

17. *Lalonde A. B.* Drugs indicated for use during pregnancy // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. e513–e515.
18. *Mattison D. R.* Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 20 (3). – P. e340–e349.
19. *McGilveray I. J.* Bioequivalence studies of drugs prescribed mainly for women // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. e516–e522.
20. *Widnes S. K. F., Schjott J.* Advice on drug safety in pregnancy: Are there differences between commonly used sources of information? // *Drug. Saf.* – 2008. – Vol. 31. – P. 799–806.
21. *Zonios D. I., Bennett J. E.* Update on azole antifungals // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 29. – P. 198–210.

ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ ПРИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕ: ЧТО ДОКАЗАНО?

С. К. Зырянов, Ж. А. Галеева, Ю. Б. Белоусов

**Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН;
кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова**

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Однако по данным ВОЗ, до 75 % назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

Среди побочных реакций при применении лекарственных средств наиболее часто встречаются эффекты, обусловленные их фармакологическими свойствами при применении препарата в терапевтической дозе. В прямой зависимости от фармакологических свойств антибактериальных препаратов находится развитие дисбиоза. В результате терапии антибиотиками нарушаются нормальные экологические условия существования естественной микрофлоры организма, что зачастую приводит к появлению диареи. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), по данным различных авторов, различна и может достигать 30 %. Симптомы ААД могут варьировать от легких

и самокупирующихся проявлений диареи до тяжелого варианта псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*.

Как вариант ААД, псевдомембранозный колит встречается в 10–20 % случаев развития диареи, связанной с приемом антибиотиков. Среди факторов риска развития псевдомембранозного колита можно выделить пожилой возраст, госпитализацию, снижение кислотопродукции в желудке, химиотерапию, почечную недостаточность, механическую вентиляцию и операции на желудочно-кишечном тракте. Необходимо понимать, что течение псевдомембранозного колита может закончиться летальным исходом. Данные недавних исследований свидетельствуют о 2-кратном увеличении показателя летальности у пациентов с данной формой ААД в последние годы [1].

Первое использование пробиотиков для лечения пациентов с ААД описано в медицинской литературе более 100 лет назад. В настоящее время известно несколько механизмов, позволяющих объяснить их эффекты в лечении ААД. Так, показано, что назначение пробиотиков сопровождается уменьшением колонизации патогенных микроорганизмов. Продемонстрировано, что ряд пробиотиков в процессе своего роста продуцирует кислоты, что снижает рН кишечного содержимого

и угнетает размножение ряда патогенов, в частности, энтерогеморрагической *E. coli*. Кроме того, ряд штаммов пробиотиков прямо продуцирует антимикробные соединения. Немаловажно, что пробиотики обладают иммуномодулирующим действием, что также влияет на течение ААД [2–5].

Исследований эффективности применения пробиотиков в профилактике развития ААД в последние годы проведено достаточно много. Результаты этих исследований были обобщены в мета-анализах, опубликованных в последние годы.

В работе Videlock и Cremonini [6] после тщательного отбора и исключения данных исследований низкого качества суммированы данные 34 клинических исследований. Авторами показано, что профилактическое применение пробиотиков позволяет значительно снизить частоту развития ААД (на 47 %), при этом показатель NNT данной медицинской технологии, по результатам проведенного исследования, составил 8.

Одновременно были опубликованы результаты мета-анализа, проведенного Hempel и соавт. [7]. В данной работе было продемонстрировано, что при профилактическом применении пробиотиков риск развития ААД снижается на 42 %, а показатель NNT составил 13.

Еще один мета-анализ был опубликован через несколько месяцев после двух предыдущих [8]. Авторы этого исследования включили в общий пул только данные, полученные у госпитализированных пациентов. Всего были обработаны данные 16 рандомизированных клинических исследований. В результате проведенного анализа было установлено, что риск развития ААД в целом при применении пробиотиков у госпитализированных пациентов снижается на 39 %, а риск развития псевдомембранозного колита уменьшается на 63 %. При этом показатель NNT составил 11 в отношении профилактики ААД в целом и 14 для профилактики псевдомембранозного колита. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований, включенных в этот мета-анализ, оценивалась профилактическая эффективность препаратов, содержащих *Lactobacillus*, при этом период наблюдения за пациентами не превышал 4 недели.

Однако все положительные выводы процитированных выше мета-анализов не нашли совершенно никакого подтверждения в результатах крупнейшего проспективного исследования, целью которого была оценка влияния комплексного препарата пробиотиков, содержащего бифидо- и лактобактерии в количестве 6×10^6 микроорганизмов, на частоту развития ААД [9].

В данное исследование включались пациенты старше 65 лет, которые получили хотя бы одну дозу антибиотика. Они были рандомизированы в одну из двух групп, и получали либо активный препарат, либо плацебо, один раз в день в течение 3 недель. Эффективность профилактики оценивалась по частоте развития ААД в течение 8 недель. После проведенного скрининга более чем 17 тыс. пациентов всего в исследование в обе группы был включен 2 981 пациент. Однако столь масштабный проект завершился неутешительно – частоты развития ААД в сравниваемых группах статистически достоверно не различались (RR 1,04, 95 % CI 0,84–1,28).

Одно из предположений, объясняющее неудачу проведенного исследования, связано с комплексностью использованного препарата. Однако в других работах, приведенных ранее, для анализа также использовались данные исследований с различными штаммами и комбинациями штаммов микроорганизмов (лактобациллы, сахаромикеты и даже в более ранних исследованиях *Enterococcus faecium*), и во всех этих исследованиях было доказано профилактическое действие применявшихся препаратов.

