

РАЦИОНАЛНА ПРОБИОТИЧНА УПОТРЕБА: ОСОБЕНОСТИ ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕ И ПОДХОДИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ТЕХНИЯ ЕФЕКТ ПРЕЗ ПРИЗМАТА НА ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ГРИЖА

Мария Петрова, Иво Куманов

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна*

RATIONAL PROBIOTIC USE: SPECIFICITY OF APPLICATION AND APPROACHES TO OPTIMIZE THEIR EFFECT THROUGH THE PRISM OF PHARMACEUTICAL CARE

Maria Petrova, Ivo Kumanov

*Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Въведение: Пробиотиците са живи микроорганизми, които, прилагани в адекватни количества, носят здравни ползи за организма. В практиката пробиотиците са показани при различни състояния от леки диарии до състояния като псевдомембранозен колит, синдром на раздразненото дебело черво, повишаване на имунния отговор. Приложението им става абсолютно задължително, когато се касае за антибиотично лечение, чиято честта нежелана реакция е дисбиозата. С нарастване на антибиотичната употреба се увеличава и употребата на пробиотици. Пазарът на пробиотици се оценява на 68,56 милиарда щатски долара през 2022 г., като се очаква до 2030 г. да достигне около 133,92 милиарда щатски долара.

Цел: Текущото проучване обобщава наличната актуалната информация по отношение подходящите за всяко състояние пробиотични щамове, отбелязва някои от рисковете при пробиотичното лечение и дава препоръки за прилагане на адекватна фармацевтична грижа.

Материали и методи: Направен беше литературен преглед на наличната информация в Google Scholar и PubMed, гайдлайна на Световната организация по гастроентерология (WGO), статистически данни, обобщени от Световната здравна организация, Европейския център за

ABSTRACT

Introduction: Probiotics are live microorganisms that, administered in adequate amounts, bring health benefits to the body. In practice, probiotics are indicated for various conditions, from mild diarrhea to conditions such as pseudomembranous colitis, irritable bowel syndrome, and an increase in the immune response. Their application becomes absolutely mandatory when it comes to antibiotic treatment, whose frequent adverse reaction is dysbiosis. As antibiotic use increases, so does the use of probiotics. The probiotics market was valued at USD 68.56 billion in 2022 and is expected to reach around USD 133.92 billion by 2030.

Aim: The aim of the current study is to summarize the current information available regarding the appropriate probiotic strains for each condition, to note some of the risks of probiotic treatment, and to make recommendations for the implementation of adequate pharmaceutical care.

Materials and Methods: A literature review was performed of available information in the World Gastroenterology Organization (WGO) guideline, Google Scholar, and PubMed, with statistics summarized by the World Health Organization, European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

Results and Discussion: According to WGO recommendations, suitable strains in antibiotic-associated diarrhea are *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* ($\geq 10^{10}$ cfu, once daily), *Lactobacillus rhamnosus* (10^{10} cfu, twice daily), *Saccharomyces boulardii* (250

профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC).

Резултати и дискусия: Според препоръките на WGO подходящи щамове при антибиотик-асоциирана диария са *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* ($\geq 10 \times 10^8$ cfu, веднъж дневно), *Lactobacillus rhamnosus* (10×10^8 cfu, два пъти дневно), *Saccharomyces boulardii* (250 mg, два пъти дневно), а при инфекция с *C. difficile* - *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* ($\geq 10 \times 10^8$ cfu, веднъж дневно), *Saccharomyces boulardii* (250 mg, два пъти дневно). Важни аспекти са разграничаването на приема на пробиотик от този на антибиотик. За да се избегне антагонизирането на двата препарата и задълбочаване на антибиотичната резистентност, те трябва да се приемат с 2 часа отстояние. Желателно е лечението с пробиотици да продължи поне 2–3 седмици след преустановяването на приема на антибиотик. Известни са нежелани лекарствени реакции от пробиотиците в 4 основни направления: системни инфекции, вредни за метаболизма процеси, прекомерна имунна стимулация при податливи индивиди и генен трансфер. Въпреки това се смята, че пробиотичните микроорганизми не са сред патогенните и теоретичният риск от инфекции е много нисък (предимно при имунокомпрометирани пациенти). Изследвания върху свойствата, характерни за щамата, изучаване на фармакокинетиката, изследвания, търсещи взаимодействия между щамата и гостоприемника биха се оказали полезни за по-рационалното им приложение според научните източници.

