



Какой миотропный спазмолитик назначить пациенту и почему?

Пациенту был назначен Дюспаталин® (мебеверин) по 200 мг 2 раза в сутки. Препарат предотвращает последовательное действие процессов, приводящих к мышечно-му спазму, воздействуя тем самым на основное звено патогенеза заболевания. Мебеверин оказывает спазмолитическое действие за счет уменьшения проницаемости гладкомышечных клеток кишечника для Na^+ . В результате предотвращается поступление в клетки Ca^{2+} , становится невозможным фосфорилирование миозина и, как следствие, не происходит сокращения мышечных клеток. Вторым компонентом механизма действия препарата являются блокада Ca^{2+} -депо, ограничение выхода K^+ из клетки и предотвращение развития гиптонии. Таким образом, Дюспаталин® является средством, нормализующим моторику желудочно-кишечного тракта. Мебеверин оказывает спазмолитическое действие, не вызывающее блокады мускариновых рецепторов, что позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при применении антихолинергических препаратов. В связи с отсут-

ствием кумулятивного эффекта препарат можно назначать длительно – в течение нескольких месяцев и более.

Результаты терапии

На фоне терапии болевой синдром был купирован, работоспособность пациента полностью восстановлена.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Функциональные заболевания желчных путей можно обозначить как комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей. Независимо от этиологии билиарные дисфункции принято подразделять на два типа: дисфункцию ЖП и дисфункцию СО.

Наиболее удобной с клинической точки зрения является следующая классификация функциональных нарушений билиарного тракта: по локализации: а) дисфункции ЖП; б) дисфункции СО. По этиологии: а) первичные; б) вторичные. По функциональному состоянию: а) гипофункция; б) гиперфункция.

Осложнения антибиотикотерапии и их коррекция

М.Ф.Осипенко, Е.А.Бикбулатова
Новосибирский государственный медицинский университет

Современную медицину невозможно представить без антибактериальных препаратов. Показания к их применению при заболеваниях разных органов и систем четко определены. При выборе антибактериального препарата обычно учитываются следующие аспекты: безопасность, переносимость, удобство применения, кратность приема, органолептические свойства и фармакоэкономические аспекты.

Однако хорошо известно, что применение антибиотиков сопровождается рядом нежелательных явлений, которые всегда нужно принимать во внимание при назначении этой группы препаратов. Весьма условно их можно подразделить на следующие группы: аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов и развитие антибиотикоассоциированной диареи (AAD).

Аллергические реакции (AP) – это патологические состояния, обусловленные иммунологическим ответом на любой препарат – в том числе и антибиотик или его метаболит, – приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций, как то: шок, сывороточная болезнь, кожные реакции. Возможен органотропный эффект антибиотиков в результате аллергизации и сенсибилизации. Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных, возникают после предшествующего контакта с данным антибактериальным препаратом или препаратом с подобным химическим строением и развиваются быстро при повторной встрече с аллергеном. К факторам риска развития AP относятся ситуации, связанные с препаратом, с терапией сопутствующих заболеваний, с индивидуальными особенностями пациента.

По механизму развития AP делятся на 4 типа: IgE – опосредованные или реагиновые (крапивница, отек Квинке,

бронхоспазм, анафилаксия), цитотоксические (гемолитическая анемия, цитопения), иммунокомплексные (сывороточная болезнь) и клеточно-опосредованные (контактный дерматит).

Токсические явления при антибиотикотерапии наблюдаются значительно чаще, чем аллергические, и они связаны с особенностями действия самого препарата. Их выраженность обусловлена дозой введенного препарата, путями введения, взаимодействием с другими лекарствами, состоянием больного. Токсическое свойство антибиотиков проявляется в разных формах. Так, нейротоксическое действие приводит к воздействию на центральную или периферическую нервную систему с развитием невритов, полиневритов, менингоэнцефалитов и др. Нефротоксические явления наблюдаются при применении разных групп антибиотиков: полимиксинов, аминогликозидов, некоторых пенициллинов (метициллин) и цефалоспоринов. Особо подвержены нефротоксическим осложнениям больные с нарушением выделительной функции почек.

