



УДК 615.281+615.37

ОВЧАРЕНКО Л.С., ВЕРТЕГЕЛ А.А.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ИЛИ ПОЛИПРАГМАЗИЯ? Часть 1. Пробиотики

Резюме. В статье представлен анализ результатов современных исследований в отношении необходимости, эффективности и безопасности дополнительной медикаментозной профилактики нежелательных явлений, связанных с применением антибиотиков у детей. Авторы делают вывод, что поскольку позиции стартовых антибактериальных средств для применения у детей в Украине четко, в ранжированной последовательности определены национальными протоколами, а эффективность и безопасность использования пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей еще окончательно не определена, единственным выходом из сложившейся ситуации является рациональный выбор антибиотика первой линии.

Ключевые слова: антибиотики, нежелательные явления, рациональное применение.

Современные данные мировой статистики показывают, что нежелательные явления (НЯ), возникающие при использовании антибактериальных препаратов, — одна из основных проблем безопасности противомикробной терапии. В США, например, они составляют значительную часть (около 20 %) всех токсических лекарственных поражений, при этом около 80 % случаев связаны с аллергическими реакциями [1]. Несмотря на то, что большинство НЯ протекают нетяжело и исчезают вскоре после уменьшения дозы или отмены препарата, некоторые из них могут приводить к серьезным и даже смертельным исходам. Выявление и понимание основных механизмов НЯ имеет решающее значение для их своевременного клинического распознавания, раннего эффективного лечения и профилактики [2].

Сложившаяся ситуация еще более ухудшается в условиях нерационального использования антибактериальных средств у детей, при котором к опасности развития антибиотикорезистентности присоединяется еще и возможность возникновения НЯ [3]. Так, по данным D.A. Enoch et al. (2011), пациенты, получавшие неправильно назначенный стартовый антибиотик, имели значительно больший риск развития не только НЯ, но и летальных исходов [4].

Комментируя последнюю редакцию Руководства по лечению детей, госпитализированных по поводу

внебольничных пневмоний в США, W.G. Newland et al. (2012) указали, что **предотвратить данную опасность можно только путем уменьшения нерационального использования цефалоспоринов 3-го поколения при лечении внебольничных инфекций органов дыхания и применения в качестве стартовых противомикробных средств аминопенициллинов, что снизило бы не только частоту НЯ, но и количество неблагоприятных исходов** [5]. Данные рекомендации полностью соответствуют и Национальным протоколам Украины, в которых порядок назначаемых антибиотиков представлен в строгой ранжированной последовательности [6, 7].

Педиатр, назначающий противомикробную терапию, должен учитывать, что каждое назначение антибактериального препарата представляет собой баланс между пользой и риском причинения вреда пациенту. Например, новорожденные, которые получали антибиотики, имели более высокий риск развития некротического энтероколита и смертельных исходов, при этом каждый дополнительный день лечения увеличивал вероятность их возникновения [8].

© Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Основные риски, связанные с антибактериальной терапией, хорошо известны и включают в себя развитие реакций гиперчувствительности, нарушение состава нормальной микрофлоры биологических ниш макроорганизма, системное токсическое действие лекарств [9]. Вполне естественно, что врач, назначающий антибиотики, стремится предостеречь пациента от подобных негативных сценариев, реализуя это желание путем дополнительного «профилактического» назначения различных медикаментов, способных, по его мнению, предотвратить большинство НЯ. Однако J. de Jong et al. (2011) показали, что **дополнительное профилактическое использование лекарственных средств (например, влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта, топических препаратов для лечения возникших кожных проблем, антигистаминных средств, лекарств против кандидоза и диареи) перед применением антибиотиков 105 804 детям в возрасте до 6 лет не выявило разницы в итоговом количестве развившихся нежелательных явлений и стало ненужной полипрагмазией** [10].

Целью данного обзора литературы является анализ результатов современных исследований в отношении необходимости, эффективности и безопасности дополнительной медикаментозной профилактики НЯ, связанных с применением антибиотиков у детей.