Заключение: Пробиотиците подпомагат нормалното функциониране на гастроинтестиналния тракт и предотвратяват евентуални усложнения при антибиотично лечение. Всеки продукт съдържа един или няколко щамата бактерии, като различните са подходящи да се прилагат при различни състояния и антибиотични терапии. От последните се определят още режимът, дозата и продължителността на прием на пробиотика. Фармацевтите имат основна роля при употребата на пробиотици на база пациентското мнение. Здравните специалисти трябва да се информират за тях от надеждни източници и са длъжни да предупреждават пациентите за особеностите и рисковете от употребата на пробиотици.

Ключови думи: пробиотици, безопасност, фармацевтична, грижа

mg, twice daily), and in *C. difficile* infection – *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* ($\geq 10 \times 10^8$ cfu, once daily), *Saccharomyces boulardii* (250 mg, twice daily). An important aspect is that the antibiotic and probiotic should be taken separately, in order to avoid antagonizing the two products and the deterioration of antibiotic resistance. They should be taken 2 hours apart. It is advisable to continue using probiotics for at least 2–3 weeks after stopping the antibiotic. The side effects of probiotics are known in 4 main directions: systemic infections, metabolically harmful processes, excessive immune stimulation in susceptible individuals, and gene transfer. However, probiotic microorganisms are believed to be non-pathogenic, and the theoretical risk of infections is very low (mainly in immunocompromised patients). Studies on strain-specific properties, the study of pharmacokinetics, and studies looking for interactions between the strain and the host would prove useful for their more rational application according to scientific sources.

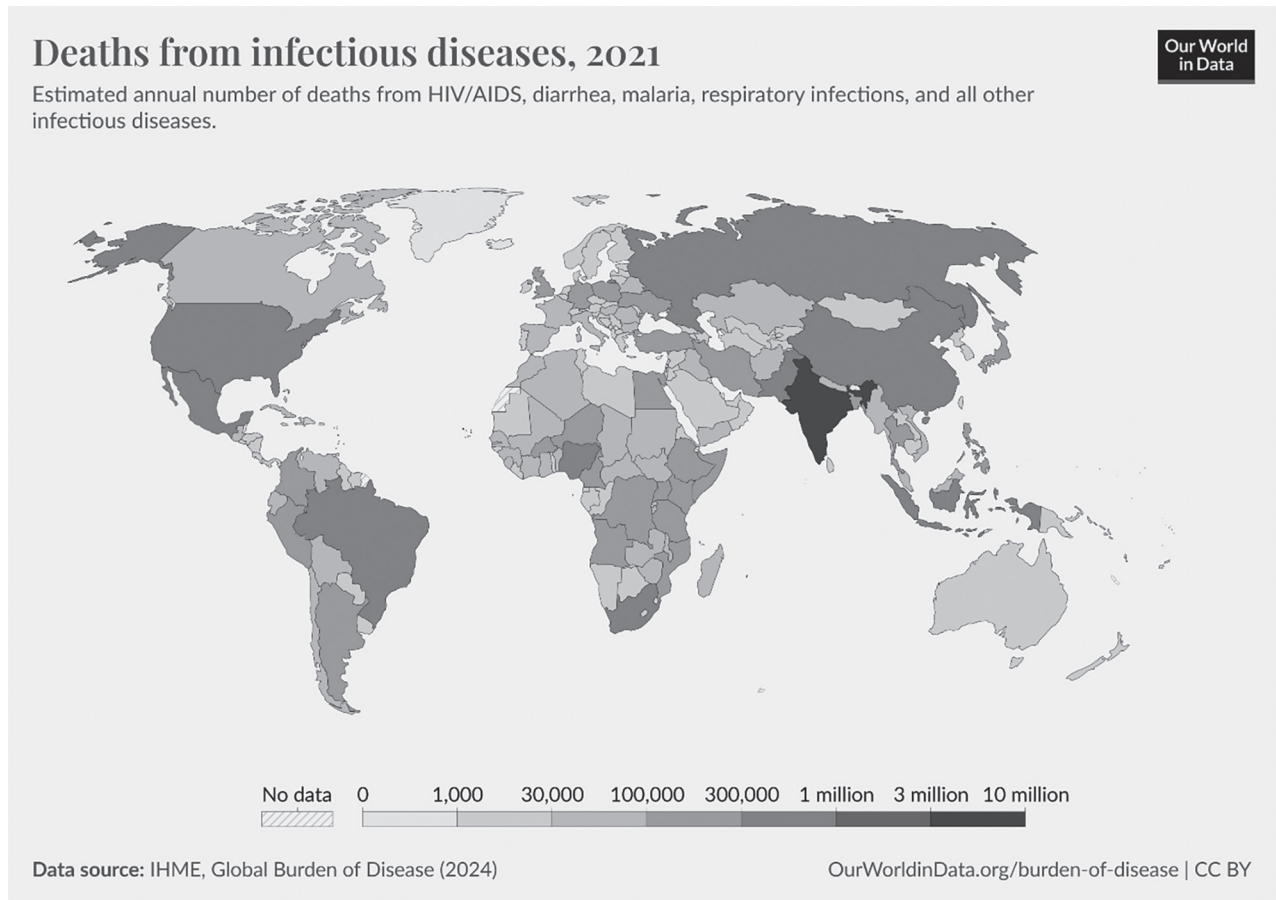
Conclusion: Probiotics support the normal functioning of the gastrointestinal tract and prevent possible complications during antibiotic treatment. Each product contains one or more strains of bacteria, with different strains suitable for use in different conditions and antibiotic therapies. The regimen, dose, and duration of probiotic intake are determined by strain-specific properties. Pharmacists have a major role in the use of probiotics, based on patient opinion. Health professionals must obtain information about them from reliable sources and are required to warn patients about the peculiarities and risks of using probiotics.