Гепатотоксическое действие наиболее выражено у антибиотиков, которые накапливаются в больших концентрациях в желчи (тетрациклин, рифампицин, эритромицин). Возможны разные варианты поражения печени: холестатическая, гепатоцеллюлярная, жировая инфильтрация печени и др. Гепатотоксические реакции в основном прекращаются после отмены препарата.

Угнетение кроветворения проявляется в виде гипо- и aplастической анемии, гемолиза эритроцитов (чаще при применении левомицетина). Эмбриотоксическое действие может наблюдаться при лечении беременных аминогликозидами, тетрациклином, в связи с чем применение потенциально токсичных антибиотиков беременным противопоказано.



зано. Токсическое действие антибиотиков на желудочно-кишечный тракт связано с местно-раздражающим действием на слизистые оболочки и проявляется в виде тошноты, диареи, рвоты, анорексии, абдоминальных болей и т. д.

Антибиотикорезистентность – естественный биологический процесс, обусловленный естественной реакцией защиты микроорганизмов и выработкой у них невосприимчивости к воздействию антибиотиков. В основе предупреждения антибиотикорезистентности лежит применение препаратов по строгим показаниям, создание образовательных программ для врачей, разработка новых антибиотиков, а также мониторинг резистентности.

Побочные явления, связанные с непосредственным антимикробным эффектом антибиотиков, выражаются в развитии суперинфекции и внутрибольничных инфекций, нарушении качества и количества микрофлоры. Не является исключением и желудочно-кишечный тракт. Так, к одному из серьезных осложнений антибактериальных препаратов, связанных с развитием патогенной микрофлоры, относят ААД (синонимы: нозокомиальный колит, антибиотикоассоциированный колит).

В целом под антибиотикоассоциированным колитом понимают все случаи диареи, возникающие при назначении антибактериальной терапии, а также после отмены антибиотика вплоть до 4–8 нед, когда не выявлено иных причин. ААД развивается у 3–30% лиц, получавших данную группу препаратов. Практически все антибиотики могут вызывать ААД. Однако наиболее часто ААД вызывают линкозамиды – клиндамицин и линкомицин (8–26%), пенициллины (амоксициллин и ампициллин – до 9%), цефалоспорины первых генераций (цефазолин, цефалексин). Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть

неинфекционной (идиопатической) и инфекционной природы.

Идиопатическая диарея – преобладающий вариант ААД. Она составляет 75–80% от всех такого рода случаев и является результатом прямого воздействия некоторых антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Так, клавулановая кислота усиливает перистальтику кишечника, 14-членные макролиды стимулируют выделение мотилина, который вызывает усиление моторики и диарею. Цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности, изменению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, мальдигестии и усилинию кишечной перистальтики. Неомицин и тетрациклин оказывают энтеротоксическое влияние. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, не имеет осложнений, обычно не несет угрозу жизни и купируется после прекращения приема препарата, ее вызвавшего.

Клинические проявления идиопатической ААД:

- Связь с приемом лекарственного вещества.
- Диарейный синдром длится от 1 до 3 сут.
- Нет проявлений интоксикации, лихорадки.
- Нет лейкоцитоза, ускорения СОЭ.
- Нет гематохезий.
- Нет макроскопических изменений слизистой кишки (при эндоскопическом исследовании).

ААД инфекционной природы регистрируется в 20–25% случаев. По сравнению с идиопатической ААД она имеет более тяжелое течение и повышенную частоту осложнений. Под воздействием антибиотиков происходит подавление жизнедеятельности нормальных кишечных микроорганизмов, уменьшается количество резидентной микрофлоры, обитающей в толстой кишке, что приводит к увеличению нутриентов в толстой кишке и активному размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее часто ААД вызывают *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* 0157: H7, *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентный, протей, энтерококки и *Clostridium difficile*.

