

ХИМИОТЕРАПИЯ И АНТИБИОТИКИ



УДК 615.035+615.1

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).103-107](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).103-107)

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ОСТРОЙ ДИАРЕЕ

Т.И.Оконенко, Г.А.Антропова, А.П.Новикова, М.Д.Гемаева, Д.С.Богдашов

TREATMENT PRINCIPLES AND PHARMACEUTICAL COUNSELING IN CASE OF ACUTE DIARRHEA

T.I.Okohenko, G.A.Antropova, A.P.Novikova, M.D.Gemaeva, D.S.Bogdashov

Институт медицинского образования НовГУ, tat542@yandex.ru

Выделены актуальные вопросы при консультировании больных с диареей аптечным специалистом и определено место пробиотиков в лечении острой диареи. Рассмотрены основные причины развития диареи. Выделены основные направления фармакокоррекции острой диареи, среди которых: устранение дегидратации (растворы для регидратации); предупреждение дальнейшей потери жидкости: (антидиарейные средства); этиотропная терапия ДП (антибактериальные и антипротозойные средства); дезинтоксикация организма (энтеросорбенты и терапия пробиотиками). Для лечения больных предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. На фармацевтическом рынке России только Бифиформ выпускается в форме капсул кишечнорастворимых. Предложен алгоритм консультирования аптечным специалистом больного диареей. Основополагающим при осуществлении фармацевтического консультирования является выяснение возраста больного, угрожающих симптомов, при наличии которых фармацевтический специалист не сможет дать адекватную оценку состояния больного и осуществить рекомендацию ЛП.

Ключевые слова: острая диарея, причины, лекарственные препараты, фармацевтическое консультирование, пробиотики

The main questions to be discussed during the counseling of patients with diarrhea by a pharmacist and the role of probiotics in the treatment of acute diarrhea are highlighted in this paper. The main causes of diarrhea are found out. The main directions of pharmacological correction of acute diarrhea, including: the elimination of dehydration: solutions for rehydration, prevention of further fluid loss: antidiarrheal agents; etiotropic therapy: antimicrobial and Antiprotozoal agents; detoxification of the body: the therapy of enterosorbents and probiotics. For the treatment of patients, probiotics enclosed in an acid-resistant capsule are preferred. In the pharmaceutical market of Russia, only Bifiform is produced in the form of enteric capsules. The pharmacist is proposed an algorithm for more effective and competent counseling of the patient suffering from diarrhea. The fundamental factor in the implementation of pharmaceutical counseling is the determination of the patient's age, threatening symptoms, in the presence of which the pharmaceutical specialist will not be able to adequately assess the patient's condition and implement the recommendation of the pharmaceutical drug.

Ключевые слова: acute diarrhea, causes, pharmaceutical drugs, pharmaceutical counseling, probiotics

Диарея — частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс. Различают острую диарею, длительностью не более 2-3 недель, и хроническую, если жидкий стул продолжается более 3 недель.

При диарее нарушается физиологическая работа желудочно-кишечного тракта, вследствие чего происходит разжижение испражнений и увеличивается частота стула.

Результаты исследований, посвященных самолечению, выявили наиболее распространенные состояния, которые лечатся с помощью безрецептурных препаратов. Это головная боль, простуда, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, запоры или диарея) [1].

Поэтому целью статьи было выделить актуальные вопросы при консультировании больных с диареей аптечным специалистом и определить место пробиотиков в лечении острой диареи.

Причины диареи различны. Она может быть вызвана приемом пищевых продуктов, среди которых можно выделить следующие [2]:

— цельное молоко, в котором содержится дисахарид лактоза. При дефиците фермента лактазы в слизистой оболочке тонкой кишки молочные продукты не усваиваются, возникает диарея; при этом возможно употребление кисломолочных продуктов (кефира);

— грибы. Недостаток трегалазы в слизистой оболочке тонкой кишки приводит к пищевой непереносимости грибов, содержащих трегалозу;

— сок яблок и груш, в состав которых входят сорбитол и маннитол, которые в большом количестве повышают осмотическое давление химуса;

— кофеин, который содержится в кофе, чае, кока-коле, способствует увеличению содержания циклического АМФ в энтероцитах и развитию диареи;

— черный хлеб, отруби, овсяная и гречневая крупы, сырые овощи, фрукты. Их грубая растительная клетчатка раздражает механорецепторы слизистой оболочки кишечника;

— грубые сорта мяса, соединительная ткань которого также воздействует на механорецепторы слизистой оболочки кишечника.

