

Когда следует назначать пробиотики?*

И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

What is the Appropriate Time for Administering Probiotics?

I.V. Andreeva

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Действительно, очень интересный вопрос. В настоящее время достаточно широко распространено мнение о том, что использование пробиотиков одновременно с антибиотиками нецелесообразно, поскольку антибиотики, помимо воздействия на патогенные микроорганизмы, также влияют и на полезные пробиотические микроорганизмы. Чтобы разобраться в данной проблеме, необходимо остановиться на двух ключевых моментах: во-первых, необходимо учитывать данные о чувствительности основных пробиотиков (т.е. лакто- и бифидобактерий) к антимикробным препаратам, во-вторых, опираться на клинические данные об эффективности применения пробиотиков на фоне антибактериальной терапии.

В ходе микробиологического исследования, выполненного в Италии, изучалась чувствительность к антибактериальным препаратам пробиотиков, входящих в состав ряда коммерческих молочных продуктов и лекарственных препаратов [1]. Исследование чувствительности изолятов выполнялось путём определения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) 24 широко используемых антибактериальных препаратов методом микроразведений в жидкой питательной среде. Всего было выделено 34 штамма, расцененных как пробиотики (представители *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp.), и 21 штамм микроорганизмов, используемых для ферментирования (закваски) молочных продуктов. Все выделенные бифидобактерии относились к *B. animalis* subsp. *lactis*, за исключени-

ем одного штамма *Bifidobacterium longum*. Среди полученных штаммов лактобацилл выявлялись *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* и *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Для ферментирования чаще всего использовался *Streptococcus thermophilus*.

Все протестированные в ходе исследования штаммы оказались чувствительными к ампициллину, бацитрацину, клиндамицину, эритромицину, пенициллину, рифампицину (МПК₉₀ – 0,01–4 мкг/мл) и резистентными к азтреонаму, канамицину, налидиксовой кислоте, полимиксину В и спектиномицину (МПК₉₀ – 64->1000 мкг/мл). Чувствительность изолятов к цефалотину, хлорамфениколу, гентамицину, линкомицину, метронидазолу, неомицину, мономицину, стрептомицину, тетрациклину и ванкомицину варьировала в зависимости от вида [1].

Еще в одном микробиологическом исследовании изучалась чувствительность лактобактерий к 16 антимикробным препаратам – представителям основных классов антибиотиков. В целом, оказалось, что лактобактерии чувствительны к пенициллину, ампициллину, ампициллину/сульбактаму, хинупристину/далфопристину, хлорамфениколу и линезолиду. Хотя эритромицин, клиндамицин и окситетрациклин демонстрировали высокую антимикробную активность, 17 штаммов лактобактерий были устойчивы к одному или нескольким из этих трех антибиотиков. Все лактобактерии были устойчивы к аминогликозидам [2].

В настоящее время существуют данные рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, которые подтверждают эффективность профилактического применения пробиотиков на фоне антибактериальной терапии.

* В редакцию журнала от читателей поступил вопрос: когда следует начать прием пробиотика при назначении антибактериального препарата – с первого дня лечения или по завершении курса антибактериальной терапии?

Антибиотик-ассоциированная диарея

В литературе приводятся данные выполненных метаанализов, касающихся оценки эффективности пробиотиков в профилактике *антибиотик-ассоциированной диареи* (ААД).

В первый метаанализ включались рандомизированные контролируемые исследования эффективности пробиотиков в сравнении с плацебо для профилактики ААД. 22 исследования применения пробиотиков (*Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp.) соответствовали критериям включения в метаанализ. По результатам этого метаанализа, отмечается выраженная польза от назначения пробиотиков, а именно снижение риска развития ААД на $\geq 60\%$ (обобщенный относительный риск – 0,396) [3].

Результаты второго метаанализа показали, что пробиотики, в частности дрожжевые грибы и лактобактерии, помогают предотвратить ААД. Во всех 9 исследованиях пробиотики назначались вместе с антибиотиками, в то время как контрольная группа получала антибиотики и плацебо. При анализе данных оказалось, что количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой, причем прием дрожжевых грибов снизил частоту возникновения диареи на 61% (95% доверительный интервал – ДИ, 0,25–0,62, $p < 0,001$), а лактобактерий – на 66% (95% ДИ, 0,19–0,61, $p < 0,01$). Однако в лечении ААД роль пробиотиков остается недоказанной [4].

