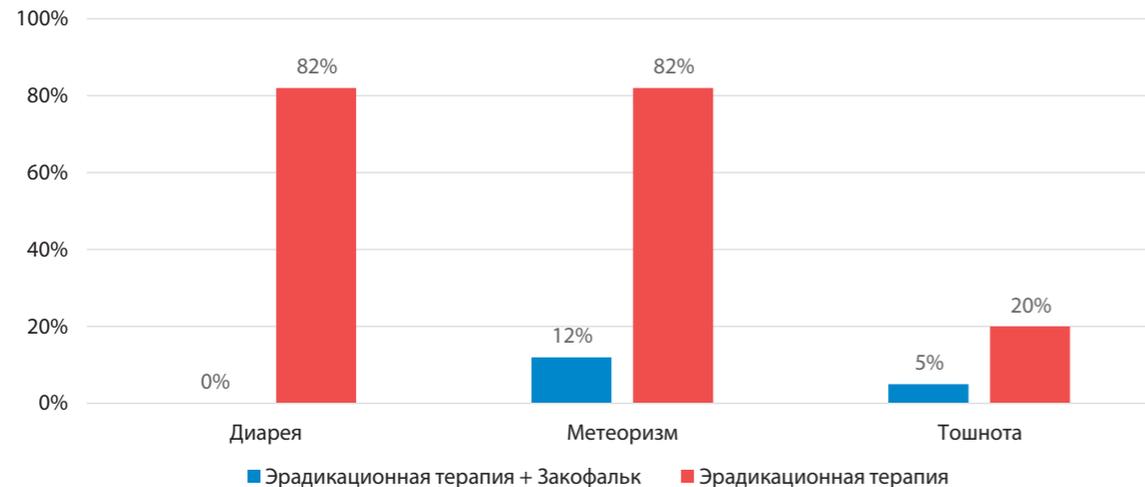
Таким образом, комбинированная терапия пробиотиком, являющимся активным бутират-продуцентом, с дополнительным готовым к быстрому усвоению бутиратом приводит к снижению численности *C.difficile* в кишечнике, сохраняет работоспособность переносчиков ионов в эпителии, защищает от разрушения плотные межклеточные контакты и обеспечивает адекватный эффективный защитный ответ, обусловленный естественными иммунологическими механизмами.

Влияние Закофалька на частоту симптомов кишечной диспепсии при эрадикационной терапии

Эффективность Закофалька в предотвращении развития симптомов ААД подтверждена у пациентов с высоким риском их развития. Так, включение Закофалька NMХ в комплексную терапию *H. pylori*-инфекции позволяет нивелировать вероятность развития диареи, в 7 раз снизить вероятность появления метеоризма и в 4 раза – тошноты.



Пациенты с наличием *Helicobacter pylori* и высоким риском антибиотикоассоциированного дисбиоза и диареи (не менее 2 факторов риска)



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. №3-2013.

Роль Закофалька в повышении приверженности эрадикационной терапии

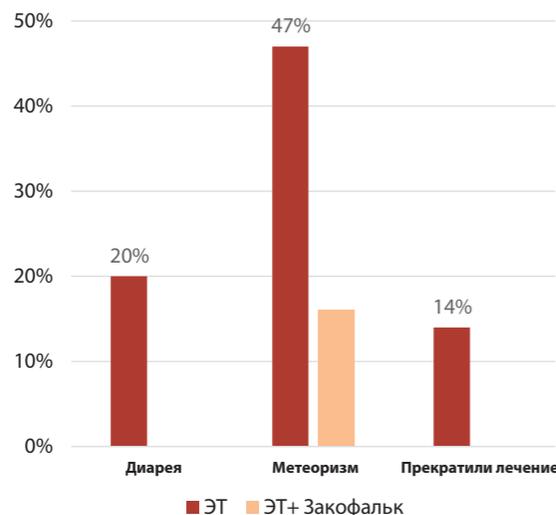


Благодаря бутират-зависимым эффектам, реализуемым Закофальком NMХ, при проведении эрадикационной терапии более 88% пациентов проходят полноценный курс лечения и исключаются случаи отказа от лечения в связи с явлениями кишечной диспепсии. При этом каждый 5 пациент, не принимавший Закофальк в составе эрадикационной терапии, прекращает лечение из-за кишечных симптомов, а 70% пациентов нарушают правильный режим приема препаратов, что снижает эффективность собственно эрадикации. При добавлении Закофалька с первого дня эрадикации итоговая эффективность эрадикационной терапии возрастает с 31% до 87% при использовании тех же антимикробных препаратов.