Использование пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи

Одним из НЯ, связанных с антибактериальной терапией у детей, является изменение состава кишечной микрофлоры, которое потенциально может приводить к развитию антибиотикассоциированной диареи (ААД). Причиной ААД может быть любой антибиотик [11], но наиболее часто это препараты широкого спектра действия — клиндамицин, цефалоспорины, фторхинолоны [12].

С фармакологических позиций антибиотики предназначены для уничтожения патогенных бактерий, но в процессе терапии данные препараты способны уменьшать количество полезной микрофлоры человека, в том числе в кишечнике, что клинически проявляется диареей. Дополнительными факторами, которые способствуют избыточному росту условно-патогенных микроорганизмов, являются тяжелое состояние пациента, его возраст, снижение иммунитета, воздействие внутрибольничных микроорганизмов (прямо коррелирующее с продолжительностью пребывания в стационаре). В случае развития ААД легкой и умеренной степени возникает нарушение усвоения питательных веществ, ослабляющее состояние здоровья больного ребенка. При тяжелых случаях инфекционной диареи могут развиваться более опасные осложнения. В этом плане особое внимание привлекает бактерия *Clostridium difficile*, которая способна обуславливать целый ряд симптомов — от легкой диареи до тяжелых, угрожающих жизни состояний. Инфек-

ционные осложнения, вызванные *C.difficile*, могут увеличивать смертность пациентов на 10–30 %. Для предотвращения и лечения данных состояний во всем мире рассматривается возможность превентивного использования пробиотических штаммов микроорганизмов, способных уменьшить количество инфекций, вызванных *C.difficile*, и их рецидивов [13].

В настоящее время считается, что существуют три основных направления действия пробиотиков при ААД: 1) модулирование иммунной системы хозяина для противостояния активации патогенной флоры; 2) антагонистическая антимикробная активность пробиотических бактерий в отношении этиологических факторов ААД; 3) другие механизмы, связанные с косвенным действием продуктов метаболизма пробиотических штаммов на среду обитания патогенных микроорганизмов, метаболические системы хозяина и обмен пищевых компонентов внутри биопленок [14].

Практическое использование данных свойств пробиотиков привело к созданию целого направления в поиске эффективных путей решения проблемы возникновения ААД. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании изучалось влияние пробиотиков на состав и метаболическую активность кишечной микрофлоры у здоровых добровольцев, перорально получавших амоксициллин по 500 мг дважды в день в течение 7 дней или плацебо дважды в день в течение 14 дней. В результате исследования, кроме увеличения числа энтерококков в кале у пациентов группы плацебо, никаких существенных различий в микробном составе кишечного содержимого и его метаболической активности не наблюдалось в обеих группах. Однако употребление пробиотиков достоверно уменьшило количество эпизодов возникшей диареи [15].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по применению *Lactobacillus acidophilus* CL1285 и *Lactobacillus casei* LBC80R для профилактики ААД были получены результаты, которые продемонстрировали, что у пациентов, получавших пробиотики, заболеваемость диареей и ААД была ниже, чем у принимавших плацебо [16]. В исследовании той же пробиотической микрофлоры в отношении профилактики ААД, ассоциированной с *Clostridium difficile*, была доказана ее эффективность при использовании в суточной дозе не менее 100 млрд бактерий [17]. По данным M. Ruzczyński et al. (2008), назначение *L.rhamnosus* (штаммы E/N, Оху, Рен) детям, получающим антибиотики, снижает риск любой диареи [18].

Метаанализ опубликованных результатов исследований по использованию пробиотиков для профилактики антибиотикассоциированной диареи у детей с респираторной патологией, проведенный N.B. Correa et al. (2005), также демонстрирует полезный эффект данной стратегии [19]. По данным H. Szajewska et al. (2006), лечение пробиотиками по сравнению с плацебо снижает риск разви-

тия антибиотикассоциированной диареи с 28,5 до 11,9 % [20]. Установлена эффективность пробиотиков при синдроме избыточного роста бактерий [21].