Еще один метаанализ включал результаты 31 исследования с общим числом пациентов более 3000. В 25 исследованиях пробиотики достоверно уменьшали относительный риск возникновения ААД (относительный риск 0,43, 95% ДИ, 0,31–0,58, $p < 0,001$). Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что три вида пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и смесь пробиотиков) достоверно уменьшают развитие ААД [5].

Эрадикация *Helicobacter pylori* и уменьшение частоты нежелательных лекарственных реакций на фоне антихеликобактериальной терапии

В 2007 г. были опубликованы данные метаанализа (общее число пациентов 1671), в котором оценивалась эффективность добавления пробиотиков к стандартным схемам эрадикации *H. pylori*. Объединенный показатель эффективности эрадикации составил 83,6% среди пациентов, получавших дополнительно пробиотики, и 74,8% среди пациентов, которым назначались стандартные режимы эрадикации: схемы, включающие два антибактери-

альных препарата (как правило, амоксициллин и кларитромицин) и ингибитор протонной помпы. Следует отметить, что частота нежелательных явлений (особенно диареи) была достоверно ниже в группе использования пробиотиков (24,7% vs 39%), а вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) вследствие эрадикационной терапии на фоне дополнительного назначения пробиотиков снизилась на 56% (относительный риск возникновения НЛР – 0,44). Данный метаанализ свидетельствует о том, что добавление пробиотиков к стандартной эрадикационной терапии может не только повысить эффективность лечения, но и уменьшить частоту нежелательных явлений на фоне антихеликобактериальной терапии [6].

Еще один метаанализ, посвященный оценке влияния добавления лактобактерий в стандартные режимы эрадикации *H. pylori* на частоту достижения эрадикации и частоту нежелательных явлений на фоне антихеликобактериального лечения, был опубликован в 2010 г. [7].

Было найдено 8 рандомизированных исследований с общим числом пациентов 1372. При проведении анализа у всех пациентов, подлежащих лечению, объединенный показатель частоты эрадикации *H. pylori* составил 82,26% (95% ДИ 78,01–86,51%) и 76,97% (95% ДИ 73,11–80,83%) в группе применения лактобактерий и плацебо соответственно, а отношение шансов составило 1,78 (95% ДИ 1,21–2,62). Общая частота нежелательных явлений в сравниваемых группах составила 30,84% (95% ДИ 24,82–36,86%) на фоне добавления пробиотиков к эрадикационной терапии и 42,24% (95% ДИ 35,89%–48,59%) при использовании плацебо, при этом отношение шансов было равно 0,49 (95% ДИ 0,24–1,02). Как оказалось, на фоне применения лактобактерий отмечалась меньшая частота возникновения диареи, вздутия живота и нарушений вкуса.

В проведенном на базе НИИ педиатрии и детской хирургии (г. Москва) клиническом исследовании у детей, получавших антихеликобактериальную терапию по поводу гастрита или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, также были продемонстрированы преимущества сопутствующего назначения пробиотиков [8]. В ходе исследования пациенты, которым назначалась стандартная эрадикационная терапия, включавшая антибактериальные препараты, были разделены на две группы. Первая группа (178 детей) получала только антихеликобактерную терапию, пациентам второй группы (156 человек) совместно с эрадикационной терапией назначался поликомпонентный пробиотический препарат, содержащий микроорганизмы *Bifidobacterium infantis*, *L. acidophilus* и *Enterococcus*

faecium на протяжении 14 дней. Частота НЛР составила 14% в первой группе и 6% в группе, которой назначались пробиотики. У пациентов первой группы в структуре НЛР преобладала диарея (61% от всех НЛР), в 31% от всех НЛР – метеоризм и 9% – запоры. Во второй группе на фоне терапии пробиотиками диарейный синдром был выражен незначительно и не потребовал отмены антибактериальных препаратов, а запоры не выявлялись ни у одного пациента [8].

Таким образом, результаты выполненных исследований и метаанализов продемонстрировали, что добавление пробиотиков к стандартной схеме эрадикации *H. pylori* может (1) способствовать повышению частоты эрадикации и (2) уменьшать частоту НЛР со стороны ЖКТ, возникающих на фоне эрадикационной терапии.

Влияние использования пробиотиков на частоту НЛР со стороны ЖКТ, возникающих на фоне антибактериальной терапии

Целью исследования, проведенного в Гётеборгском университете (Гётеборг, г. Лунд, Швеция), была проверка гипотезы, может ли употребление пробиотика *Lactobacillus plantarum* вместе с антибиотиком предотвращать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, нередко возникающие на фоне антибактериальной терапии.

