

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор
РУДН
E-mail: eushk@yandex.ru

Обсуждаются вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза и фармакотерапии неинфекционной диареи. Представлены данные клинических и эпидемиологических исследований об эффективности и безопасности лекарственных препаратов разных групп при диарее различного генеза.

Ключевые слова: неинфекционная диарея, фармакотерапия.

По мнению экспертов ВОЗ, безрецептурный отпуск ЛС подразумевает возможность пациента принимать на себя большую ответственность по охране своего здоровья, занимаясь «ответственным самолечением». Наблюдательное исследование, включившее 1999 пациентов с частой изжогой, которые самостоятельно приняли решение о лечении омепразолом, продемонстрировало высокий уровень приверженности лечению. Согласно данным дневников пациентов, только 3% из них приняли >14 доз препарата без консультации с лечащим врачом. В остальных случаях пациенты строго следовали инструкции по применению препарата, соблюдая 14-дневный курс лечения омепразолом в дозе 10 мг. Через 3 мес у 43% пациентов не было рецидивов изжоги [8].

Таким образом, частая изжога является показанием, которое может быть легко самостоятельно распознано пациентами, и омепразол в дозе 10 мг может применяться в качестве безопасного ответственного самолечения.

На российском фармацевтическом рынке появился европейский воспроизведенный омепразол безрецептурного отпуска под торговым названием Ортонол® в дозе 10 мг; в упаковке 14 или 28 капсул. Самостоятельный прием пациентами препарата Ортонол® 10 мг для купирования частой изжоги начинается с 20 мг/сут с последующим (по мере исчезновения симптома изжоги) снижением дозы до 10 мг. Допускается самостоятельный курс лечения 14 дней. Если изжога сохраняется на фоне лечения Ортонолом® или возобновляется через несколько дней после прекращения его приема, пациенту следует обратиться к врачу за консультацией.

ИПП являются наиболее эффективными и в высокой степени безопасными антисекреторными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Тем не менее при планировании длительного курса лечения ИПП необходимо учитывать возможные нежелательные явления, риск межлекарственных взаимодействий ИПП с препаратами других классов. Минимизация дозы и длительности приема ИПП в соответствии с клинической ситуацией, внимательная оценка показателей жизненно важных функций организма, определение электролитного состава крови и исследование минеральной плотности костей в группах риска остеопороза позволяют избежать нежелательных явлений.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

PROTON PUMP INHIBITORS IN THE CONTEXT OF THEIR EFFICACY AND SAFETY

Professor **N. Zakharova**, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

Proton pump inhibitors (PPI), or H⁺, K⁺-ATPase inhibitors, are the most commonly prescribed class of drugs to treat acid-dependent diseases. The paper unveils the mechanisms of action of PPI and considers the pharmacokinetic properties of drugs from this group and novel specific adverse reactions.

Key words: proton pump inhibitors, H⁺, K⁺-ATPase inhibitors, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, adverse events, safety.

Диарея остается важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, включая экономически развитые страны, где на 1 человека в год приходится 0,5–2 эпизода острой диареи [1]. В частности, в США с населением около 200 млн диарея является причиной примерно 200 тыс. госпитализаций и 1,5 млн амбулаторных посещений врача в год [2]. У взрослых в США ежегодно регистрируется 99 млн эпизодов острой диареи, прямые ежегодные медицинские затраты, связанные с диареей, оцениваются более чем в 1 млрд долларов [3].

Хронической диареей (продолжительность — не менее 4 нед) страдают примерно 5% населения экономически развитых стран [4]. Затраты, связанные только с временной нетрудоспособностью, обусловленной хронической диареей, составляют в США 350 млн долларов в год [5].

Хроническая диарея может приводить к серьезным нарушениям питания, хронической гипокалиемии и нарушениям кислотно-основного состояния. Последствиями диареи у детей являются нарушение роста, иммунного статуса и когнитивных функций [6, 7]. Кроме того, диарея значительно снижает качество жизни пациентов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее распространенные причины диареи представлены в табл. 1. Острая диарея носит преимущественно инфекционный характер, однако в ряде случаев ее причиной могут быть употребление определенных продуктов питания, лекарственных средств (ЛС), большого количества жидкости, а также хирургические заболевания органов брюшной полости, отравления.