Список медикаментов, обуславливающих диарею, обширен. В него входят препараты, содержащие магний; ингибиторы протонной помпы; нестероидные противовоспалительные препараты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; антибиотики (кларитромицин, ампициллин, клиндамицин, линкомицин, цефалоспорины); слабительные; дигиталис; хенодесоксихолевая кислота; антикоагулянты [3].

Причиной краткосрочной диареи может стать тревога.

Кроме этого, причиной диареи могут быть: бактериальные или вирусные инфекции. При этих состояниях необходима консультация врача.

Острая (краткосрочная) диарея обычно вызывается вирусной или бактериальной инфекцией и проявляется, как правило, симптомами острой кишечной инфекции (ОКИ).

Инфекционная диарея вызывается широким спектром бактерий и вирусов (например, норовирусом или ротавирусом).

Пищевые отравления, вызванные сальмонеллами, кампилобактериями, стафилококками, кишечной палочкой, также являются частой причиной ОКИ.

В развивающихся странах, где имеется дефицит чистой питьевой воды, кишечные бактерии служат наиболее частой причиной развития диареи, особенно в летние месяцы. В промышленно развитых странах острую диарею в значительном числе случаев вызывают вирусы, особенно в зимнее время [4].

Материальные затраты при ОКИ, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями, и пищевых токсикоинфекциях неясной этиологии составляют 15 684 697,7 тыс. рублей в год, а для острых кишечных инфекций установленной этиологии — 76 538 49,0 тыс. рублей в год [5].

Кроме того, инфекционная диарея возникает при применении антибиотиков (антибиотикассоциированная диарея — ААД).

Согласно определению ВОЗ ААД возникает на фоне антибиотикотерапии или в течение 2 месяцев после ее окончания.

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, также может быть неинфекционной и инфекционной природы. Чаще встречается неинфекционная ААД. Механизмы ее возникновения различны: воздействие некоторых антибиотиков на моторику пищеварительного тракта (макролиды, клавулановая кислота), аллергические и токсические эффекты. Идиопатическая ААД характеризуется наличием водянистой диареи без крови в кале. Она протекает без лихорадки, без лейкоцитоза в крови.

По данным различных авторов, ААД развивается у 5-39% лиц, получающих антибиотики.

В основе лечения острой инфекционной диареи лежит терапия антибактериальными и антипротозойными средствами.

Обязательным компонентом лечения является регидратационная терапия, проводимая с целью дезинтоксикации и коррекции водно-электролитных нарушений.

Регидратационную терапию проводят двумя способами — внутривенно и перорально. У 85-95% пациентов с ОКИ лечение можно осуществлять перорально.

Для пероральной терапии применяют Регидрон (натрия хлорид 3,5 г, натрия цитрат 2,9 г, калия хлорид 2,5 г, декстроза 10 г); Гидровит (декстрозы моногидрат 3,56 г, калия хлорид 300 мг, натрия хлорид 470 мг, натрия гидроцитрат 530 мг); Тригидрон (декстроза 5 г, калия хлорид 1,25 г, натрия хлорид 1,75 г, натрия цитрат 1,27 г).

Эти препараты не имеют противопоказаний и побочных эффектов. Недопустимо добавление сахара в растворы для пероральной регидратации, так как повышается осмолярность раствора и усиливается диарея.

Энтеросорбенты применяют для связывания и выведения из ЖКТ экзогенных и эндогенных токсинов, патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

Смекта и Неосмектин (смектит диоктаэдрический), активированный уголь, карбопект (активированный уголь), Лакто-Фильтрум (лигнин гидролизный, лактулоза), Полисорб (кремния диоксид коллоидный 3 г), Энтеродез (повидон).

Смекта сорбирует соляную кислоту, газы, желчные кислоты, токсины бактерий, восстанавливает активность кишечных ферментов. Прием энтеросорбентов рекомендуется проводить 10-12 дней до нормализации стула.

При употреблении сорбентов необходимо соблюдать интервал между их приемом и приемом других лекарственных средств, т.к. адсорбционные свойства сорбентов способствуют снижению эффективности назначаемых одновременно с ними пероральных лекарственных препаратов (ЛП).