Пациенты, получавшие лечение по поводу инфекции в клинике инфекционных болезней университетского госпиталя, были рандомизированы на ежедневное получение либо фруктового напитка, обогащенного *L. plantarum* 299v (10^{10} КОЕ/сутки), либо плацебо на протяжении всего курса антибиотиков и в течение одной недели после завершения курса антибактериальной терапии. В ходе исследования пациенты регистрировали количество актов дефекации в сутки и консистенцию стула, а также симптомы со стороны ЖКТ на протяжении курса лечения и в течение 3 недель после окончания приема исследуемого напитка (пробиотика или плацебо).

Клинические характеристики пациентов двух групп на момент включения в исследование были сопоставимы. Общий риск развития учащенного или жидкого стула был достоверно ниже в группе пациентов, получавших *L. plantarum* (отношение шансов 0,69, 95% ДИ 0,52–0,92, $p=0,012$); то же самое касалось и тошноты (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,30–0,85, $p=0,0097$). Однако применение пробиотика не повлияло на риск развития диареи (ОШ 1,4, 95% ДИ 0,33–6,0, $p=0,86$) [9].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что употребление

пробиотика *L. plantarum* может предотвратить симптомы со стороны ЖКТ, возникающие на фоне антибактериальной терапии.

В контролируемом сравнительном исследовании, проведенном на базе Научного центра здоровья детей РАМН (г. Москва), изучалось влияние *B. longum* и *E. faecium* на частоту развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне антибактериальной терапии. Оказалось, что назначение пробиотиков с профилактической целью на фоне антибактериальной терапии позволяет избежать развития НЛР со стороны ЖКТ: так, частота возникновения болей в животе составила 4% в группе дополнительного назначения пробиотиков vs 50% в группе только антибактериальной терапии, метеоризма – 2% vs 40%, тошноты – 2% vs 15% и диареи 0% vs 35%, соответственно ($p<0,01$) [10].

Еще в одном российском исследовании, проведенном на базе детской инфекционной больницы № 5 г. Москвы, была изучена эффективность поликомпонентного пробиотического препарата, содержащего штаммы *L. acidophilus*, *B. infantis* и *E. faecium*, в профилактике развития диареи на фоне антибактериальной терапии у детей [11]. В исследование были включены 48 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившихся на стационарном лечении и получавших антибиотики по поводу тяжелых и осложненных форм различных инфекций дыхательных путей. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа ($n=24$) с первого дня антибактериальной терапии получала указанные выше пробиотики; второй группе ($n=24$) назначалась только антибактериальная терапия. Развитие диареи (не менее трех эпизодов жидкого стула в течение дня либо более трех эпизодов нормального стула в сутки) на фоне приема антибиотиков достоверно реже наблюдалось в группе детей, получавших сопутствующие пробиотические микроорганизмы (16,7%), чем в группе сравнения (37,5%) ($\chi^2=0,035$). Таким образом, включение пробиотиков в комплексную терапию тяжелых форм респираторных инфекций у детей, получающих антибактериальные препараты, является эффективным способом профилактики диареи на фоне антибактериальной терапии [11].

Таким образом, несмотря на данные *in vitro* о чувствительности пробиотических микроорганизмов ко многим антимикробным препаратам, результаты целого ряда клинических исследований демонстрируют эффективность применения пробиотиков совместно с антибиотиками для профилактики возникновения нежелательных лекарственных реакций (в первую очередь, со стороны ЖКТ).

Литература

1. D'Aimmo M.R., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. *Int J Food Microbiol* 2007; 115(1):35-42.
2. Klare I., Konstabel C., Werner G., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus human* isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(5):900-12.
3. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(8):1461-7.
4. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324(7350):1361.
5. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4):812-22.
6. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(2):155-68.
7. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14(5):97-107.
8. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *Русский медицинский журнал*, 2006; 14 (19). Available from: http://www.rmj.ru/articles_3526.htm.
9. Lönnermark E., Friman V., Lappas G., et al. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(2): 106-12.
10. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Оценка эффективности препарата «Бифиформ» у больных ювенильным артритом, в условиях антибактериальной терапии. *Вопросы современной педиатрии* 2008; 7(4): 109-14.
11. Горелов А.В., Усенко Д.В., Трефилова И.Ш. Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи у детей, больных острыми респираторными заболеваниями. *Инфекционные болезни* 2008; 6 (1): 69-72.