Диарея, вызванная *C. difficile*, имеет наиболее тяжелое течение, так как данный микроорганизм резистентен к большинству антибиотиков и не конкурирует с нормальной микрофлорой за факторы питания. Он является причиной ААД инфекционной природы в 10–20% случаев. *C. difficile* продуцирует токсин А (энтеротоксин с молекулярной массой 308 кД) и токсины В (цитотоксин с молекулярной массой 269 кД). Токсин А повреждает клетки эпителия толстой и тонкой кишки, что является причиной диареи; токсины группы В оказывают системное повреждающее действие, в основном нарушая метаболизм клеток макроорганизма и прежде всего центральной нервной системы.

Факторы риска развития ААД инфекционной природы:

- Пожилой возраст.
- Контакт с инфицированными больными.
- Иммуносупрессия.
- Тяжелая сопутствующая патология: заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет.
- Длительное пребывание в стационаре.
- Кислотосупрессия, в том числе длительное применение ингибиторов протонной помпы.
- Зондовое питание (постпилорический зонд).

Симптоматика инфекционной формы ААД обычно проявляется на 4–10-й день после начала приема антибиотиков. Ранние признаки заболевания довольно неспецифичны и проявляются чувством дискомфорта в животе, умеренными абдоминальными болями. Возможны тенезмы, вздутие живота. Основной признак ААД –

Рис. 1. Псевдомембранный колит. Микроскопическая картина «вулканического повреждения».

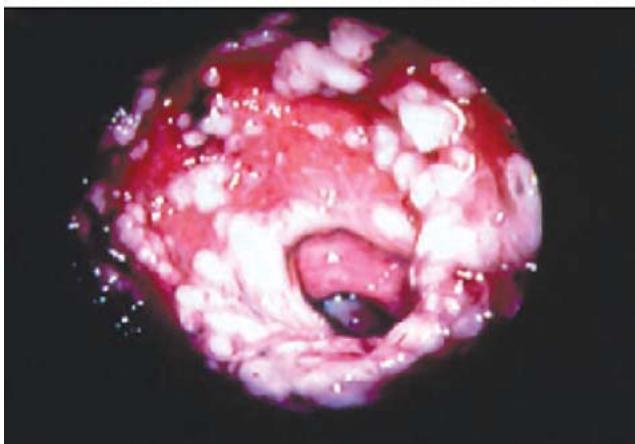
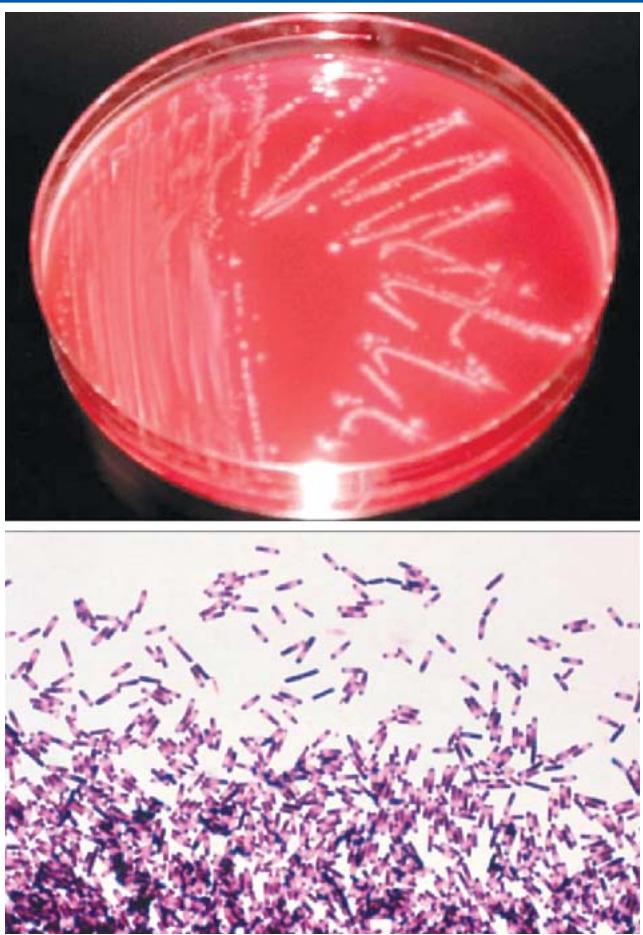