Для симптоматического лечения острой и хронической диареи различного генеза (аллергического, эмоционального, лекарственного, лучевого), а также в качестве вспомогательного средства при диарее инфекционного генеза иногда используют Лоперамид, который, связываясь с опиоидными рецепторами кишечной стенки, снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, что может привести к вторичному запору и задержке токсических веществ в организме [6]. К тому же появились данные, свидетельствующие о возможности развития проблем со стороны сердечно-сосудистой системы при его приеме [7].

У больных ОКИ развивается нарушение микрофлоры желудочно-кишечного тракта, поэтому общепринятым на сегодняшний день является использование пробиотиков, эффективность которых зависит от специфического вида микроорганизма и необходимой дозы [8].

Пробиотики — препараты для коррекции кишечной флоры, содержат живые микроорганизмы, оказывающие положительные клинические эффекты [9].

Согласно заключению Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН и ВОЗ (2002 г.) безопасность для здоровья — основное для пробиотика. Поэтому микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны быть непатогенными и нетоксичными; выживать в кишечнике; сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения; состоять из живых клеток, обладающих высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и не угнетающих нормальную микрофлору кишечника; иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности.

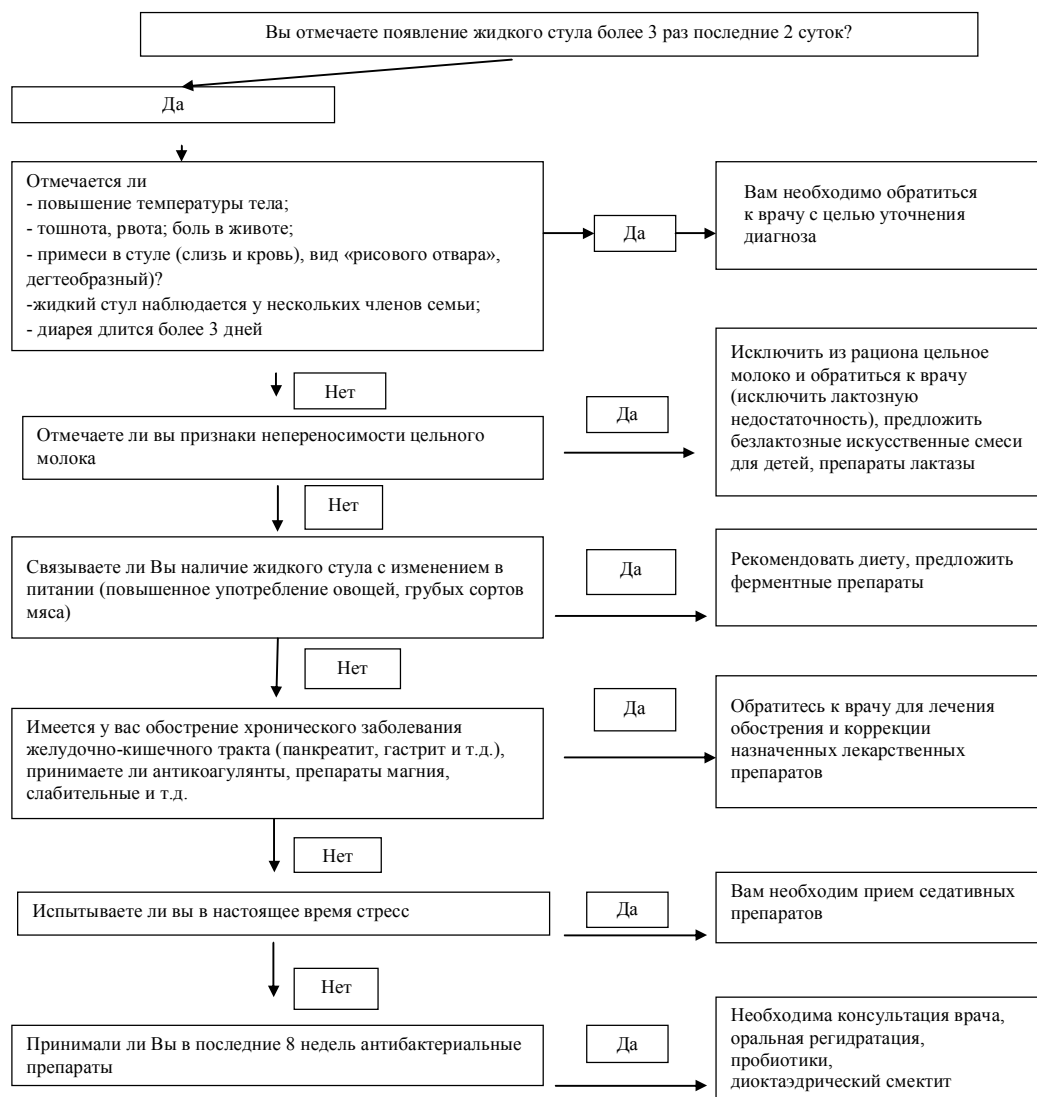
На основании экспертной оценки специалистов EFSA безопасными являются следующие микроорганизмы: бифидобактерии (*Bifidobacterium* spp.) — 5 видов, лактобактерии (*Lactobacillus* spp.) — 33 вида, а также *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Propionibacterium freudenreichii* и *Streptococcus thermophilus* [10].

Штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces Boulardii*, входящие в состав пробиотиков, эксперты Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по про- и пребиотикам (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2014; ESPGHAN) с позиций доказательной медицины отнесли к уровню рекомендаций 1А для лечения острой диареи у детей [11,12].

В Меморандуме рабочей группы ESPGHAN в 2014 г. даны положительные рекомендации для лечения ОКИ у детей для *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730) и термически обработанные *Lactobacillus acidophilus* LB.

Мазанкова Л.Н. с соавторами в 2011 г. доказали эффективность применения при острых гастроэнтеритах у детей пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium Lactis* BB12 и *Streptococcus thermophilus* [13].

Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG, 2016 г.) рекомендует использовать пробиотики у взрослых только для лечения острой АДД [14].



Алгоритм фармацевтического консультирования при диарее

Профилактическое назначение пробиотиков достоверно снижало частоту развития ААД на 47% [15,16].

Пробиотики делятся на три группы: ЛП, БАДы и продукты питания, содержащие живые пробиотические бактерии.

Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуется особый температурный режим хранения. Желудочный сок разрушает незащищенную пробиотическую флору. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. На фармацевтическом рынке России зарегистрировано большое количество пробиотиков как ЛП в различных лекарственных формах: порошок для приема внутрь (Бифинорм, Флорин форте), капсулы (Аципол, Линекс, Энтерол, Бактисубтил), капли для приема внутрь (Хилак Форте), суспензия для приема внутрь (Споробактерин), суппозитории вагинальные (Лактобактерин), лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения (Лактобактерин сухой; Биоспорин), таблетки (Биоспорин), порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (Энтерол), Гастрофарм (таблетки, эубиотик), лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь (Бификол, Бифилиз), таблетки жевательные (Бифиформ Кидс). Но только Бифиформ выпускается в форме капсул кишечнорастворимых. Существуют кислотоустойчивые штаммы — *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum* NCIB8826, *Saccharomyces Boulardii*, *Lactobacillus Acidophilus*, бифидобактерии [17].

В обязанности аптечного работника входит фармацевтическое консультирование (см. рис.).

Основополагающим при осуществлении фармацевтического консультирования является выяснение возраста больного (дети до 1 года и диарея при беременности), угрожающих симптомов, при наличии которых фармацевтический специалист не сможет дать адекватную оценку состояния больного и осуществить рекомендацию ЛП.

Из продуктов питания возможно рекомендовать кефир, полезные свойства которого показаны в недавнем исследовании [18]. Кефир, как натуральный комплексный кисломолочный продукт, содержащий более 50 видов пробиотических бактерий и дрожжей, оказывает модулирующее воздействие на микробиоту кишечника, а также на микобиоту. Кроме того, снижает уровень оксидативного стресса в организме, усиливает синтез короткоцепочечных жирных кислот, снижает риск развития ожирения, стеатоза.

Таким образом, аптечный специалист, осуществляя фармацевтическое консультирование больного с острой диареей, должен знать основные причины, вызывающие возникновение жидкого стула, симптомы, требующие обращения больного к врачу, направления современной фармакокоррекции и ассортимент лекарственных средств безрецептурного отпуска при жидком стуле.

