

Легко ли ужиться антибиотикам и пробиотикам в кишечнике?

Статья в журнале “Практика педиатра”, февраль 2017

А. А. Юртин, ООО «Тева», старший медицинский советник

Данная статья – это краткий обзор нежелательного взаимодействия пробиотиков и антибиотиков в толстой кишке, которое в большинстве случаев делает нерациональным их совместный прием. В статье объясняется фармакокинетика некоторых широко используемых антибиотиков на стадии их абсорбции и рассчитывается относительная ожидаемая концентрация антибиотика в толстой кишке (месте действия лиофилизированных пробиотиков) после приема, на основании индивидуальных коэффициентов абсорбции и объемов распределения. Все это подчеркивает потребность в лекарствах-метабиотиках (таких как Хилак форте), которые не содержат живых пробиотических бактерий, но состоят из концентрата готовых к действию метаболитов. Данный тип препаратов может заменить живые лиофилизированные пробиотики, когда их назначение требуется во время курса антибиотиков.

КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА

Как стало известно из исследований [1] последних лет, кишечник человека в норме заселяют не менее 1057 видов микроорганизмов. По меньшей мере 957 их них – это бактерии. Некоторые виды количественно доминируют над другими. В среднем $79 \pm 7\%$ содержимого стула в норме составляет вода. На каждый грамм сухого остатка стула приходится в среднем порядка $4,75 \times 10^{11}$ микроорганизмов. Из них у взрослого $\approx 24,2\%$ (т.е. примерно каждый четвертый) – это анаэробная грамотрицательная палочка *Bacteroides fragilis*. Еще $\approx 10,9\%$ представлены *Bifi dobacterium adolescentis*, *Bifi dobacterium longum*, *Bifi dobacterium infantis* и *Bifi dobacterium breve*. И еще $\approx 1,3\%$ – это *Lactobacillus acidophilus*. Группа *Escherichia coli* составляет около 0,06% всех бактерий кишечника. Данные микроорганизмы сосуществуют в сложном равновесии.

При отсутствии мальабсорбции белки, жиры и перевариваемые углеводы пищи почти полностью всасываются в тонкой кишке. Поэтому микроорганизмы нормальной микрофлоры толстой кишки вынуждены существовать в условиях ограниченного притока нутриентов. Хорошо установлено, что важным источником пищи и регулятором их роста являются так называемые растворимые неперевариваемые углеводы (растворимые пищевые волокна): галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин.

Как и все живые организмы, микроорганизмы толстой кишки человека, потребляя питательные вещества (т.е. растворимые пищевые волокна) метаболизируют их, т.е. включают в свой уникальный процесс обмена веществ. Часть пищевых волокон идет на построение собственных структурных и функциональных компонентов клетки микроорганизма, часть окисляется с выделением необходимой для жизнедеятельности энергии, а из части образуются другие вещества, которые микроорганизмы выделяют обратно вовне. К этим метаболитам относятся хорошо известные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся легкоусваиваемым питанием для эпителиальных клеток толстого (и тонкого) кишечника, молочная кислота и множество факторов роста и ингибиторов роста микрофлоры кишечника [2]. Поскольку эпителиальные клетки толстой кишки, так же как и микрофлора толстой кишки, лишены доступа к большинству питательных веществ, которые мы потребляем с пищей, в своих пищевых потребностях они в значительной степени зависят от метаболитов, которые вырабатывают представители нормальной микрофлоры из пребиотических пищевых волокон. При подавлении микрофлоры антибиотиками синтез метаболитов существенно уменьшается. Для заместительной терапии на такие случаи были созданы лекарственные препараты, являющиеся концентратами

метаболитов полезных бактерий кишечника (среди них, например, немецкий препарат **Хилак форте**). Он производится с 1950-х годов на заводе RatioPharm около южно-немецкого города Ульм, принадлежащем глобальной фармацевтической компании Teva.

ПОЯВЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ И ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА

Соединение на основе ртути каломель (хлорид ртути) использовался для лечения сифилиса [3] и холеры [4] уже в первой половине 19-го столетия. При этом микробная этиология заболевания была на тот момент достаточно хорошо установлена [5]. Несколько позже антибиотики на основе ртути стали вытесняться антибиотиками на базе мышьяка (сальварсан в 1910 г. и неосальварсан в 1912 г.), хотя использование каломели при сифилисе сохранялось вплоть до 1930-х годов [6]. Иногда вместо хлорида ртути в это время шел в применение сульфат ртути [7]. Эти средства обладали значимой токсичностью при системном использовании и имели узкий спектр антимикробного действия. Но при этом за счет их относительно узкого спектра действия дисбактериоз кишечника не был часто репортируемым побочным явлением. Напротив, каломель часто использовалась для лечения диареи [8]. В 1932 году был открыт первый антибиотик из класса сульфаниламидов, который был активен в отношении грамположительных кокков, но не энтеробактерий. Кроме того, сульфаниламиды – бактериостатические антибиотики, и для элиминации бактерий при их использовании, в конце концов, требуется действие иммунной системы. Поэтому их влияние на нормальную микрофлору кишечника было сглажено. В 1940-х годах в клиническую практику вошел пенициллин. Поскольку пенициллин был эффективен (и до сих пор является препаратом выбора) в том числе при сифилисе, он пришел на смену препаратам мышьяка при этом заболевании [9]. При этом бензилпенициллин не обладал активностью в отношении некоторых распространенных в кишечнике бактерий. В частности, он совсем не действует на *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Proteus* и другие родственные бактерии [11]. При этом бензилпенициллин слабо подавлял *Clostridium difficile*, играющую роль при антибиотико-ассоциированных диареях [11], однако уже мог хорошо справляться с бифидобактериями [10]. В 1950-е годы арсенал врачей обогатился несколькими новыми классами антибиотиков более широкого спектра действия, и начался экспоненциальный рост их потребления в популяции. Именно тогда человечество впервые столкнулось с полномасштабной проблемой дисбактериоза кишечника, а перед учеными появилась задача изобретения лекарственных препаратов, которые помогли бы справиться с его последствиями. Именно тогда в 1954–1955 годах в Мюнхене (ФРГ) была создана серия лекарственных препаратов Хилак, в том числе Хилак форте. При хорошей эффективности антибиотиков и хорошей осведомленности об их действии в то время мало кто мог посчитать рациональным пытаться совместно с антибиотиком рекомендовать пациентам принимать те самые полезные бактерии, которые данный антибиотик уничтожает в кишечнике. Единственным выходом в этой ситуации представлялось изобретение препарата, который бы не содержал живых полезных бактерий, но при этом оказывал тот же полезный эффект. Таким образом, ученые попытались наладить в промышленных масштабах производство концентрированных метаболитов полезных бактерий кишечника, чтобы вызывать полезное действие пробиотических бактерий без самих живых бактерий. Это было особенно актуальным во время приема антибиотиков. И остается актуальным до сих пор. Ниже представлен разбор фармакокинетики пероральных антибиотиков на этапе абсорбции в кишечнике, который делает данный тезис более понятным и очевидным.



ДИНАМИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКА ПОСЛЕ ПРИЕМА PER OS

Когда антибиотик предназначен для приема внутрь, и мы лечим не кишечную инфекцию, мы надеемся на то, что бóльшая его часть абсорбируется из тонкой кишки в системный кровоток. Существуют два показателя, которые дают количественную характеристику этому процессу: абсорбция и биодоступность. Один или оба эти показателя измеряются в процентах и обычно приводятся в инструкциях по медицинскому применению пероральных антибиотиков. Абсорбция – это доля принятого внутрь антибиотика, которая всасывается из кишечника. Если абсорбция составляет 50%, это значит, что при приеме 100 мг антибиотика, 50 мг всосется в кишечнике, а 50 мг останется в тонкой кишке, потом естественным образом достигнет толстой кишки, и там будет ожидать очередной дефекации. Если такой антибиотик принимается 3 раза в день, а пациент ходит в туалет по большому 1 раз в день, за сутки в толстой кишке накопится 150 мг антибиотика. Биодоступность – это та часть принятого внутрь антибиотика, которая в конце концов попадет в системный кровоток (т.е. не просто абсорбируется в кишечнике, но пройдет через портовую систему и через печень). Ниже в таблице 1 представлена абсорбция и/или биодоступность некоторых распространенных антибиотиков согласно их официальным инструкциям по медицинскому применению. После попадания в системный кровоток там создается равновесная концентрация свободного антибиотика. Она зависит от т.н. объема распределения (он также зачастую приводится в инструкции к препарату) и от степени связывания антибиотика с белками крови. Чем больше объем распределения и чем выше степень связывания с белками крови, тем концентрация свободного антибиотика в крови (и межклеточной жидкости) будет ниже.