Хроническая диарея в экономически развитых странах — в основном неинфекционного генеза. Инфекция в качестве этиологического фактора встречается преимущественно у лиц, вернувшихся из тропических стран, и иммунокомпрометированных пациентов [8, 9]. Например, в США к ведущим причинам хронической диареи относятся синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника, включая микроскопический колит, синдром мальабсорбции и лямблиоз [9, 10].

В зависимости от патогенеза выделяют 4 основных типа диареи: секреторную, осмотическую, моторную (гипер- и гипокинетическую) и экссудативную (воспалительную) (табл. 2). Часто механизм развития диареи бывает смешан-

Таблица 1

Причины диареи [11]

Вид диареи	Проявления
Гастрогенная	Атрофический гастрит со снижением кислотности. Резекция желудка. Демпинг-синдром
Панкреатогенная	Хронический панкреатит. Муковисцидоз
Гепатобилиарная	Хронический гепатит. Обструкция желчных путей. Патология фатерова соска
Тонкокишечная неинфекционная	Ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность). Целиакия. Болезнь тяжелых цепей. Лимфомы. Болезнь Крона. Болезнь Уиппла. Интестинальная ишемия. Синдром переменного иммунодефицита. Лимфофолликулярная гиперплазия. Избыточный бактериальный рост. Синдром короткой кишки
Толстокишечная неинфекционная	Язвенный колит. Болезнь Крона. Ишемический колит. Псевдомембранозный (антибиотикассоциированный) колит. Коллагеновый колит. Лимфоцитарный колит. Эозинофильный колит. Полипоз. Опухоли
Энтерогенная инфекционная	Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.). Вирусные (СПИД, герпес, цитомегаловирус, ротавирус и др.). Энтеротоксигенные (стафилококковая инфекция). Паразитарные. Грибковые
Нейрофункциональная	СРК. Функциональная диарея
Эндокринная	Сахарный диабет. Тиреотоксикоз. Болезнь Аддисона
Сосудистая	Интестинальная ишемия. Васкулиты
Гормонально-активные опухоли	ВИПома. Гастронома. Карциноид. Медуллярная карцинома щитовидной железы
Токсическая	Алкоголь. Уремия
ЛС	Антибиотики, антиаритмические, антигипертензивные, гиполипидемические препараты, диуретики, антисклеротические, антипаркинсонические средства, влияющие на функцию ЖКТ и др.
Радиационная	–
Другие	Системная склеродермия с висцеральными проявлениями. Амилоидоз. Лимфопролиферативные заболевания

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; ВИПома (синдром Вернера–Моррисона) – небетаклеточная опухоль панкреатических островков Лангенгарса поджелудочной железы, которая продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).

ного характера [12]. Например, при сахарном диабете развитию диареи способствуют увеличение скорости транзита кишечного содержимого, повышенная секреция, недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушение абсорбции желчных кислот, аноректальная дисфункция, побочные эффекты ЛС (например, метформина) и др. [13].

ЛЕЧЕНИЕ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ

Важным терапевтическим вмешательством при диарее, особенно секреторной, являются профилактика и устранение дегидратации с помощью углеводно-электролитных растворов, вводимых внутрь или парентерально (в зависимости от тяжести заболевания). С 2002 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует для пероральной регидра-

Таблица 2

Этиология и патогенез диареи [11, 14]