1. Филиппова И. Зачем нужны наблюдения за применением ЛС // Ремедиум. 2009. №3. С.11-14.
2. Парфенов А.И. Принципы лечения различных типов диареи // Consilium-provisorum. 2007. Т.5. №2. С.24-27.
3. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach // Mayo Clin Proc. 2012. Vol.87 (6). P.596-602.
4. Осадчук М.А., Урюпин А.А., Осадчук М.М., Бурдина В.О. Диарея в терапевтической практике // РМЖ. 2014. №22 (15). С.1112-1119.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с.
6. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhea (in Dutch with English abstract) // Ned. Tijdschr. Geneesk. 015. V.159. Article ID A9132. (PMID: 26246063).
7. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the anti-diarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. 2016. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm>
8. Vuotto C., Longo F., Donelli G. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data // Int J Oral Sci. 2014. Vol.6 (4). P.189-194.
9. Sanders M.E., Gibson G., Gill H.S. et al. Probiotics: their potential to impact human health. Council for Agricultural Science and Technology (CAST) Issue Paper 36 // CAST, Ames. 2007. P.1-20.
10. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific Committee: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific Committee // EFSA J. 2007. Vol.587. P.1-16.
11. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2010. V.11. CD003048.
12. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59 (1). P.132-152.
13. Мазанкова Л.Н., Яковлева Г.Ю., Ардатская М.Д. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии // Дет. инф. 2011. №2. С.52-56.
14. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol.111. №5. P.602-622.
15. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Review // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. V.11. P.CD004827.
16. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic associated diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. V.35. P.1355-1369.
17. Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Метаболический синдром и кишечная микрофлора: что общего? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. №112 (12). С.64-73.
18. Kim D.-H., Jeong D., Kim H., Seo K.-H. Modern perspectives on the health benefits of kefir in next generation sequencing era: Improvement of the host gut microbiota, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2018. V.16. P.1-12.

References

1. Filippova I. Why do we need monitoring the use of drugs? "Remedium." Publ., 2009., no. 3, pp. 11-14.
2. Parfenov I. Principles of treatment of various types of diarrhoea. Consilium-provisorum., 2007, vol. 5 no. 2.
3. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. Mayo Clin Proc., 2012, vol. 87 (6), pp. 596–602.
4. Osadchuk M.A., Uryupin A.A., Osadchuk M.M., Burdin V.O. Diarrhea in therapeutic practice. Russian Open Medical Journal, 2014, no. 22 (15). pp.1112–9. (in Russian).
5. Sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu: Gosu-

- darstvennyj doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report]. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka - Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow, 2017. 220 p.
6. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhea (in Dutch with English abstract). *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 2015, vol. 159. Article ID A9132. (PMID: 26246063)
 7. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse, 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm> (accessed 04/03/2019).
 8. Vuotto C., Longo F., Donelli G. Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data. *Int J Oral Sci.*, 2014, vol. 6 (4), pp. 189–194.
 9. Sanders M. E., Gibson G., Gill H. S., Guarner F., Gilliland S. E., Klaenhammer T. R. et al. Probiotics: their potential to impact human health. Council for Agricultural Science and Technology (CAST) Issue Paper 36. CAST, Ames., 2007, pp. 1-20.
 10. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific Committee: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific. *EFSA J.*, 2007, vol. 587, pp. 1-16.
 11. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, vol. 11. CD003048.
 12. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014. vol. 59 (1), pp.132-152.
 13. Mazankova L.N., Yakovleva G.Y., Ardatskaya M.D. Rotavirusnaya infektsiya u detey ranego vozrasta: obosnovaniye probioticheskoy terapii [Rotavirus infection in infants: rationale of probiotic therapy]. *Children Infections*, 2011, no. 2, pp. 52-56.
 14. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am. J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 111, no. 5, pp. 602-622.
 15. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Review. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, vol. 11. P.CD004827.
 16. Videlock E.J., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 35, pp.1355-1369.
 17. Plotnikova E. Y., Krasnov O. A. Metabolicheskii sindrom i kishechnaya mikroflora: chto obshchego? [Metabolic syndrome and intestinal microflora: what do they have in common?]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2014, no. 112 (12), pp. 64-73.
 18. Kim D.-H., Jeong D., Kim H., Seo K.-H. Modern perspectives on the health benefits of kefir in next generation sequencing era: Improvement of the host gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, vol. 16, pp.1-12.