Результаты исследования E. Lönnermark et al. (2010) показали, что употребление *L.plantarum* может иметь профилактический эффект при легкой симптоматике желудочно-кишечных расстройств, возникших во время лечения антибиотиками [22].

В работе H.J. Song et al. (2010) 214 пациентов, которые получали антибиотики при инфекциях дыхательных путей, были рандомизированы для получения *Lactobacillus* или плацебо в течение 14 дней. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых ААД развилась в течение 14 дней после регистрации. В результате ААД возникла у 4 (3,9 %) из 103 пациентов в группе *Lactobacillus* и у 8 (7,2 %) из 111 — в группе плацебо, то есть полученная разница не была статистически значимой ($P = 0,44$). Однако у пациентов, получавших *Lactobacillus*, отмечено меньшее количество эпизодов изменений частоты стула и консистенции кала, чем в группе плацебо. Авторы заключили, что хотя *Lactobacillus* достоверно не снижают частоту возникновения ААД у взрослых пациентов, принимавших антибиотики при инфекциях дыхательных путей, полученные результаты в отношении снижения частоты опорожнений кишечника в группе *Lactobacillus* подерживают их возможное использование [23].

Всегда ли пробиотики эффективны для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи?

К сожалению, при видимой простоте решения проблемы ААД у детей путем рутинного профилактического использования пробиотиков результаты современных исследований неоднозначны и противоречивы, а реализация данного подхода имеет определенные ограничения и трудности.

Прежде всего следует учитывать, что эффект пробиотиков достаточно индивидуален. Не все пробиотики одинаково помогают при ААД — это зависит от врожденных и приобретенных особенностей макроорганизма (кислотность желудочного сока, бактерицидность желчи), состава микрофлоры его биологических ниш, генетических ферментативных особенностей, иммунной реактивности. Кроме того, например, **эритромицин и клавуланат вызывают диарею из-за их способности усиливать перистальтику кишечника — причина, абсолютно не связанная с микробными изменениями, а следовательно, не требующая специальных пробиотических вмешательств и решаемая простым способом — приемом антибиотика в начале принятия пищи** [24].

Учитывая такую неоднозначность факторов и причин ААД, M. Hickson (2011) заметил, что пробиотики могут предотвратить диарею, влияя лишь на один из возможных механизмов ее развития, связанный или с изменением флоры кишечника с сопутствующим усилением брожения углеводов, и/или с конкурентным ингибированием роста па-

тогенных микроорганизмов. Таким образом, включает автор, доказательства эффективности молочнокислых бактерий в предотвращении ААД сомнительны, но если пациенты предпочитают все же получать пробиотики, то лучше остановить выбор на живых *L.acidophilus* [25].

S. Leekha et al. (2011) также указывают, что пробиотики иногда используются в лечении колитов, вызванных *Clostridium*, с надеждой на восстановление нормальной микрофлоры, которая, возможно, была изменена при назначении антибиотиков, однако этим лечебно-профилактическим мероприятиям не хватает убедительной доказательной базы [26].

По данным M.V. Bravo et al. (2008), применение *Saccharomyces boulardii* (500 мг/сут) для профилактики ААД при использовании амоксициллина было неэффективно [27]. В работе J.M. Tung et al. (2009) показано, что *S.boulardii* хорошо переносятся и могут быть эффективными средствами вторичной профилактики ААД у конкретных групп пациентов при применении одновременно с лечением антибиотиками. Однако окончательная роль этих микроорганизмов в первичной профилактике ААД определена недостаточно, и требуются дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать их использование на практике [28].

В другом исследовании дети в возрасте старше 1 года получали антибиотики на протяжении как минимум 1 недели и пробиотический йогурт в течение 12 дней с первого дня антибиотикотерапии. В результате ААД развилась у 14 % детей, не принимавших пробиотики, и у 11 % детей, их принимавших, то есть разница не была статистически значимой. В целом данное исследование не доказало, что йогурт, содержащий пробиотические бактерии, имеет какое-либо влияние на развитие антибиотик-ассоциированной диареи [29].