Тип диареи с учетом патогенеза	Этиология	Стул
Секреторная (повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки)	Бактериальные и вирусные кишечные инфекции. Желчные кислоты. Гормонально-активные опухоли (карциноид, ВИПома, гастронома и др.). Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и ранняя деконъюгация желчных кислот. ЛС (секреторные слабительные, препараты простагландинов, глюкагон, кальцитонин). Распространенные формы воспалительных заболеваний кишечника. Соли желчных кислот	Обильный, водянистый
Осмотическая (пониженная абсорбция воды и электролитов)	Нарушения всасывания (глютеновая энтеропатия, ишемия тонкой кишки, врожденные дефекты абсорбции). Нарушения мембранного пищеварения (дисахаридазная недостаточность и др.). Дефицит панкреатических ферментов (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы). Дефицит желчных солей (механическая желтуха, болезни и резекция подвздошной кишки). Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой (резекция тонкой кишки, энтероанастомоз и межкишечный свищ). Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Осмотические слабительные	Полифекалия, стеаторея
Эксудативная (приток воды и электролитов в просвет кишки)	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Кишечные инфекции с цитотоксическим действием (дизентерия, сальмонеллез). Ишемическая болезнь тонкой и толстой кишки. Лучевой колит. Дивертикулярная болезнь. Опухоли толстой кишки. Туберкулез кишечника. Энтеропатии с потерей белка (болезнь Уиппла, лимфангиэктазии)	Жидкий, необильный, слизь, примесь крови
Гипер- и гипокINETическая (повышенная или пониженная скорость транзита кишечного содержимого)	Повышенная скорость транзита (неврогенная стимуляция: СРК, функциональная диарея, демпинг-синдром, диабетическая энтеропатия, гормональная стимуляция: серотонин, простагландины, секретин, панкреозимин; желчные кислоты). Пониженная скорость транзита (склеродермия, синдром слепой петли, амилоидоз, постваготомическая диарея)	Жидкий или кашицеобразный, необильный

тационной терапии растворы с низкой осмолярностью [15]. Большое значение в терапии диареи придается правильному питанию — частый прием пищи небольшими порциями и исключение продуктов, усиливающих диарею (например, кофеина, соков, поскольку они содержат плохо всасывающиеся сахара, и алкоголя). Однако диетические рекомендации в связи с неизученностью патофизиологических механизмов нарушения питания при большинстве заболеваний, ассоциирующихся с диарейным синдромом, за редким исключением (например, аглютенная диета при целиакии или исключение из рациона лактозосодержащих продуктов при лактазной недостаточности) носят эмпирический характер [16].

Лекарственная терапия неинфекционной диареи включает патогенетическую, направленную на лечение основного заболевания, и симптоматическую, целью которой являются облегчение симптомов диареи и улучшение качества жизни пациента.

Среди собственно антидиарейных средств наиболее эффективными признаны агонисты опиоидных μ -рецепторов [17]. В зарубежных руководствах для лечения диареи рекомендуют настойку опия, кодеин, комбинированный препарат дифеноксилата с атропином и даже морфин [7, 18], однако наиболее часто применяемым в мире препаратом является лоперамид [19].

Действие лоперамида реализуется за счет нескольких механизмов. Он снижает как перистальтику, так и секрецию, приводит к удлинению транзита кишечного содержимого и повышению всасываемости жидкостей и электролитов в ЖКТ, повышает тонус анального сфинктера, уменьшает императивные позывы к дефекации [20–24]. Разнообразные механизмы действия обеспечивают эффективность лоперамида при острой и хронической диарее различного генеза [25]. Фармакокинетика препарата также способствует проявлению основного терапевтического эффекта и снижению риска развития серьезных нежелательных реакций, ограничивающих применение других опиоидов [20]. В метаанализах и систематических обзорах показана его эффективность при диарее, связанной с острым гастроэнтеритом [22], синдромом раздраженной толстой кишки [23, 24], химио- и радиотерапией [25–28], при диарее путешественников [29] и СРК [25]. В рекомендациях исследователей из разных стран и профессиональных организаций лоперамид рассматривается в качестве симптоматического препарата выбора и при других видах диареи [20]. Исключение составляют лишь тяжелая острая инфекционная диарея, диарея при обширной резекции тонкой кишки и диарея, вызванная повышенным выделением эндогенных веществ, усиливающих секрецию в ЖКТ [18, 20].

Другие ЛС, применяемые для симптоматической терапии неинфекционной диареи, изучены хуже, чем лоперамид, и не продемонстрировали значительных преимуществ перед ним. Так, фиксированная комбинация дифенксилата с атропином уступает лоперамиду по эффективности, продолжительности действия и сопряжена с более высоким риском развития побочных и токсических реакций, особенно у детей [20, 30, 31].