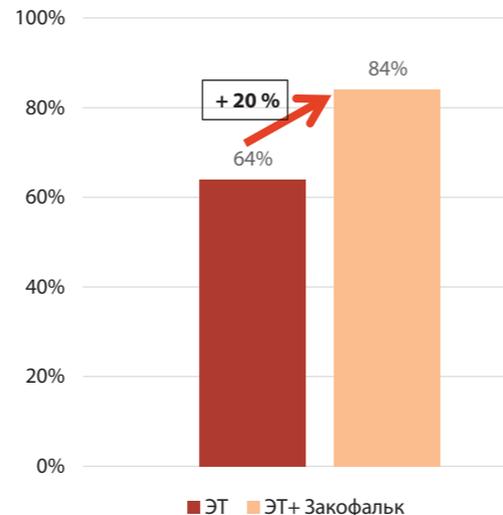




Включение Закофалька в схему эрадикации Нр значительно снижает частоту побочных эффектов и позволяет пройти полный курс



Включение Закофалька в схему эрадикации Нр повышает ее эффективность



В.М. Дурлештер, Н.В. Корочанская, К.И. Попандопуло, С.Н. Серикова. Современные подходы к хирургическому и медикаментозному лечению язв желудка. Учебно-методическое пособие. Краснодар, 2017.

Закофальк предотвращает развитие нежелательных явлений антихеликобактерной терапии и повышает ее эффективность на 20%

В другом исследовании было убедительно показано, что включение Закофалька в схему эрадикации Нр значительно снижало частоту побочных эффектов антибиотиков и позволило пройти полный курс всем пациентам, что позволило повысить эффективность собственно эрадикации на 20%. Однако необходимо помнить, что риск развития идиопатической ААД сохраняется в течение 2 месяцев от начала антибиотикотерапии, а риск CDI – в течение 3 месяцев. По этой причине применение Закофалька NMХ рассматривается как способ первичной и вторичной профилактики ААД, в том числе ее рецидивов. Продленный до 4 недель прием Закофалька NMХ позволяет в три раза снизить частоту появления диареи и на 30% метеоризма.

(Nista EC., et al. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. Pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006).



Применение Закофалька у пациентов, получающих антибактериальную терапию:

- предотвращает развитие симптомов кишечной диспепсии
- улучшает переносимость антибиотикотерапии
- позволяет избежать снижения эффективности собственно антибиотикотерапии¹



Закофальк включен в Национальные рекомендации (стандарт) по диагностике и лечению дисбиоза кишечника, принятые Российским национальным обществом терапевтов (РНМОТ) 2014г²



СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ЗАКОФАЛЬКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОГО ДИСБИОЗА И ДИАРЕИ: 2 ТАБЛЕТКИ В СУТКИ ОДНОКРАТНО 14 ДНЕЙ С ПЕРВОГО ДНЯ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ³

Закофальк как базовый препарат профилактики ААД

Полученные в ходе отдельных исследований данные были обобщены и проанализированы, что позволило предложить следующую схему применения Закофалька NMH для профилактики антибиотикоассоциированного дисбиоза и диареи: 2 таблетки в сутки однократно 14 дней с первого дня приема антибиотиков. Данные рекомендации нашли отражение в документах Российского национального общества терапевтов (РНМОТ), Научного общества гастроэнтерологов (НОГР) и научных публикациях.

¹ 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. №3-2013.

² 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.

³ Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Москва, 2016.