В проведенном метаанализе P.V. Kale-Pradhan et al. (2010) обращают внимание на то, что назначение монотерапии *Lactobacillus* в качестве профилактического средства во время лечения антибиотиками способно снижать риск развития ААД по сравнению с плацебо у взрослых больных, но не у детей [30], что следует учитывать врачам общей практики, семейной медицины и педиатрам при решении вопроса о выборе данного метода профилактики ААД своим пациентам.

В Кокрановском обзоре В.С. Johnston et al. (2011) отметили, что заболеваемость ААД в группе детей, получавших пробиотики, составила 9 % по сравнению с 18 % в контрольной группе, в которой пробиотики не принимали, и это преимущество также не было статистически значимым. При этом авторы установили, что для повышения эффективности профилактики ААД необходимы большие дозы пробиотиков ($\geq 5\ 000\ 000\ 000$ КОЕ/сут). В таком случае вероятность развития ААД равна 8 % по сравнению с 22 % в контрольной группе (для низких доз — 8 и 11 % соответственно). В выводах было сформулировано, что, несмотря на неоднородность

пробиотических штаммов, доз и длительности их применения, полученные данные свидетельствуют о наличии у пробиотиков защитного эффекта для предотвращения ААД. Но необходимы более глубокие исследования в отношении безопасности препаратов данной группы. Поэтому, считают исследователи, пока рано делать выводы об эффективности и безопасности пробиотиков в педиатрии при ААД [31].

Таким образом, результаты современных исследований свидетельствуют о том, что роль пробиотических микроорганизмов в профилактике ААД оценивается неоднозначно, особенно при применении у больных детей. При этом в отношении данной категории пациентов внимание специалистов обращено не только на вопросы эффективности, но и прежде всего безопасности использования пробиотиков при антибактериальной терапии, так как в этом случае препарат, содержащий живые чужеродные бактерии, назначают ребенку, ослабленному основным заболеванием и имеющему измененный состав собственной резидентной микрофлоры. Следовательно, при всех возможных преимуществах пробиотиков важным аспектом их назначения является безопасность.

Существуют ли проблемы безопасности применения пробиотиков для профилактики антибиотикассоциированной диареи у детей?

Главная особенность пробиотиков заключается в том, что они в отличие от других лекарственных средств являются живыми микроорганизмами и, следовательно, обладают существенным биологическим потенциалом для развития инфекционного процесса (вплоть до бактериемии и сепсиса) или синтеза токсинов с токсическим поражением органов и систем макроорганизма. Назначая пробиотик больному ребенку, необходимо учитывать и возможность передачи генов устойчивости к антибиотикам между пробиотическими штаммами и другими микробами. Это особенно важно у отдельных групп пациентов, к которым относятся дети в связи с возрастными особенностями формирования иммунной системы. В связи с этим следует заметить, что в настоящий момент сведений о безопасности применения пробиотиков у больных детей накоплено еще недостаточно [32].

На проблемы безопасности использования пробиотиков при профилактике ААД у детей раннего возраста и детей с ослабленным иммунитетом, хроническими или тяжелыми заболеваниями указывают D.W. Thomas et al. совместно с Комитетом по питанию США (2010) [33]. Авторы полагают, что пока не опубликовано достаточного количества рандомизированных клинических исследований у пациентов раннего возраста, в которых бы изучали влияние пробиотиков на лечение антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе вызванной

Clostridium difficile. Таким образом, использование данных препаратов у детей в настоящее время не может быть рекомендовано.

На проблему опасности применения пробиотических продуктов у пациентов, имеющих высокий риск развития патологической колонизации, в том числе у тяжелобольных детей, пациентов с иммунодефицитами, доношенных и недоношенных новорожденных, детей с установленными внутривенными катетерами, указывают различные исследователи, приводящие клинические примеры случаев развития тяжелых инфекционных поражений, вызванных пробиотической микрофлорой, — бактериемии, эндокардита [34–36], сепсиса и менингита, ассоциированных с *Lactobacillus* [37].