Данные об эффективности адсорбентов при диарее противоречивы. Например, аттапульгит, применявшийся в медицинской практике в течение многих десятилетий, в 2003 г. не был включен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA, США) в список эффективных и безопасных антидиарейных средств для безрецептурного применения [32], в связи с чем производители убрали его из ряда комбинированных препаратов [33]. В целом результаты

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) свидетельствуют о более высокой эффективности лоперамида при диарее, чем адсорбентов. Кроме того, фактором, ограничивающим длительное применение адсорбентов при хронической диарее, является нарушение всасывания питательных веществ, витаминов, минералов и других ЛС [7]. Адсорбенты не следует назначать при осмотической диарее, обусловленной нарушением переваривания и всасывания, так как, связывая нутриенты, она может способствовать прогрессированию синдрома мальабсорбции [11]. Данные об эффективности смектита при хронической диарее ограничены [34]. Есть определенные доказательства того, что смектит эффективен при лечении функциональной диареи [35] и для профилактики диареи у больных, получающих химио- и радиотерапию [36, 37]. Висмута субсалицилат, наряду с адсорбирующими свойствами, оказывает цитопротективное, вяжущее, антацидное и антимикробное действие. Его рекомендуют для лечения диареи при микроскопическом колите [38, 39] и в качестве профилактического средства при диарее путешественников [7]. Применение препарата сопряжено с потенциальным риском развития серьезных побочных реакций — энцефалопатии и синдрома Рейя. Он может вызывать звон в ушах и окрашивать в темный цвет кал и язык, а также вступать во многие лекарственные взаимодействия (например, с нестероидными и другими противовоспалительными средствами, тетрациклинами, антидиабетическими препаратами, антикоагулянтами). Применение висмута субсалицилата противопоказано при вирусной инфекции детям до 12 лет, больным с язвенной болезнью желудка, нарушением функции почек, коагулопатиями, а также при повышенной чувствительности к салицилатам [40].

Адсорбирующим действием также обладают пищевые волокна. Они способствуют уменьшению диареи за счет повышения вязкости стула. У больных с СРК пищевые волокна приводят к снижению частоты дефекаций, но неэффективны в устранении боли [41, 42]. Их также рекомендуют для лечения диареи у пациентов, находящихся на энтеральном питании [42, 43], диареи неизвестной этиологии [44, 45], связанной с применением ЛС из группы ингибиторов протеазы у ВИЧ-инфицированных пациентов [46], при коллагеновом колите [47], а также для снижения подтекания кала в ночное время у больных с илеоанальным анастомозом [47]. Побочные эффекты пищевых волокон обычно носят легкий характер и включают метеоризм, ощущение переполнения и дискомфорта в животе, однако псилиум (семена подорожника) может вызывать серьезные аллергические реакции [48]. Пищевые волокна противопоказаны пациентам с любой стриктурой ЖКТ.

Октреотид применяют преимущественно для лечения диареи при карциноидных опухолях, ВИПомах, глюкагономах и гастриномах [49, 50]. Он также эффективен при тяжелой рефрактерной к лечению диабетической диарее [51], демпинг-синдроме [52], тяжелой диарее, вызванной химио- и радиотерапией [53, 54], диарее при СПИДе [55] и реакции «трансплантат против хозяина» [56]. Применение октреотида ограничивает высокая цена, поэтому его рекомендуют в качестве препарата 2-й линии при диарее, рефрактерной к лечению другими ЛС [17].

При хронической секреторной диарее неизвестной этиологии, диарее, индуцированной химиотерапией или реакцией «трансплантат против хозяина» [7], диарее при синдроме отмены наркотиков [57], а также при диабетической энтеропатии [58] возможно использование клонидина. Побочным

эффектом, ограничивающим его применение, особенно у пациентов с дегидратацией, является гипотензия, поэтому клонидин рекомендуют применять (в качестве препарата 2-го ряда) преимущественно у пациентов с гипертонией или нейропатией, которая способствует снижению антигипертензивного эффекта [18].