Keywords: probiotics, safety, pharmaceutical, care

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциозните заболявания се оказват една от най-честите причини за смърт глобално дори в последните години (фиг. 1) (1).

употребата на антибиотици в света се е увеличила с 46% от 2000 до 2018 г. (6). След пандемията от КОВИД-19 този процент неминуемо е скочил драстично. През 2021 г. *Chih-Cheng Lai* и сътруд-



Фиг. 1. Смъртност от инфекции по данни на СЗО, 2021 година

В класацията на Световната здравна организация (СЗО) относно 10-те най-чести причини за смърт в световен мащаб от 2021 г. на 5-о място застават инфекциите на долните дихателни пътища (ИДДП), а на 10-о място - туберкулозата (фиг. 2) (2). Относно причините за инвалидност, коригирана с годините живот, на 4-то място застават ИДДП, а на 9-о място диарийните заболявания (2).

Високата заболяемост от инфекции създава предпоставки за увеличаване на антибиотичната употреба. По данни на университета в Оксфорд

Top 10 global causes of death in 2021

1. Ischaemic heart disease
2. COVID-19
3. Stroke
4. Chronic obstructive pulmonary disease
5. Lower respiratory infections
6. Trachea, bronchus, lung cancers
7. Alzheimer disease and other dementias
8. Diabetes mellitus
9. Kidney diseases
10. Tuberculosis

Top 10 global causes of disability-adjusted life years (DALYs) in 2021

1. COVID-19
2. Ischaemic heart disease
3. Stroke
4. Lower respiratory infections
5. Preterm birth complications
6. Back and neck pain
7. Diabetes mellitus
8. Chronic obstructive pulmonary disease
9. Diarrhoeal diseases
10. Road injury

Фиг. 2. 10-те най-чести причини за смърт в световен мащаб от 2021 година

низи в научен литературен преглед констатират увеличението на употребата на антибиотици по-