Пробиотические бактерии, по данным M.T. Liong (2008), могут вызывать инфекционные поражения внутренних органов и тканей, таких как регионарные лимфатические узлы, селезенка, печень, кровь, сердечные клапаны и др. Подобная бактериальная транслокация может быть связана с дефектами кишечного барьера, подавлением иммунитета макроорганизма и способна привести к бактериемии, сепсису с формированием полиорганной недостаточности [38].

Комитет по питанию Европейского общества по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию указал, что для установления безопасности и эффективности пробиотических и пребиотических продуктов у детей необходимо большее количество исследований [39]. Это же касается и определения точного перечня видового состава пре- и пробиотиков, необходимых для использования у детей, получающих антибиотики парентерально [40].

Агентство по охране здоровья Великобритании в Руководстве по лечению инфекции, вызванной *C.difficile* (2008) [41], также не поддерживает использование любого пробиотика для профилактики или лечения патологии, вызванной данным возбудителем. Эксперты агентства также отмечают, что антагонистические штаммы грибкового происхождения не лицензированы в Великобритании и не могут быть рекомендованы к использованию в связи с риском фунгемии у пациентов с ослабленным иммунитетом. Точно так же Американское общество по охране здоровья от эпидемий и Американское общество по инфекционным заболеваниям (2010) [42] не рекомендуют использовать пробиотики для первичной профилактики инфекции, вызванной *C.difficile*, из-за возможного попадания пробиотических микроорганизмов в кровь.

Всемирная организация гастроэнтерологов в своем практическом руководстве (2010) [43] указывает, что пока не существует достаточно убедительных доказательств эффективности пробиотиков для профилактики ААД у взрослых или детей, которые получали антибактериальную терапию. Распространенность ААД у детей до 2 лет невелика, и для коррекции большинства случаев будет достаточно прекращения применения антибиотика. Пробиотики спо-

собны предупреждать ААД только у 1 из 7 детей, получавших антибиотики, поэтому нужны глубокие дополнительные исследования для решения вопроса о необходимости комбинировать применение антибиотиков и пробиотиков для предотвращения ААД у детей [44].

Как уже указывалось выше, более высокому риску побочных эффектов пробиотиков, таких как развитие септического состояния, могут быть подвержены пациенты со сниженным иммунитетом. Это особенно касается пробиотических штаммов, которые могут иметь врожденные факторы вирулентности или приобретать гены устойчивости по мере использования вместе с антибиотиками [45].

Поскольку в качестве пробиотиков используют множество различных видов микробов, необходимо точное выяснение безопасности каждого конкретного штамма, а также безопасной дозы и длительности его применения, возможности передачи генов устойчивости к антибиотикам другим членам микробного сообщества макроорганизма, генетической стабильности пробиотика и ее продолжительности. Необходимо учитывать иммунологические эффекты данных препаратов, особенно у детей, у которых иммунная система еще находится в стадии формирования. Данные о безопасности пробиотических штаммов в настоящий момент характеризуются дефицитом долгосрочных исследований. При этом применение пробиотиков для лечения или профилактики заболеваний должно находиться только под наблюдением врачей. Любое широкое введение пробиотических продуктов ребенку требует тщательного и всеобъемлющего постмаркетингового наблюдения для контроля непредвиденных последствий. К сожалению, классическое изучение безопасности данных лекарственных средств и пищевых добавок в виде определения токсичности и патогенности пробиотических бактерий всегда будет затруднено тем, что экспериментальные модели животных или клеточных культур не являются адекватной имитацией комплекса генов и влияния окружающей среды на человека, что повышает риск развития хронических дегенеративных процессов (аутоиммунные, атопические, нейродегенеративные и нарушения обмена веществ) или тяжелых острых заболеваний (панкреатит, сепсис) [32].

Подобные опасения высказывают и J.A. Clark с С.М. Coopersmith (2007), считающие, что при тяжелых заболеваниях ослабление кишечного барьера способно приводить к развитию сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, связанных с повреждающим или токсическим влиянием пробиотических штаммов [46].