Для лечения осмотической диареи, вызванной нарушением полостного и мембранного пищеварения, применяют ферментные препараты (креон, мезим, гастенорм форте и др.) [11]. При необходимости их можно сочетать с антидиарейными средствами. Для получения максимального эффекта терапии рекомендуется координировать прием ЛС с пищей — антидиарейные препараты принимать на регулярной основе (например, лоперамид 2–3 раза в день) до еды, а ферментные препараты, в том числе в лекарственных формах с длительным высвобождением действующего вещества, — до, во время и после приема пищи [59].

Основными средствами для лечения болезни Крона и язвенного колита на практике остаются глюкокортикоиды и препараты 5-аминосалициловой кислоты, хотя доказательств эффективности последних недостаточно [60]. Кортикостероиды индуцируют ремиссию, но не способны эффективно ее поддерживать, поэтому, согласно доказательным данным, для лечения болезни Крона в основном должны использоваться иммуномодуляторы и биологические препараты [60].

При микроскопическом колите препаратом выбора является будесонид [61], что обусловлено его минимальным системным действием, связанным с быстрым метаболизмом при первом прохождении через печень [62]. Эффективность кратковременной терапии будесонидом при коллагеновом колите подтверждена результатами адекватных РКИ и метаанализов [62–64]. Он также индуцирует ремиссию при лимфоцитарном колите, однако его способность поддерживать ремиссию при данном заболевании практически не изучена [64]. В клинических исследованиях показана эффективность при микроскопическом колите (в том числе у пациентов, рефрактерных к терапии будесонидом) иммунодепрессантов азатиоприна и 6-меркаптопурина, но применение последних ограничивает плохая переносимость, часто приводящая к необходимости отмены препарата [65].

Эффективность других препаратов (висмута салицилат, мезаламин в виде монотерапии или в сочетании с колестираминам, преднизолон, инфликсимаб, адалимумаб, экстракт *Boswelliaserrata*, пробиотики и др.) при коллагеновом колите изучена недостаточно [62, 63].

Глюкокортикоиды (преднизон, преднизолон или будесонид) и иммунодепрессанты (азатиоприн и 6-меркаптопурин) также применяют у больных эозинофильным колитом, которым не помогает элиминационная диета [63]. Терапия этого заболевания плохо изучена в адекватных исследованиях и носит преимущественно эмпирический характер. Наиболее часто рекомендуемая схема лечения — преднизон в дозе 40–60 мг/сут (одноразовый прием) в течение 1–2 нед с последующим постепенным снижением дозы в течение 1–2 нед [66]. В настоящее время изучается эффективность омализумаба и реслизумаба при эозинофильном колите.

Лечение диареи при синдроме мальабсорбции определяется заболеванием, послужившим причиной его развития: при целиакии назначают аглютеновую диету, при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы (хронический панкреатит, сахарный диабет, муковисцидоз, обструкция панкреатического протока, рак поджелудочной железы, целиакия, болезнь Крона, нарушения моторики ки-

шечника, гастрэктомия, обширная резекция тонкой кишки и др.) — ферментные препараты, при дивертикулите и болезни Уиппла — антибиотики, при переменном иммунодефиците — препараты иммуноглобулина и т.д. [11].

При ишемических поражениях тонкой и толстой кишки применяют вазодилататоры и хирургическое лечение.

При диарее, индуцированной применением химиотерапевтических средств, стандартной терапией 1-й линии является применение лоперамида (нагрузочная доза внутрь 4 мг с последующим приемом в дозе 2 мг каждые 4 ч) [28, 53]. Высокие дозы лоперамида (2 мг каждые 2 ч и 4 мг каждые 4 ч ночью) проявляли умеренную эффективность при диарее, вызванной иринотеканом, однако их не следует применять более 48 ч [67]. При диарее, индуцированной применением химио- и радиотерапии, рефрактерной к лоперамиду, эффективен октреотид ацетат (подкожно в дозе 100–150 мкг 3 раза в сутки) [28, 67]. В качестве профилактических и терапевтических средств при химио- и радиоиндуцированной диарее все большее внимание привлекают пробиотики. Их благоприятный эффект при диарее, индуцированной химиотерапией и особенно радиотерапией, подтвержден весьма обширной доказательной базой [68–71]. Недавно эксперты MASCC/ISOO (Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oncology) на основании результатов проведенного ими систематического обзора рекомендовали применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus spp*, для профилактики диареи, индуцированной химио- и радиотерапией, у больных со злокачественными новообразованиями органов малого таза [69, 70].