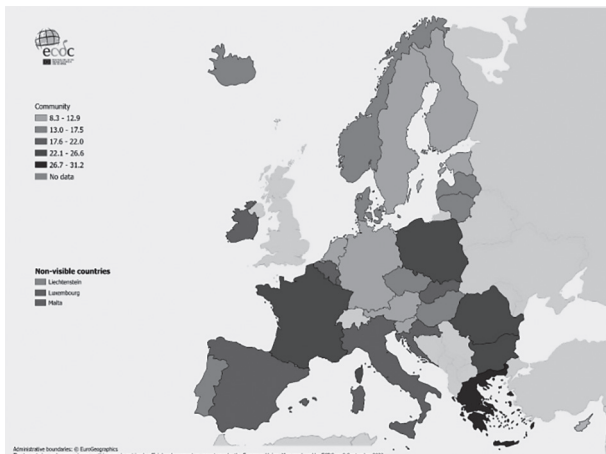
Antibiotic	Antibiotic consumption (DDDs/1000 patient-days) by indicated time period		% change
	January–June 2019	January–June 2020	
β-Lactam/β-lactamase inhibitor combinations ^a	372.3	387.6	4.1
Extended-spectrum cephalosporins ^b	763.5	763.7	0.0
Quinolones ^c	182.3	201.8	10.7
Carbapenems ^d	330.4	376	13.8
Aminoglycosides ^e	237	221.3	-6.6
Colistin	63.3	78.4	23.9
Tigecycline	56.3	89.7	59.3
Fosfomycin	23.7	41.4	74.7
Glycopeptides ^f	340.1	384	12.9
Linezolid	12.1	15.4	27.3
Daptomycin	77.3	95.1	23.0

DDD, defined daily doses.

Фиг. 3. Употреба на широкоспектрни антибиотици в Националната тайванска университетска болница през периодите януари-юни 2019 г. и януари-юни 2020 г.

средством различни бази данни. Едно от техните цитирания показва положението в Тайван на база дефинираните дневни дози, които са предписвани на пациентите (фиг. 3) (11).

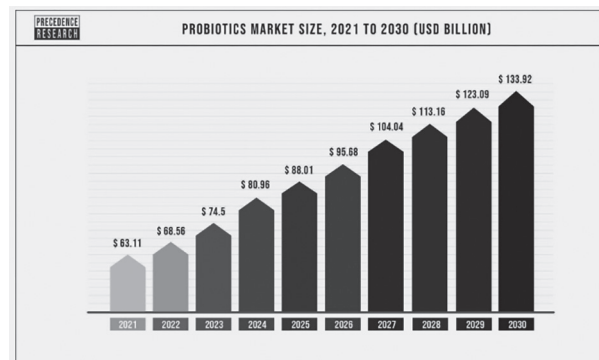
Употреба на антибактериални средства за системна употреба в Европейски съюз по данни на Европейски център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC) - годишен епидемиологичен доклад за 2022 г. на база дефинирана дневна доза (ДДД) на 1000 жители на ден (фиг. 4) (15).



Фиг. 4. Употреба на антибактериални средства за системна употреба в Европейски съюз

Всеизвестен факт е, че посредством фармакодинамичните си характеристики антибиотиците могат да доведат до една често срещана нежелана лекарствена реакция - дисбиоза (1). Дисбиозите могат да бъдат с различна степен на тежест - от леки диарии до състояния като псевдомембранозен колит. Тези състояния се профилактират най-често чрез предписването на продукти, съдържащи бактерии, които са съставна част от нормалната чревна флора като допълнение към антибиотичната терапия. Тези продукти се наричат пробиотици. С увеличаването на приема на антибиотици се увеличава и предписването на пробиотици. Пазарът на пробиотици се оценява на 68,56 милиарда щатски долара през 2022 г., като се очаква до 2030 г. да достигне около 133,92 милиарда щатски долара (фиг. 5) (10).

Други състояния, при които е показана употребата на пробиотици според Световната организация по гастроентерология - профилактика на колоректален карцином, ерадикация на *H. pylori*, профилактика и лечение на чернодробна енцефалопатия, подобряване на имуноотговор, улцерозен колит, синдром на раздразненото дебело черво, колики при кърмачета (*L. Reuteri*, *B. animalis ssp. lactis*), лактозна непоно-



Фиг. 5. Световен пазар на пробиотици

симост (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*), некротизиращ енттероколит при новородени.