Данная опасность возникает вследствие того, что во время тяжелых заболеваний нарушается равновесие симбиотического партнерства между микрофлорой кишечника, эпителием и локальными иммунными механизмами. В этом участвуют не-

сколько факторов: 1) использование антибиотиков широкого спектра действия; 2) изменение содержания питательных веществ; 3) изменение моторики кишечника, pH и осмолярности кишечного содержимого; 4) выброс большого количества гормонов стресса, в том числе катехоламинов, что может извращать приживаемость пробиотиков в организме хозяина с опасностью последующей инвазии [47].

С осторожностью рекомендуют назначать пробиотики новорожденным K. Kukkonen et al. (2007). Как правило, указывают авторы, в качестве пробиотиков у детей раннего возраста применяют виды *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*, реже *Propionibacterium* и *C.thermophilus*, при этом в современной литературе имеются описания случаев развития серьезных системных инфекций, связанных с приемом данных пробиотических бактерий [48].

Описаны эпизоды септических осложнений, которые были ассоциированы с применением бактериальных пробиотиков *L.rhamnosus* у детей после оперативных вмешательств [37, 49]. Зарегистрированный у ребенка случай менингита, вызванного *Bifidobacterium*, не был связан с использованием пробиотиков, но подчеркивается, что непатогенные микроорганизмы способны вызывать серьезные инфекции [50].

Еще одним важным вопросом при назначении пробиотиков детям, получающим антибиотики, является трудность четкого определения категорий пациентов, нуждающихся в этих лекарственных средствах, и тех, у которых существует риск развития серьезных осложнений. Особого внимания заслуживают ход и результаты исследования T.C. Honeycutt et al. (2007), проведенного для оценки эффективности пробиотиков *L.rhamnosus* GG в снижении числа внутрибольничных инфекций в педиатрических отделениях интенсивной терапии. Авторами был установлен прямо противоположный результат — увеличение количества внутрибольничных инфекций у пациентов, получавших *L.rhamnosus* GG, по сравнению с плацебо. Это вызвало серьезную обеспокоенность экспертов и привело к преждевременному закрытию данного исследования [51]. Авторы рекомендовали относить к группе высокого риска развития инфекционных осложнений, связанных с применением пробиотиков, недоношенных новорожденных, детей с низким весом при рождении, с общим уровнем лейкоцитов и нейтрофилов ниже минимально безопасного, пациентов с врожденными аномалиями (сердца или кишечника), детей с наличием иммунных и неиммунных дефектов защитной функции организма, с изменениями барьерной функции кишечника.

Таким образом, как видно из представленных данных, назначение пробиотиков больным детям, получающим антибактериальную терапию, требует большей определенности и доказательной базы в отношении не только эффективности, но и безопасности этих лекарственных средств, а также выделения четких показаний и противопоказаний для различных групп детей.

Более того, назначая пациентам комбинацию «антибиотик — пробиотик», нельзя исключить опасность формирования антибиотикорезистентных штаммов пробиотических бактерий либо возможность их участия в передаче генетической информации об устойчивости к противомикробным препаратам.

Роль пробиотической микрофлоры в развитии резистентности к антибиотикам

Освещая данный вопрос, прежде всего следует отметить доказанный факт: коммерчески используемые пробиотические штаммы могут иметь природную устойчивость к некоторым антибиотикам [52]. Следовательно, назначение этих микроорганизмов вместе с антибиотиками имеет опасность добавления к ней еще и приобретенной резистентности.

Установлено, что коммерчески доступный пробиотический штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 имеет природную резистентность к бета-лактамам и содержит гены устойчивости к ним, хотя пока не была замечена способность этих бактерий к их передаче через плазмиды другим микроорганизмам. В то же время у данной бактерии были выявлены плазмиды в отношении устойчивости к тетрациклинам и линкозамидам [53]. В экспериментальном исследовании D.D. Mater et al. (2008) выявили, что ген устойчивости к ванкомицину свободно передавался от штамма *Enterococcus* к *Lactobacillus*, что свидетельствует о возможности передачи данной информации *in vivo* [45].