Пробиотики активно изучаются и при диарее другого генеза. Существенную роль в инициации или поддержании диарейного синдрома любой этиологии играют патогенные бактерии и (или) нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, поэтому назначение пробиотиков, влияющих на микробный пейзаж кишечника, представляется целесообразным при различных типах диареи в качестве этиологической и патогенетической терапии.

Механизм действия пробиотиков при диарее комплексный и, помимо угнетения роста и связывания с эпителием (инвазии) патогенных бактерий, включает улучшение функции кишечного барьера, модуляцию иммунной системы [72–75] и, возможно, изменение восприятия боли, что показано для *Lactobacillus acidophilus* [76].

В метаанализе, изучавшем эффекты пробиотиков при различных заболеваниях ЖКТ, эффективность их применения продемонстрирована при инфекционной диарее, антибиотикоассоциированной диарее (ААД), *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее, хеликобактерной инфекции, паучите и СРК [77].

В многочисленных целенаправленных метаанализах подтверждена эффективность пробиотиков при ААД, включая *Clostridium difficile*-ассоциированную диарею [78–84]. В одном из самых больших систематических обзоров, включивших 82 РКИ, применение пробиотиков приводило к существенному (на 42%) снижению частоты ААД по сравнению с контролем [78]. Не выявлено существенных различий между различными микроорганизмами: *Bacillus*, *Bifidobacterium (B.)*, *Enterococcus*, *Lactobacillus (L.)*, *Saccharomyces (S.)*, *Streptococcus*. Снижение риска было одинаковым в разных возрастных группах пациентов — у детей, взрослых (18–65 лет) и людей пожилого возраста (>65 лет). При этом применение пробиотиков, в том числе у детей, не ассоциируется с развитием каких-либо серьезных побочных эффектов [78]. Использование пробиоти-

ков с целью профилактики ААД включено в соответствующие рекомендации [85, 86].

Применение пробиотиков представляется многообещающим у пациентов с СРК [86–90]. Способность пробиотиков устранять желудочно-кишечный дискомфорт у пациентов с СРК признана Американским колледжем гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology), FDA и Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Agency) [26].

Есть сведения об эффективности пробиотиков и при ряде других заболеваний, сопровождающихся диарейным синдромом, включая микроскопический колит [91] и диарею у больных с трансплантированным органом [92], однако данные клинических исследований противоречивы, что обусловлено различиями между штаммами пробиотиков, в том числе по кислото- и желчеустойчивости, способности колонизировать ЖКТ и влиять на цитокины, секретируемые эпителиальными клетками кишечника [73, 76]. Таким образом, для лечения и профилактики диареи следует применять только пробиотики, продемонстрировавшие эффективность именно у данной категории пациентов. Рекомендации экспертов Йельского университета (США) 2011 г. по использованию пробиотиков в гастроэнтерологии с указанием уровней доказательности представлены в табл. 3, пробиотики, продемонстрировавшие эффективность при лечении заболеваний ЖКТ в педиатрии, – в табл. 4.

Наиболее хорошо изученными и широко применяемыми в гастроэнтерологии в виде моно- или комбинированной терапии являются пробиотики, содержащие лакто- и бифи-

добактерии [74]. Они благоприятно влияют на здоровье человека в том числе за счет детоксификации ксенобиотиков, биосинтеза витамина К, метаболических эффектов ферментации неперевариваемых пищевых волокон, положительного влияния на перистальтику, способствующую транзиту кишечного содержимого, конкуренции с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и места связывания с эпителиальными клетками слизистой оболочки и модуляции иммунного ответа [74].

Вопрос о преимуществах комбинированных препаратов пробиотиков перед препаратами, содержащими 1 штамм микроорганизмов, окончательно не решен, однако результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что по крайней мере при некоторых заболеваниях (см. табл. 3, 4) комбинации могут быть более эффективны, чем монопрепараты, по-видимому, за счет синергизма между входящими в их состав штаммов [94, 95]. Например, для профилактики рецидива паучита в американские и британские рекомендации включен комбинированный пробиотик VSL [96]. Возможно, что при болезни Крона также более эффективен подход с использованием симбиоза различных микроорганизмов [4]. Многие эксперты считают, что наиболее перспективным направлением в развитии пробиотиков является разработка комбинаций микроорганизмов, продемонстрировавших эффективность при различных заболеваниях ЖКТ [74, 97].