Рис. 2. Токсигенная культура *C. difficile*. Культура *C. difficile* колонизирована на циклосерин-цефоксетин агаре с фруктозой в анаэробных условиях.



частый водянистый стул и, как следствие – гиповолемия. У 30% больных развиваются гематохезии. При прогрессировании заболевания присоединяются явления эндо-токсикоза, проявляющиеся лихорадкой от субфебрильных до фебрильных цифр, недомоганием, ознобами. В крови выявляется лейкоцитоз до 15 тыс./мм³ и гипоальбуминемия. Последний симптом – важный характерный признак ААД, развивающийся вследствие экссудативного варианта диареи.

Локализация поражения толстой кишки: преимущественно прямая кишка и дистальные отделы ободочной кишки. При прогрессировании ААД может развиваться тяжелое состояние, сопровождающееся глубоким повреждением кишечной стенки – псевдомембранный колит (ПМК), этиологическим фактором которого является только *C. difficile*. Воспаление распространяется проксимально, в терминальные отделы тонкой кишки (в 65% случаев) с формированием особого морфологического субстрата заболевания – псевдомембран из фибрина, напластовавшегося на некротизированные участки кишечного эпителия. Летальность составляет около 30%, особенно если формируются осложнения, такие как перфорация кишки и, как следствие, перитонит. Клиника ПМК характеризуется тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой, болями в животе, снижением артериального давления, появлением периферических отеков. Частый жидкий стул (10–20 раз в сутки, в тяжелых случаях с примесью крови) и эндотоксикоз приводят к очень серьезным нарушениям электролитного баланса. Иногда присоединяются симптомы раздражения брюшины. Микроскопически кишка имеет вид «улканического поражения» (рис. 1): возвышающиеся узелки беловатого или желтоватого цвета 2–10 мм в диаметре, с ободком воспаления или нормального вида слизистой кишки. Мембранны могут принимать вид бляшковидных, лентовидных и сплошных образований, покрывающих большую протяженность воспаленной слизистой кишки и плотно с ней спаянных. У пациентов с фульминантным псевдомембранным колитом может развиться осложнение в виде острого токсического мегаколона.

Эндоскопические изменения состояния слизистой толстой кишки носят стадийный характер:

1. Катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки.
2. Эрозивно-геморрагическое поражение.
3. Псевдомемброзное поражение (образование псевдомембран, фибриновых наложений) на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений).

Диагностика псевдомемброзного колита базируется на следующих основных признаках:

- возникновение диареи после приема антибиотиков;
- развитие гипоальбуминемии;
- выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки;
- своеобразная микроскопическая картина;
- доказательство этиологической роли *C. difficile*.