Таблица 1

| Антибиотик | Форма выпуска | ** биодоступность/ * абсорбция | Объем распределения | Регистрацион- ный номер |
|----------------|---|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|
| ампициллин | таблетки | 40%** | | ЛС-001047 |
| амоксциллин | таблетки диспергируемые | 93%* | | ЛС-001852 |
| цефалексин | таблетки | 90%*, 95%** | 0,26 л/кг | Р N003669/01 |
| цефиксим | таблетки диспергируемые | 40–50%** | 16,8 л | ЛСР-005995/10 |
| эритромицин | таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой | 30–65%** | | ЛП-000211 |
| klarитромицин | таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой | 50–63%** | | ЛП-003113 |
| тетрациклин | таблетки, покрытые пленочной оболочкой | 75–77%* | 1,3–1,6 л/кг | ЛС-001413 |
| доксциклин | таблетки диспергируемые | около 100%* | 1,58 л/кг | П N013102/01 |
| ципрофлоксацин | таблетки, покрытые пленочной оболочкой | 70–80%** | 2–3 л/кг | ЛП-003073 |
| левофлоксацин | таблетки, покрытые пленочной оболочкой | 99–100%** | 100 л | ЛП-003526 |

Таблица 2

| | Антибиотик А (100 мг) | Антибиотик Б (100 мг) |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Абсорбция | 50% | 95% |
| Биодоступность | 40% | 95% |
| Объем распределения | 17 л | 70 л (1 л/кг массы тела) |
| Связывание с белками крови | 30% | 50% |
| Кратность приема | 3 раза в день | 1 раз в день |

УСТОЙЧИВОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ К АНТИБИОТИКАМ И ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Устойчивость бактерий к антибиотикам бывает двух основных видов: природная и приобретенная. Природная устойчивость обусловлена отсутствием или структурным несоответствием в бактерии потенциальной мишени конкретному антибиотику (например, принципиально иная структура пенициллинсвязывающего белка, иная структура субъединиц рибосом, непроницаемость клеточной стенки бактерии для антибиотика). Природная устойчивость характерна для всего вида или рода бактерии с самого начала. Такая устойчивость обычно не передается бактериям других видов. Как пример можно привести природную устойчивость энтерококков (натуральных обитателей толстой кишки) к макролидам (например, к азитромицину).

Вторым видом устойчивости бактерий к антибиотикам является приобретенная резистентность. Она зачастую кодируется геном, который расположен на подвижной части генетического материала (плазмиде или транспозоне). Приобретенный ген антибиотикорезистентности кодирует дополнительный (несвойственный данному виду бактерии) компонент клетки или фермент. Как примеры механизма приобретенной антибиотикорезистентности можно назвать встраиваемые в мембрану насосы, которые активно (за счет энергии АТФ) выкачивают из клетки тот или иной антибиотик, существенно понижая его внутриклеточную концентрацию и тем самым препятствуя его действию. Другим примером является выработка фермента, превращающего антибиотик в неактивный метаболит (например, фермент бета-лактамаза). Бактерии с приобретенной антибиотикорезистентностью могут передавать ее другим бактериям, в том числе бактериям другого вида. Эта передача осуществляется за счет обмена подвижным генетическим материалом: плазмидами и транспозонами. Распространение приобретенной антибиотикорезистентности чрезвычайно опасно. К счастью, регуляторные органы не допускают прихода на рынок лекарственных препаратов и БАД, содержащих пробиотические штаммы бактерий, обладающих приобретенной (передаваемой) антибиотикорезистентностью. При этом следует помнить, что большинство видов пробиотических штаммов не имеют природной антибиотикорезистентности к большинству антибиотиков [13]. Поэтому если у пациента со сниженным иммунитетом (пациенты с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, недоношенные новорожденные) пробиотический бактериальный штамм вызовет оппортунистическую инфекцию, она зачастую будет поддаваться лечению антибиотиками. По данным научной литературы, имели место случаи, когда живые пробиотики вызывали бактериемию (*Lactobacillus acidophilus* [14], *Lactobacillus casei* [15], *Lactobacillus GG* [16], *Bacillus subtilis* [17]) [18], клинически выраженный сепсис (*Lactobacillus GG* [19], *Bacillus subtilis* [20], *Bifidobacterium breve* [21]) [22, 23], септический эндокардит (*Lactobacillus* [24], в т.ч. *Lactobacillus rhamnosus* [25]), абсцессы (*Lactobacillus rhamnosus*) [26].

Обширное лабораторное исследование, опубликованное [13] в России в 2011 году, исследовало устойчивость 23 пробиотических препаратов/БАД к 10 антибиотикам 9 классов (всего 230 комбинаций) и показало, что, к счастью, всего в 15 комбинациях из 230 (6,5%) имела место хоть какая-то антибиотикорезистентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное наглядно показывает, что использование живых пробиотических штаммов не является рациональным во время пероральной антибиотикотерапии. Рациональным выбором в этой ситуации может стать лекарственный препарат Хилак форте, который вместо живых пробиотических бактерий содержит уже готовые концентрированные метаболиты полезной микрофлоры кишечника.

Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.

<https://medi.ru/info/13023>

HLKF-RU-00176-Doc

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева»,

115054, Россия, Москва, ул. Валовая 35,

тел.: +74956442234,

факс: +74956442235, www.teva.ru