ЦЕЛ

Текущото проучване обобщава наличната актуалната информация по отношение подходящите за всяко състояние пробиотични щамове, отбелязва някои от рисковете при пробиотичното лечение и дава препоръки за прилагане на адекватна фармацевтична грижа.

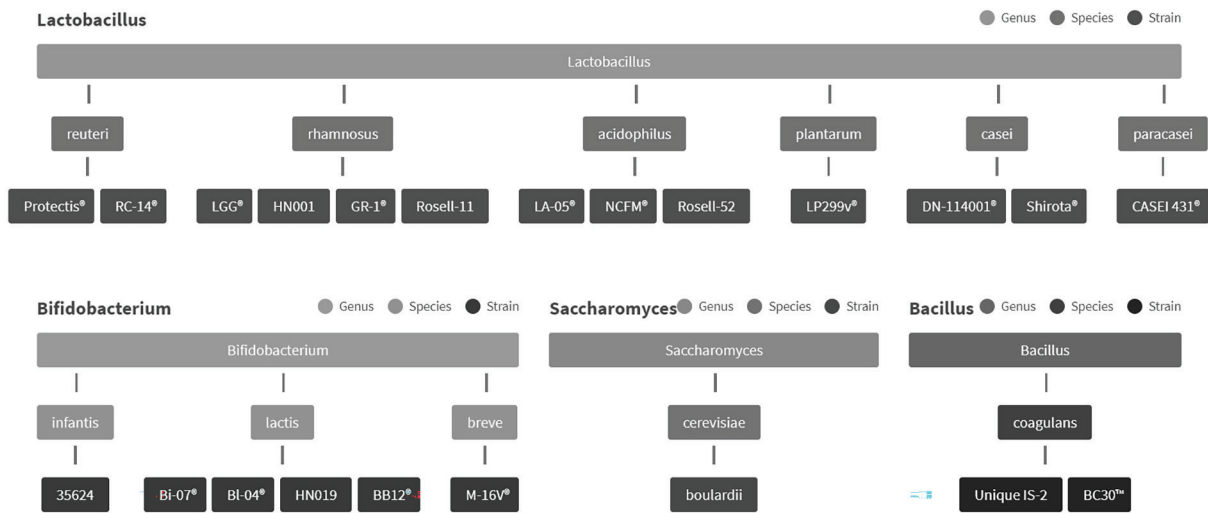
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Направен беше литературен преглед на наличната информация в Google Scholar и PubMed, гайдлайна на Световната организация по гастроентерология (WGO), статистически данни, обобщени от Световната здравна организация, Европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Съгласно дефиницията на Световната организация по гастроентерология пробиотиците са „живи микроорганизми, които, прилагани в адекватни количества, носят здравни ползи за организма“ (4). Микроорганизми с пробиотична активност са тези от род *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus* и др. (фиг. 6). Всички те повлияват чревната микробиота по различни механизми - въздействие върху мукозната имунна система, отделяне на метаболити, чрез свързване с клетките на чревния епител или взаимодействие с патогенни микроорганизми (4).

По този начин подпомагат нормалното функциониране на гастроинтестиналния тракт и предотвратяват евентуални усложнения при антибиотично лечение. Обикновено пробиотиците се предлагат в аптечната мрежа като хранител-

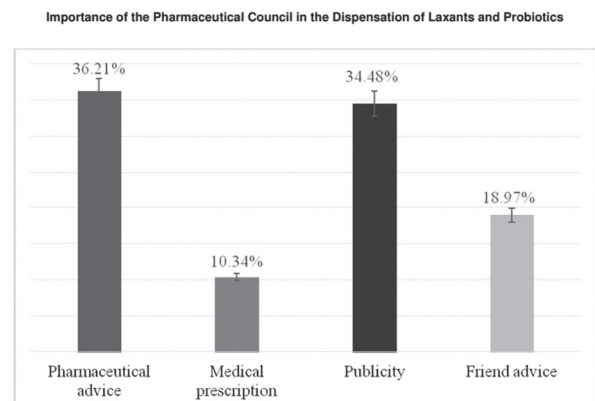


Фиг. 6. Диаграма с видовете пробиотични бактерии

ни добавки - продукти, за които не е необходимо представяне на рецепта от лекар. Най-често са под формата на таблетки, твърди капсули, сашета за перорален прием. Въпреки по-олекотения режим на отпускане приложението им има своите специфики за постигане на оптимален ефект. Всеки продукт съдържа един или няколко щамове бактерии, като различните са подходящи да се прилагат при различни състояния и антибиотични терапии. От последните се определят още режимът, дозата и продължителността на прием на пробиотика.