Таблица 1. Сравнительная характеристика идиопатической ААД и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*

Характеристика	Диарея, связанная с инфекцией <i>C. difficile</i>	Идиопатическая ААД
Антибиотики, наиболее часто вызывающие ААД	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефексим, цефоперазон
Вероятность развития в зависимости от дозы антибиотика	Слабая	Сильная
Отмена препарата	Диарея часто персистирует	Обычно ведет к разрешению диареи
Лейкоциты в кале	Выявляются у 50–80%	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50%	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% больных	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Сporадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные дрожжи	Отмена препарата, антидиарейные средства, пробиотики



Таблица 2. Схема лечения рецидивов ААД и ПМК

1	Комбинированная схема-1 (антибиотик + энтеросорбент)	Ванкомицин 0,125 г 4 раза в день (14 дней) или метронидазол 0,5 г 3 раза в день (14 дней) + холестирамин 4 г 3–4 раза в день (14 дней)
2	Комбинированная схема-2 (сочетание антибиотиков)	Ванкомицин 0,125 г 4 раза в день (14 дней), или метронидазол 0,5 г 3 раза в день (14 дней) + рифампицин 0,15–0,3 г 2 раза в день (14 дней), или бациллоприцин 25 000 ЕД X 4 раза в день (14 дней)
3	Уменьшающимися дозами препарата (прием per os)	Ванкомицин: 0,125 г 4 раза в день (7 дней), 0,125 г 2 раза в день (7 дней), 0,125 г 1 раз в день (7 дней), 0,125 г через день (7 дней), 0,125 г каждые 3 дня (14 дней)
С использованием пробиотиков:		
4	<i>S. boulardii</i> 500 мг 2 раза в день (4 нед) + ванкомицин HCl 0,125 г 4 раза в день (10–14 дней)	
5	Ванкомицин 0,125 г 4 раза в день (10–14 дней) или метронидазол 0,5 г 3 раза в день (10–14 дней) После курса антибиотиков – <i>L. GG</i> 1 г (1010 микробных тел) 4 раза в день (7–14 дней)	

Верификация колита, ассоциированного с *C. difficile*, имеет ряд трудностей, прежде всего обусловленных сложностью лабораторной диагностики клостридий (рис. 2). Наиболее часто применяется определение в испражнениях токсинов, продуцируемых *C. difficile*. Самые распространенные и доступные в настоящее время диагностические методы – определение токсина A в фекалиях, с помощью которых можно быстро и качественно подтвердить *C. difficile*-ассоциированную диарею.

1. Определение цитотоксичности культур клеток. Прямой фекальный тест на цитотоксин с использованием цитоклонов (например, Premier Cytoclon A+B EIA) позволяет проводить количественную оценку цитотоксичности. Специфический антитоксин нейтрализует токсин A. Результат получают в течение 48 ч.

2. Метод качественной оценки ELISA – тест на токсины A и B. Определение A-токсина клостридий с помощью латекс-агглютинации или исследование связанными ферментами [enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)].

Дифференциальная диагностика идиопатической и инфекционной форм ААД представлена в табл. 1.

Подходы к терапии ААД

Лечение необходимо начать с отмены антибактериального препарата, явившегося причиной ААД, как при инфекционной, так и при идиопатической форме.

Важным этапом лечения ААД является устранение дегидратации и коррекция нарушений электролитного обмена. При тяжелых и среднетяжелых формах используют парентеральное введение солевых растворов, желательно поливалентного состава.

Для патогенетической терапии ААД широко используются энтеросорбенты. В эту группу входят такие препараты, как полифепам, полисорб, энтеросгель, смекта, холестерамин или гранулированный угольный сорбент. Прием энтеросорбентов рекомендуется продолжать до нормализации стула, в среднем 10–12 дней.

Антибактериальные препараты назначаются при тяжелом течении ААД или при доказанном инфекционном агенте *C. difficile*. Лечение должно быть достаточно длительным – от 9 до 14 дней. Применяются ванкомицин по 125–500 мг 4 раза в день, метронидазол по 250–500 мг 4 раза в день или их комбинация. Кроме того, может применяться бациллоприцин по 25 000 МЕ внутрь 4 раза в сутки (табл. 2).

Антiperистальтические препараты (лоперамид) показаны при идиопатической форме ААД. При подозрении на инфекционную форму назначаются очень осторожно, так как усиливается процесс воздействия токсинов на слизистую кишечника и внедрение токсина в слизистую. Эти препараты могут привести к кишечной непроходимости, поэтому абсолютно противопоказаны при тяжелом и фульминантном течении колита.