Одним из наиболее широко применяемых комбинированных препаратов пробиотиков в Российской Федерации является Линекс®, содержащий *L. acidophilus*, *B. infantis* и *Enterococcus faecalis*. Препарат обладает антагонизмом к па-

Рекомендации по применению пробиотиков в гастроэнтерологии [86]

Таблица 3

Клиническое состояние	Уровень доказательности*	Специфические штаммы пробиотиков
Диарея		
Лечение инфекционной диареи у детей	A	<i>(S.) boulardii</i> , LGG, <i>(L.) reuteri</i> SD2112
Профилактика инфекции	B	<i>S. boulardii</i> , LGG
Профилактика ААД	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, комбинация <i>L. casei</i> DN114 G01 + <i>L. bulgaricus</i> + <i>Saccharomyces thermophilus</i>
Профилактика рецидивирующей <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи	B/C	<i>S. boulardii</i> , LGG, бактериотерапия (трансплантация фекальной микробиоты)
Профилактика <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированной диареи	B/C	LGG, <i>S. boulardii</i>
Паучит		
Профилактика и поддержание ремиссии	A	VSL
Индукция ремиссии	C	VSL
Язвенный колит		
Индукция ремиссии	B	<i>Escherichia coli</i> Nissle, VSL
Поддержание ремиссии	A	<i>E. coli</i> Nissle, VSL
Болезнь Крона, СРК	C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , LGG
	B	<i>(B.) infantis</i> B5624, VSL
	C	<i>B. animalis</i> , <i>L. plantarum</i> 299V
Некротизирующий энтероколит	B	<i>L. acidophilus</i> NCD01748 и <i>B. bifidum</i> NCD01453
Радиационный энтерит	C	VSL, <i>L. acidophilus</i>

Примечание. А – положительные результаты адекватных исследований; В – положительные результаты в контролируемых исследованиях при наличии некоторых отрицательных результатов в других исследованиях; С – положительные результаты в исследованиях, но недостаточное количество данных для подтверждения достоверности; VSL – комбинированный пробиотик, содержащий *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus* spp.



ПРИНИМАЯ АНТИБИОТИКИ, ПОЗАБОТЬТЕСЬ О МИКРОФЛОРЕ



1

С ПЕРВОГО ДНЯ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ¹

ПОРЯДОК НАЧИНАЕТСЯ ИЗНУТРИ

Содержит комплекс полезных бактерий.^{2,3}



* Швейцарский подход к качеству

© Novartis company* ЗАО «Сандоз», 123317 Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр.1, Комплекс «Город столиц», 8–9-й этаж, тел: +7(495)660-7509 | www.sandoz.ru

 **SANDOZ**

Компания «Новартис» - Врач, 2013, №1, с. 33-39. Инструкция по медицинскому применению препарата «Линекс» - «Практика педиатра», февраль 2011, с. 30-32.
ЛИНЕКС®, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Лечение и профилактика дисбактериозов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к компонентам препарата или молочным продуктам. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. Применение препарата «Линекс» при беременности и в период лактации считается безопасным. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь. «Линекс» следует принимать после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Детям до 3-х лет и пациентам, которые не могут проглотить целую капсулу, ее необходимо вскрыть, содержимое выложить в ложку и смешать с небольшим количеством жидкости. Новорожденные и дети до 2-х лет по 1 капсуле 3 раза в день; Дети от 2 до 12 лет по 1-2 капсулы 3 раза в день. Взрослые и подростки старше 12 лет по 2 капсулы 3 раза в день. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма. ПОВОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Возможно возникновение реакций гиперчувствительности.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. номер: П N012084/01

РЕКЛАМА

RU 318 12/12

Таблица 4

Пробиотики, продемонстрировавшие эффективность при лечении заболеваний ЖКТ в педиатрии [93]