За да се осигури максималният ефект от пробиотичната профилактика, е необходимо медицинските специалисти да познават спецификите на тази група продукти. Фармацевтът в аптеката е важна част от качествено осъществяване на този процес посредством фармацевтичната грижа - информиране на пациента относно начина на приложение, важноста от придържането към терапията и неговото проследяване през периода на лечение. *P. González* и сътрудници (2018), проучвайки важноста на фармацевтични съвети при отпускане на пробиотици и лаксативи, установяват следното - по-голямата част от пациентите участници докладват, че се вслушват в съветите на фармацевта, а не на лекаря. В изследването вземат участие 500 пациенти от 5 аптеки в Мадрид - предимно жени от испански произход, над 61 години, работещи, със средно или висше образование. Учените заключават, че мнението на фармацевта придобива все по-голяма тежест (фиг. 7) (7).

Световната организация по гастроентерология през 2023 г. издава ръководство за правилна



Фиг. 7. Значението на фармацевтичните съвети при отпускане на пробиотици и лаксативи

употреба на пробиотици при различните заболявания. Акцентирайки върху вредите от антибиотичното лечение, ще разгледаме тези препоръки, които се отнасят до лечение и профилактика на антибиотик-асоцирана диария и псевдомембранозен колит.

Освен дозовия режим е важно да се съобрази приемът на пробиотика да не пречи на антибиотичното лечение. В изследване на *J. Selvin* и сътрудници (2020) става ясно, че мултирезистентните бактерии продължават да представляват заплаха и се очаква пробиотичните микроорганизми да участват в трансфера на резистентни към лекарства гени към патогенната или коменсалната микрофлора на червата. Проучването е проведено с различни видове пробиотични бактерии и проверка на тяхна резистентност към определени антибиотици (8). С оглед на това е необходимо антибиотикът да се приема с няколко часа отстояние от пробиотика (1-2 часа преди приема или след приема на антибиотик). Това е необхо-

Препоръки при антибиотик-асоцирана диария (ААД) (4):

Специфично състояние	Препоръчвани микроорганизми	Доза и режим
Предотвратяване на ААД при хоспитализирани пациенти	Кисело мляко с <i>L. casei</i> DN114, <i>L. Bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥10e10 cfu два пъти дневно
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10e8 cfu два пъти дневно
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04	1.7×10e10 cfu веднъж дневно
Предотвратяване на ААД в различни клинични условия (хоспитализирани или амбулаторни пациенти)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285, <i>L. casei</i>	≥10e10 cfu веднъж дневно
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10e10 cfu два пъти дневно
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250 мг два пъти дневно
Понижаване на подобни на диария движения на червата при здрави пациенти, приемащи амоксицилин	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	5 г от смес, съдържаща 10e9 cfu/g, два пъти дневно

Препоръки за предотвратяване на диария, предизвикана от *Clostridium difficile* (4):

Препоръчвани микроорганизми	Доза и режим
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 and <i>L. casei</i> LBC80R	≥10e10 cfu веднъж дневно
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250 мг два пъти дневно
Кисело мляко с <i>L. casei</i> DN114 and <i>L. bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>	10e7–10e8 cfu два пъти дневно

димо, за да се намали възможността двата препа- рата да се антагонизират. Добре е също така при- емът на пробиотик да продължи до 2–3 седми- ци след преустановяване приема на антибиотик. При избор на правилен продукт е за предпочита- не да се приемат пробиотици под формата на сто- машно устойчиви капсули или таблетки, за да се гарантира, че максимално количество живи ми- кроорганизми ще достигнат до чревния лумен.