Важным аспектом данной проблемы является определение генеза развивающейся антибиотикорезистентности у пробиотиков — естественной или приобретенной (например, к ванкомицину или тетрациклину). В последнем случае назначение данных препаратов вместе с антибиотиками может быть опасным. В настоящее время не существует согласованного подхода во всем мире к этой проблеме [54–59].

В проекте PROSAFE было установлено, что шесть пробиотических и пищевых культур *Lactobacillus* имеют фенотипическую устойчивость к окситетрациклину и/или эритромицину. Три пробиотических штамма *Lactobacillus* были высокоустойчивы к стрептомицину. Одним из важных выводов проекта PROSAFE был тот, что обнаружение приобретенных генов устойчивости у пробиотических штаммов подчеркивает важность контроля их антимикробной чувствительности не только в лекарственных средствах, но и в продуктах питания [56].

В связи с этим, как указывают I. Peubez et al. (2010), единственной гарантией того, что пробиотические микроорганизмы не будут способны распространять гены устойчивости к антибиотикам в окружающей среде и передавать резистентность патогенным штаммам, является только полное отсутствие у них этих генов [60].

В такой ситуации особое значение приобретает способность различных антибиотиков индуцировать приобретенную устойчивость пробиотических бактерий. В настоящий момент такие исследования проводятся во всем мире, и одни из наиболее оптимистических результатов демонстрирует амоксициллин/клавуланат.

В исследовании C. Liu et al. (2009) все штаммы исследованных молочнокислых бактерий были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, цефалотину и имипенему, при этом были обнаружены изоляты, устойчивые к ванкомицину, рифампицину, стрептомицину, бацитрацину, эритромицину. Кроме того, молочнокислые бактерии практически полностью были резистентны к ципрофлоксацину, амикацину, триметоприму/сульфаметоксазолу и гентамицину. Таким образом, авторы заключили, что устойчивость к антибиотикам присутствует в различных видах пробиотических штаммов, что создает угрозу не только лекарственной, но и продовольственной безопасности [61].

При исследовании способности пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 к выработке устойчивости к антибиотикам L. Drago et al. (2010) установили, что только применение амоксициллина/клавуланата не способствовало формированию устойчивости в сравнении с эритромицином и ципрофлоксацином, при использовании которых возникали опасные мутации генов антибиотикорезистентности [62].

Таким образом, рост устойчивости пробиотических бактерий к антибиотикам в первую очередь может являться следствием нерационального применения этих препаратов, а исходно безопасные пробиотические штаммы способны выступать в качестве резервуаров генов устойчивости к используемым антибактериальным средствам.

Поиск оптимальных решений

Пробиотики (бактерии или дрожжи) в совместном докладе Продовольственной сельскохозяйственной организации и Всемирной организации здравоохранения были определены как живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах (в пищу или в качестве пищевой добавки) оказывают пользу для здоровья макроорганизма. В настоящее время доказанные потенциальные клинические преимущества пробиотиков, особенно в педиатрической практике, касаются только нескольких конкретных штаммов, и их не следует переносить на другие бактерии [63]. В Японии ни один из имеющихся на рынке пробиотиков не выжил на фоне терапии лактамами, макролидами или тетрациклинами, что свидетельствует об ограниченном наборе пробиотических штаммов, которые могли бы назначаться одновременно с используемым антибиотиком [64]. Поэтому следует четко определить, эффективность какого пробиотического штамма достоверно подтверждается данными клинических исследований,

так как не все пробиотики обладают равной эффективностью [65].

Проанализированные результаты современных исследований в отношении использования пробиотиков у больных детей, получающих антибиотики, указывают на необходимость дальнейшего поиска оптимального решения данной проблемы. Принципиально важно при использовании пробиотических штаммов у детей учитывать факторы риска развития ААД и безопасность самого приема живых бактерий, то есть продолжительность применения и тип антибиотиков, возраст пациента, тяжесть основного заболевания, длительность пребывания в стационаре [25].