Учитывая тот факт, что ведущую роль в патогенезе ААД играют изменения в микробном пейзаже кишечника, ключевое положение в профилактике и лечении в настоящее время занимают пробиотики – препараты, содержащие микроорганизмы, которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз.

Пробиотики

Эффективность пробиотиков в качестве средства для предупреждения и лечения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет уровень доказательности А, что подтверждено данными 22 метаанализов. Лечение пробиотиками начинают после курса антиклостридиальной химиотерапии и продолжают до 3 мес. Распространено мнение, что терапию пробиотиками при ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

Существуют следующие виды пробиотических препаратов:

1. Классические монокомпонентные пробиотики: бифидум-, лакто-, колибактерин, бактиспорин, бактисубтил, энтерол.

2. Самоэlimинирующиеся антиагонисты: *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *Saccharomyces boulardii*.

3. Поликомпонентные пробиотики (симбиотики), содержащие более одного вида флоры в одном препарате: линекс.

4. Комбинированные (синбиотики), включающие пробиотик + пребиотик: бифиформ.

Наиболее убедительные для лечения ААД данные получены в отношении следующих микроорганизмов.

- *S. boulardii* в дозе 1 г/сут предотвращают развитие ААД прежде всего у пациентов, находящихся на искусственном питании через катетер. Также препарат предотвращает рецидивы инфекции *C. difficile*.

- Назначение *Lactobacillus GG* приводит к значительному уменьшению выраженности диареи.

- *S. boulardii* в сочетании с *Enterococcus faecium* или *E. faecium SF68* показали себя как эффективные агенты в профилактике ААД.

- *E. faecium* (10⁹ КОЕ/сут) снижают частоту развития ААД с 27% до 9%.

- *Bifidobacterium longum* (10⁹ КОЕ/сут) предупреждают эритромицинассоциированные нарушения функций желудочно-кишечного тракта.

- При сравнительной оценке эффективности *L. GG*, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*: все пробиотики оказались эффективнее плацебо в профилактике ААД. Клинические исследования демонстрируют хороший совокупный результат прежде всего для пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp. и *Saccharomyces* spp.

В последнее время обнаружен особый высоковирулентный штамм *C. difficile* NAP1/B1/027, который помимо боль-



шей в 15–20 раз продукции токсинов А и В выделяет токсин, ранее не характерный для данного микроорганизма. Он выявляется у детей и женщин, не имеющих обычных факторов риска развития ААД, способен быстро распространяться и совершенно нечувствителен к фторхинолонам. Именно широкое применение последних относят к факторам, способствовавшим появлению данного варианта *C. difficile*.

К профилактическим мероприятиям в отношении ААД относятся следующие:

- Избегать: 1) антибактериальной терапии без строгих показаний; 2) комбинаций антибиотиков, имеющих больший риск развития ААД и мембраннызного колита; 3) назначения антибиотиков широкого спектра действия.
- Осторожное назначение антибиотиков с профилактической целью, в том числе после хирургических вмешательств.

- Госпитализация в пожилом возрасте по строгим показаниям.

- Назначение кислотосупрессивной терапии по показаниям.
- Соблюдение правил гигиены, в том числе мытье рук. Контаминация рук после контакта с больным *C. difficile* отмечается примерно в 70% случаев. Наиболее эффективна обработка рук хлоргексидином. Споры *C. difficile* живут в сухом виде месяцами и устойчивы к обычным методам дезинфекции.

- Применение пробиотиков в группах риска.

Таким образом, основными методами борьбы с нежелательными проявлениями действия антибиотиков являются изучение фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков, образовательные программы, рациональное назначение антибактериальных препаратов с учетом состояния макроорганизма и профилактическое назначение пробиотических препаратов.

— * —