Пробиотиците като цяло са безопасни. Част от рационалната употреба на пробиотици обаче включва и познаването на някои нежелани ефек- ти, които те могат да имат. Добре е да се знае, че при прием на *Saccharomyces boulardii* пациенти- те със силно отслабен имунитет могат да раз- вият фунгемия (1). Затова се съветват да прием- ат този щам само под медицинско наблюдение (11). В проучване *F. Marteau* (2001) класифици- ра страничните ефекти от пробиотиците в 4 ос- новни направления: **системни инфекции, вред- ни за метаболизма процеси, прекомерна имун-**

на стимулация при податливи индивиди **и ге- нен трансфер**. Той коментира, че пробиотич- ните микроорганизми не са сред патогенни- те и теоретичният риск от инфекции е много нисък. Съобщавани са редки случаи на локал- ни или системни инфекции, включително сеп- сис и ендокардит, дължащи се на *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В повечето случаи на инфекция се оказва, че микроорганизмът идва от собстве- ната микрофлора на пациента, но понякога при- чината би могла да бъде екзогенна - поради кон- таминирана храна с *Lactobacillus rhamnosus* или пробиотик със *Saccharomyces boulardii*. Интерес- ното тук се оказва, че пациентите, за които е до- кладвана последната инфекция, са били в болни- ца и с венозен катетър. Предполага се, че ръце- те на медицинските сестри не са били почисте- ни след отварянето на пробиотик. За инфекция с *Lactobacillus rhamnosus* (предизвикала чернодро- бен абсцес) е докладвана 74-годишна жена с диа- бет, която съобщава, че е приемала големи коли-

чества млечни продукти, съдържащи тази бактерия, 4 месеца преди симптомите. Друг случай, коментиран от *F. Marteau*, касае 67-годишен мъж с лека регургитация на митралната клапа. При отстраняване на кариозни зъби му е предписан профилактично 3 g амоксицилин 1 час преди процедурата. Този човек, свикнал да консумира пробиотични капсули, съдържащи комбинация от *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + *S. faecalis* няколко дни след екстракцията на зъба е диагностициран с ендокардит и *L. rhamnosus* е изолиран от няколко хемокултури (13). От всичко описано дотук става ясно, че опортюнистични инфекции с пробиотични бактерии са възможни в много редки случаи и при имунокомпрометирани пациенти. По отношение на метаболитните нарушения се докладва за възможност от прекомерно деконюгиране на първичните жлъчни киселини, което би се оказало проблем отново в много редки случаи. Имунологичните странични ефекти се изразяват в реакции на свръхчувствителност, които варират според различните щамове. Известно е, че това е благодарение медиацията на цитокини, предизвикана от някои пробиотици. При хора почти не се наблюдават такъв тип реакции освен в редки случаи при пациенти с автоимунни заболявания (13). Вече бе споменато, че е възможно „прехвърляне“ на резистентни гени от пробиотици към антибиотици. Рискът от това зависи от вида на генетичния материал, който трябва да се прехвърли (плазмиди, транспозони и т.н.), от естеството на донорните и акцепторните щамове, от техните концентрации и контакти и др. В доклада на *F. Marteau* се коментира изследване с лабораторни мишки, което показва, че плазмидът rAM131, който кодира резистентност към макролиди, може да бъде прехвърлен от *Lactobacillus reuteri* до *E. faecium* и *E. faecalis* в стомашно-чревния тракт на мишката (13). Авторът предлага стратегия за оценка безопасността на пробиотичните продукти. Тя включва 4 аспекта: *изследвания върху свойствата, характерни за щама* (пример: споменатото свойство на някои пробиотици да деконюгира жлъчни киселини), *изучаване на фармакокинетиката на щама, изследвания, търсещи взаимодействия между щама и гостоприемника*.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентка на 43 години без придружаващи заболявания постъпва в спешното отделение с много силна болка в областта на лумбалните прешлени, висока температура. Към момента на постъпване пациентката е на хормоно-

заместителна терапия с ясмин поради настъпила менопауза на 37 години. Пациентката е редовен пушач. След лабораторни изследвания и консулт с уролог е поставена диагноза бъбречна колика вследствие на камък в бъбрека и последващо възпаление. Назначен е интравенозен антибиотик Imipenem и нестероидни противовъзпалителни. След 5 дни престой в болница за лечение е изписана в добро общо състояние за амбулаторно лечение с Pancef.