Штаммы пробиотиков	Заболевания, при которых имеются доказательства пользы
<i>L. acidophilus</i>	Диарея, некротизирующий энтероколит, СРК, радиационный энтерит
<i>L. casei</i>	Диарея, запор, некротизирующий энтероколит, ААД
<i>L. rhamnosus</i>	Диарея, ААД, некротизирующий энтероколит, сепсис у детей с очень низкой массой тела при рождении, СРК, болезнь Крона
<i>L. reuteri</i>	Диарея, детские колики, запор
<i>L. plantarum</i>	ААД, СРК
<i>Lactococcus lactis</i>	Болезнь Крона
<i>B. infantis</i>	СРК, некротизирующий энтероколит
<i>B. animalis</i>	СРК
<i>B. longum</i>	Некротизирующий энтероколит
<i>B. lactis</i>	Диарея, некротизирующий энтероколит
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Диарея, ААД, некротизирующий энтероколит
<i>E. coli Nissle</i>	Болезнь Крона, язвенный колит
<i>S. boulardii</i>	Диарея, ААД, инфекция, вызванная <i>Clostridium difficile</i> , болезнь Крона, некротизирующий энтероколит
Комбинированные препараты	
VSL (<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>)	Диарея, СРК, паучит, язвенный колит, радиационный энтерит
Bio-three (<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i>)	Диарея, язвенный колит
Infloram (<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>)	Некротизирующий энтероколит
Ecologic (R) Relief (<i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> и <i>L. rhamnosus</i>)	Запор

в составе комплексной терапии не только способствует облегчению клинических симптомов заболевания, но и стимулирует репаративные процессы в слизистой оболочке толстой кишки в большей степени, чем монокомпонентные пробиотики [100]. При этом Линекс® обладает хорошей переносимостью, не отличающейся от таковой монокомпонентных пробиотиков, что позволяет использовать его в педиатрии, начиная с периода новорожденности, и у других пациентов группы риска, включая беременных женщин.

Продолжительность курса лечения пробиотиками должна составлять не менее 2 нед [105], при тяжелом дисбактериозе — >1 мес [103].

Механизмы развития смешанных диарей и подходы к их лечению представлены в табл. 5.

Таким образом, в основе лечения неинфекционной диареи должны лежать правильный диагноз и понимание патогенетических механизмов их развития.

RU 1310145559

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru.

Таблица 5

Варианты смешанных неинфекционных диарей и подходы к лечению [11]

Патология	Механизмы развития диареи		Лечение	
	основные	дополнительные	базисное	симптоматическое
Демпинг-синдром	Осмотический моторный	Секреторный	Ферменты, октреотид	Лоперамид, холинолитики, пробиотики
Болезнь Крона тонкой кишки	Экссудативный	Секреторный осмотический	Кортикостероиды, антибактериальные препараты	Лоперамид, смектит, ферменты
Язвенный колит	Экссудативный	Секреторный	Аминосалицилаты, кортикостероиды	Смектит
Диабетическая энтеропатия	Моторный (с гипотонией) Секреторный	Осмотический	Клонидин, смектит	Ферменты, пробиотики
Синдром короткой кишки	Осмотический, моторный	Секреторный	Ферменты, лоперамид	Пробиотики, смектит

тогенной и условно-патогенной флоре, не разрушается под действием антибиотиков, кислотоустойчив [98]. Компоненты Линекса® позволяют обеспечить нормализацию физиологических функций микрофлоры во всех отделах кишечника — начиная от тонкой кишки и кончая прямой.

Эффективность Линекса® продемонстрирована у взрослых и детей как при острых кишечных инфекциях, так и при хронических заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся дисбактериозом и диарейным синдромом [99–104]. Его применение

PHARMACOTHERAPY FOR NONINFECTIOUS DIARRHEA

Professor E. Ushkalova, MD

Russian Peoples' Friendship University, Moscow

The paper discusses the epidemiology, etiology, pathogenesis, and pharmacotherapy of noninfectious diarrhea. It gives clinical and epidemiological data on the efficiency and safety of drugs from different groups to treat diarrhea of varying genesis.

Key words: noninfectious diarrhea, pharmacotherapy.