Можно предположить, что для более успешного профилактического действия пробиотиков их необходимо использовать в определенных возрастных группах (пожилые, дети младшего возраста), учитывая особенность микрофлоры в упомянутых группах, хотя и это предположение, безусловно, требует дальнейшего подтверждения в проспективных хорошо организованных исследованиях.

Оценка возможности профилактического действия пробиотиков исключительно в отношении развития псевдомембранозного колита дана в систематическом обзоре Кохрайновского сообщества, опубликованном в 2013 г. [10]. В данной работе были

проанализированы данные 23 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало 4 213 пациентов. В результате комплексной оценки результатов указанных исследований было установлено, что профилактическое применение пробиотиков позволяет снизить частоту развития псевдомембранозного колита на 64 % (с 5,5 до 2 %), при этом полученный эффект не зависел от вида используемого пробиотика, его дозы, возраста пациентов (пожилые, дети), которым назначался препарат. Таким образом, на основании анализа полученных данных авторы пришли к выводу, что на сегодняшний день существует умеренно убедительные доказательства эффективности и безопасности применения пробиотиков с целью профилактики развития псевдомембранозного колита.

В отношении использования пребиотиков с целью профилактики развития ААД клинических исследований проведено значительно меньше, а систематический обзор Кохрайновского сообщества вообще содержит информацию только об эффектах использования пребиотиков у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом.

Однако в целом ряде ранее опубликованных работ было показано, различные олигосахариды (галакто-, фруктоолигосахариды) могут способствовать росту нормальной кишечной флоры. В частности, подобное действие было показано еще в 1957 г. австрийским педиатром F. Retueli в отношении лактулозы [11]. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что добавление лактулозы в пищу крыс увеличивает

объем содержимого толстой кишки, снижает значение pH, содержание аммиака в толстой кишке, повышает содержание короткоцепочечных жирных кислот, в частности, пропионовой.

Для понимания действия пребиотиков чрезвычайно важно осознавать, что оно реализуется через изменение условий для роста нормальной микрофлоры, что, очевидно, не может происходить быстро (в течение нескольких дней) и требует назначения достаточно высоких доз пребиотического препарата.

Так, в отношении лактулозы на сегодняшний день известно, что ее благоприятное действие на микробиоту может проявиться только при длительном использовании препарата (в течение 4–6 недель) в дозе не менее 10 граммов препарата в сутки [12, 13].

Следовательно, на основании результатов проведенных исследований на сегодняшний день можно утверждать, что применение пробиотиков с целью профилактики ААД в общей популяции пациентов имеет не достаточно ясные последствия и может быть рекомендовано только отдельным группам пациентов (например, имеющим в анамнезе ААД или факторы риска развития псевдомембранозного колита, обозначенные выше). Назначение пребиотиков (в частности, лактулозы) с целью профилактики ААД вообще не имеет под собой доказательной базы и может быть рекомендовано только пациентам с уже развившейся ААД в виде длительного курса (не менее 4 недель) в дозе не менее 10 грамм в сутки для взрослого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Issa I., Mucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Do we have a verdict? // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (47). – P. 17788–17795.
2. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria // Argentina: WHO. – 2001.
3. Sherman P. M., Johnson-Henry K. C., Yeung H. P., et al. Probiotics reduce enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7- and enteropathogenic *E. coli* O127: H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements // Infect Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 5183–5188 [PMID: 16041036].
4. Alvarez-Olmos M. I., Oberhelman R. A. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy // Clin Infect Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 1567–1576 [PMID: 11340528].
5. Doron S., Gorbach S. L. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2006. – Vol. 4. – P. 261–275 [PMID: 16597207].
6. Videlock E. J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 1355–1369 [PMID: 22531096].

7. Hempel S., Newberry S. J., Maher A. R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – P. 1959–1969.
8. Pattani R., Palda V. A., Hwang S. W., et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // Open Med. – 2013. – Vol. 7. – P. e56–e67.
9. Allen S. J., Wareham K., Wang D., et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P. 1249–1257.
10. Goldenberg J. Z., Ma S. S., Saxton J. D., et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. – 2013, May 31. – Vol. 5.
11. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) // Z. Kinderheilkd. – 1957. – Bd. 79. – P. 174–177.
12. Bouhnik Y., Attar A., Joly F. A., et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans // Eur. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 58 (3). – P. 462–466.
13. Tuohy K. M., Ziemer C. J., Klinder A., et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2002. – Vol. 14. – P. 165–173.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПРИ ИБС: ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2, МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников, А. А. Хохлов, И. Н. Царева

**Ярославский государственный медицинский университет;
Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из лидирующих мест по развитию инвалидизации и причине смертности во всем мире. Российская федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Несмотря на значительное количество лекарств, безопасность и эффективность фармакотерапии до сих пор является актуальным и острым вопросом. С учетом того, что современные подходы к терапии ИБС преследуют две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий. В связи с этим требуется назначение нескольких лекарственных препаратов на длительный срок. Это, в свою очередь, требует постоянного контроля безопасности и эффективности терапии. В большинстве случаев фармакокинетические взаимодействия отмечаются на уровне изофермента цитохрома P450 или транспортных систем (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и др.) по механизмам их

ингибирования и реже индукции. Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума.

Генетические особенности пациентов, связанные с изменениями фармакологического ответа, определяются при помощи фармакогенетического тестирования, которое является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины и наиболее перспективным для клинической практики [2]. В клинической практике фармакогенетическое тестирование широко применяется для повышения эффективности и безопасности терапии варфарином (ген CYP2C9), статинами (ген SLCO1B1), липофильными бета-блокаторами (ген CYP2D6). Известно, что 50 % нежелательных побочных реакций, связанных с приемом статинов, широко применяемых в лечении ИБС препаратов, обусловлены нежелательным межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450.