Кроме того, врачи общей практики, семейной медицины и педиатры должны учитывать, что данные, полученные в исследованиях с участием взрослых пациентов, нельзя экстраполировать на детей. Как замечают В.С. Johnston et al. (2007), в настоящее время результаты, полученные при исследовании у детей, являются перспективными, но рутинные рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики ААД у данной возрастной группы пациентов являются преждевременными [66].

При принятии решения о назначении пробиотиков следует также помнить, что диспептические нарушения могут иметь различный генез и не всегда являются симптомами ААД. Как указывалось выше, использование некоторых антимикробных средств может сопровождаться развитием диареи из-за прокинетического действия этих антибиотиков. Так, например, использование препаратов, содержащих клавулановую кислоту, может быть ассоциировано с усилением моторики кишечника. Естественно, что использование пробиотиков для профилактики этих состояний будет нерациональным и бессмысленным. В такой ситуации решение проблемы ААД является простым и в большей мере организационным — педиатр должен рекомендовать принимать антибиотик в начале приема пищи, так

как пища является естественным и мощным ингибитором перистальтики [39]. Таким образом, у врача появляется возможность избежать необоснованного дополнительного назначения пробиотических микроорганизмов больному ребенку. Это снижает как опасность развития инфекционных осложнений, связанных с назначением пробиотиков, так и вероятность распространения антибиотикорезистентности посредством пробиотических штаммов.

Но главным методом профилактики ААД, по мнению М. Hickson (2011), является рациональное использование антибиотиков, а не использование пробиотиков [25]. Так, по данным R.C. Owens Jr. et al. (2008), несмотря на то, что почти все классы антибиотиков могут быть связаны с ААД, вызванной *C.difficile*, наибольшую опасность в этом отношении представляют клиндамицин, цефалоспорины третьего поколения и пенициллины. Недавние исследования продемонстрировали также принадлежность фторхинолонов к группе агентов высокого риска. В то же время при ограничении практического использования клиндамицина и цефалоспоринов третьего поколения число эпизодов инфекции, вызванной *C.difficile*, было достоверно значимо снижено [67].

Принимая во внимание, что позиции стартовых антибактериальных средств для применения у детей в Украине четко, в ранжированной последовательности определены национальными протоколами [6, 7], а эффективность и безопасность использования пробиотиков при профилактике ААД у детей еще окончательно не определена, единственным выходом из сложившейся ситуации является рациональный выбор антибиотика первой линии.

Список литературы находится в редакции

AGMT/10/UA/12.06.2012/6247

Печатается при содействии

ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

Получено 15.10.13 □

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А.

ГЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

ДОДАТКОВИЙ МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ СУПРОВІД АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ: НЕОБХІДНІСТЬ АБО ПОЛІПРАГМАЗІЯ? Частина 1. Пробиотики

Резюме. У статті наведений аналіз результатів сучасних досліджень стосовно необхідності, ефективності й безпеки додаткової медикаментозної профілактики небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням антибіотиків у дітей. Автори роблять висновок, що оскільки позиції стартових антибактеріальних засобів для застосування в дітей в Україні чітко, в ранжованій послідовності визначені національними протоколами, а ефективність і безпека використання пробіотиків для профілактики антибіотик-асоційованої діареї в дітей ще остаточно не визначена, єдиним виходом із ситуації, що склалася, є раціональний вибір антибіотика першої лінії.

Ключові слова: антибіотики, небажані явища, раціональне застосування.

Ovcharenko L.S., Vertegel A.A.

State Institution «Zaporizhya Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Public Health of Ukraine», Zaporizhya, Ukraine

ADDITIONAL MEDICAL SUPPORT OF ANTIBIOTIC THERAPY: THE NEED OR POLYPHARMACY? Part 1. Probiotics

Summary. The paper presents an analysis of the results of current researches on the need, effectiveness and safety of additional pharmacological prevention for adverse events associated with the use of antibiotics in children. The authors conclude that because the positions of initial antibacterial agents for use in children in Ukraine are clearly, in a graded sequence defined by national protocols, and the efficacy and safety of probiotic use for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children has not been determined, the only way out of this situation is rational choice of first-line antibiotic.

Key words: antibiotics, adverse events, rational use.