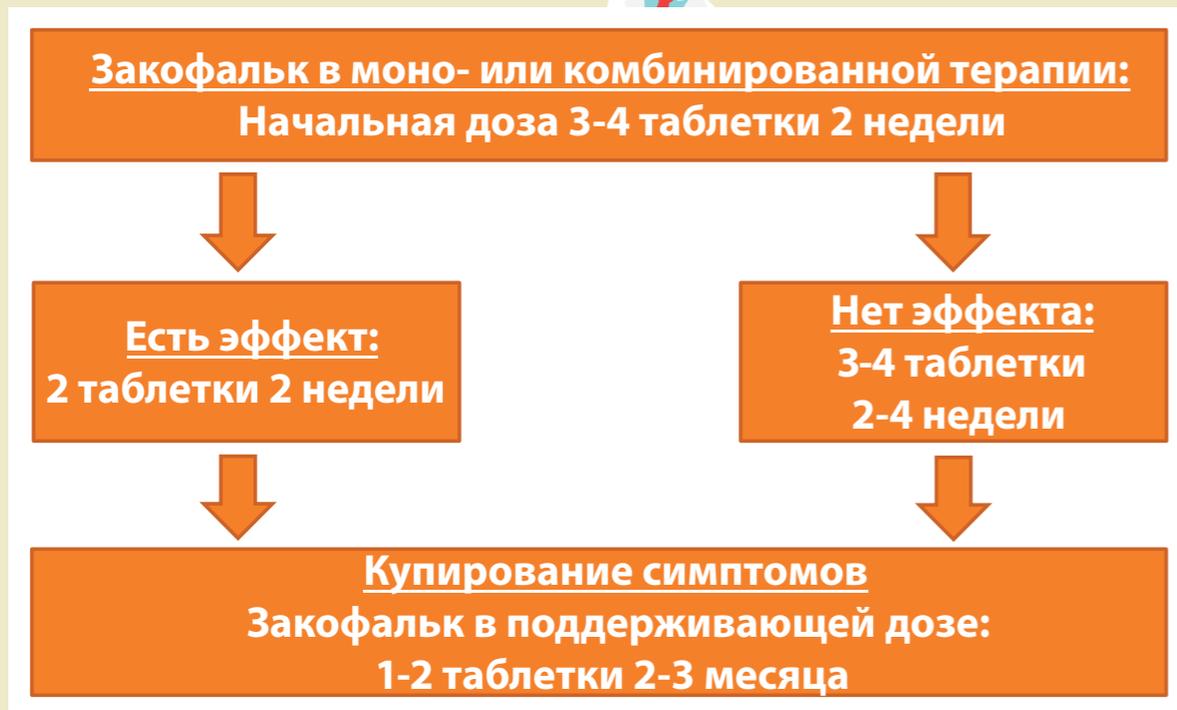
Режим приема препаратов, входящих в стандартную схему первой линии эрадикационной терапии (курс 14 дней)

Препарат	Утро 	День 	Вечер 
Ингибитор протонной помпы 20 мг			
Амоксициллин 1000 мг			
Кларитромицин 500 мг			
Закофальк раздельный прием 1 табл. x 2 раза или однократный прием 2 табл. x 1 раз		или 	

Удобный прием Закофалька (2 таблетки в день) позволяет подобрать оптимальный режим применения у пациентов, получающих антихеликобактерную терапию

По данным метаанализов, приверженность эрадикационной терапии не зависит от количества таблеток, которое пациенту следует принять в течение суток. Увеличение кратности приема (3-4 раза в сутки), напротив, снижает приверженность к лечению. Удобный режим приема Закофалька 1 или 2 раза в день вместе с препаратами для эрадикации НР повысит как переносимость терапии, так и эффективность собственно эрадикации на 20%.





Реабилитация толстой кишки после перенесенной острой кишечной инфекции

Реабилитационная терапия с применением Закофалька NMX после острой кишечной инфекции планируется в два этапа. **Первый** начинается сразу после уменьшения частоты стула до 3-4 раз в день. При большей частоте стула из-за ускоренного транзита по кишке таблетка Закофалька NMX может не успеть полностью раствориться. Но даже в этом случае поступивший в кишечник бутират будет оказывать лечебное действие. Длительность первого этапа – около 2-х недель. Ежедневно назначается по 3-4 таблетки Закофалька NMX. С начала третьей недели начинается **второй этап**. При хорошем клиническом эффекте доза препарата может быть снижена до 2 таблеток в сутки, прием продолжается еще 2 недели. При необходимости (наличие сопутствующих заболеваний кишечника, невозможность полноценного питания и др.) прием Закофалька NMX может быть продолжен еще на 2 месяца. При сохранении остаточных клинических проявлений колита на 3-й неделе лечения суточную дозу Закофалька NMX не уменьшают, а продолжают лечение еще 2-4 недели. В дальнейшем возможно продолжение приема препарата в уменьшенной дозе.



Анти-ААД эффекты Закофалька



Суммируя описанные в литературе и доказанные в клинических исследованиях эффекты бутирата, опыт применения оригинального комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофалька NMX) можно утверждать, что патогенетические эффекты Закофалька NMX являются основой патогенетической терапии антибиотикоассоциированной диареи при любом триггерном антимикробном препарате. Иллюстрация данного тезиса приведена на слайде. Абсолютное большинство звеньев патогенеза ААД оказывается в «сфере влияния» бутирата и инулина. Восстановление полноценного функционального состояния кишечного микробиоценоза, снижение активности локального низкоактивного воспаления в кишечнике, восстановление процессов пищеварения, моторики и защитных функций эпителиального барьера ведут к ускоренному регрессу антибиотикоассоциированных симптомов.

Пути повышения эффективности антихеликобактерной терапии

Повышение эффективности и безопасности антибиотикотерапии в целом и антихеликобактерной терапии в частности в настоящее время не только реально возможно, но и является базовой рекомендацией действующих регламентирующих документов. Дополнение схем эрадикационной терапии Закофальком NMX позволяет повысить эффективность лечения в 2,8 раза.



Способ	Увеличение эффективности	Комментарии
Увеличение продолжительности тройной терапии до 14 дней ¹	5 %	Повышение риска развития ААД
Использование двойных доз ИПП ¹	6-10 %	Ускорение купирования симптомов
Добавление Закофалька²	+56% или в 2,8 раза	Снижение частоты риска симптомов ААД, повышение приверженности к лечению
Добавление <i>S. boulardii</i> ³	13%	Пробиотик резерва при наличии условно-патогенной флоры толстой кишки
Добавление препаратов висмута ⁴	15-20%	Цитопротективное, противовоспалительное действие, дополнительный антихеликобактерный эффект

1. Malfertheiner P., et al. *Gut* 2012; 61(5): 646-664

2. Буторова Л.И. и соавт. *Лечащий врач*. 2013; 3

3. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32 (9): 1069-1079

4. Бордин Д.С., с соавт. *Эксперимент и клин гастроэнтерол.* 20012; 5: 99-106

Итого 1

Любой курс лечения антибиотиком может привести к появлению диареи

ААД идиопатическая чаще всего развивается в ближайшее время после приема антибиотиков

ААД ассоциированная с *Clostridium difficile* может появиться в течение 3 месяцев после курса антибиотикотерапии

Профессиональная состоятельность и успешность медицинского специалиста любого профиля тесно связана с обучением. Анализ эффективности новых лекарственных препаратов, более эффективные схемы терапии, способы профилактики нежелательных лекарственных реакций – это те знания, которые позволяют врачу чувствовать себя уверенно в современном, быстро меняющемся и стремительно развивающемся мире информации.



Итого 2

Основным патогенетическим звеном ААД является нарушение состава и активности нормальной микрофлоры кишечника

Основным направлением терапии ААД считают скорейшее восстановление нормального микробиоценоза кишечника

Одним из важнейших направлений профилактики и терапии ААД, несомненно, является рациональное применение пробиотиков и пребиотиков

Четкое представление патогенеза наиболее часто встречающихся в повседневной практике патологических процессов позволяет эффективно выбирать из новых знаний самые необходимые.



Масляная кислота: от теории к практике

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

Ардатская М.Д. М.: Форте принт, 2014. – с. 64





Применение **Закофалька** НМХ у пациентов, получающих антибактериальную терапию:

- Предотвращает развитие симптомов кишечной диспепсии
- Улучшает переносимость антибиотикотерапии
- Позволяет повысить эффективность собственно антибиотикотерапии
- Доза/длительность зависит от целей терапии и составляет 2 т/сут 14 дней для профилактики и до 4 т/сут в течение 30 дней при лечении и реабилитации

УДК 616.9-085.33
ББК 55.14-52+52.817.211.1
3-38

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.

Автор: Захаренко С.М.

УДК 616.9-085.33
ББК 55.14-52+52.817.211.1

ISBN 978-5-9500691-6-1

© Захаренко С.М.

Сдано в набор 22.02.2018
Подписано в печать 24.04.2018
Формат 60х90/16. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 5 000 экз. Заказ ДФ205.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



Узнайте, как сохранить естественное здоровье вашего кишечника
www.zacofalk.ru



- Что это такое естественные метаболиты микрофлоры кишечника
- К каким заболеваниям приводит их дефицит и как его восполнить

Узнайте, как сохранить естественное здоровье вашего кишечника

www.zacofalk.ru



**Все
о заболеваниях
кишечника**

www.zacofalk.ru

- Прием антибиотиков
- Синдром раздраженного кишечника
- Болезни кишечника у пожилых
- Воспалительные заболевания кишечника
- Дивертикулярная болезнь
- Лучевой (радиационный) колит
- Операции на кишечнике
- Дисбиоз

... применять метаболиты заболеваний поддержания здоровья