На следващия ден се оплаква от отпадналост, а на втория ден от изписването вече има болки в коремната област, още по-силно чувство за отпадналост, много силна диария, блед вид. Два дни след изписването с тези оплаквания постъпва отново в същата болница. Там установяват, че е с ниско кръвно налягане и силно обезводнена. След преглед е установено, че камъкът, за който е постъпила преди, е изчезнал и го изключват като причина за настоящите симптоми. Включват оводнителни разтвори за справяне с дехидратацията, но състоянието на пациентката не се подобрява. Диагноза не е поставена, към онзи момент лечението включва дейности за корекция на наличните симптоми и по-конкретно тежката дехидратация. Малко след изтичането на банката за рехидратация състоянието не се е подобрило и близките на пациентката решават да я преместят в друго лечебно заведение. По време на пътуването пациентката все още е отпаднала със силна диария, слабо контактна. При пристигане в болницата е приета в спешно отделение, където е поставена диагнозата псевдомембранозен колит вследствие на тежка дисбиоза от преминалото антибиотично лечение. Назначава се Vancomycin, пробиотик, банки с физиологичен разтвор и разтвори за корекция на електролитния дисбаланс. Пациентката е изписана на 21-вия ден след постъпването, в стабилно състояние. Предписано е домашно лечение с р.о. Vancomycin и пробиотик, диета с много течности. Прекарва вкъщи още 3 седмици до пълното ѝ възстановяване.

Стана ясно, че описаният казус е класически пример за инфекция с *Clostridium difficile* вследствие на нерационална лекарствена употреба. Вторично възникналите заболявания в резултат на неправилна терапия винаги са повод за премисляне на терапевтичните подходи и са най-компрометиращи нашата работа като медицински специалисти нежелани събития, тъй като пряко засягат компетенциите ни. Вижда се, че тук фармацевтичната грижа липсва на ниво лечебно заведение и на ниво амбулаторно

лечение. В случая са налице поредица от терапевтични грешки, които се оказват с тежки последиствия. Намесата на адекватна фармацевтична грижа още в началото неминуемо щеше да доведе до по-благоприятен край ситуацията. Трябва да се започне оттам, че при назначаването на антибиотик като Imipenem е било крайно необходимо да се включи и пробиотик в лечението. Понеже става ясно, че в крайна сметка този антибиотик е помогнал за изчистването на камъка в бъбреците, една профилактика с подходящ пробиотик би била напълно достатъчна. В България има регистрирани няколко продукта с Imipenem, като всички те съдържат и еквивалентно количество Cilastatin - вещество, което инактивира бъбречния ензим дехидропептидаза I, който метаболизира и инактивира Imipenem (14). Преглеждайки кратката характеристика на продукта в секция „специални предупреждения“, става ясно, че вторична инфекция с *C. difficile* не е рядкост и трябва да се има предвид възможността от евентуални усложнения (фиг. 8) (14).

Clostridium difficile

При приложение на имипенем/циластатин, както и при приложение на всички антибиотици, е докладвано развитие на антибиотичен и псевдомембранозен колит, чиято тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развият диария по време на или след приложение на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се има предвид спирането на лечението с имипенем/циластатин и започването на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.



Менингит

Имипенем/циластатин не се препоръчва за лечение на менингит.

Централна нервна система

Има съобщения за нежелани реакции от страна на ЦНС, като например миколомия, хипер-активност, състояние на обърканост или гърчове, особено когато препоръчителната доза се базира на бъбречната функция и телесното тегло, е надвишена. Тези случаи са най-често при пациенти със заболявания на ЦНС (например мозъчни лезии или деминерализация).



Фиг. 8. Имипенем - специални предупреждения

Препоръките на Световната организация по гастроентерология за превенция на диария, предизвикана от инфекция с *C. difficile*, бяха коментирани по-горе. Те са на базата на издаденото през 2023 г. ръководство за употреба на пробиотици и пребиотици. Важна стъпка във фармацевтичната грижа е проследяване протичането на терапията. Запознаването на близките на пациента с неговото състояние и активното им включване в лечението му би било в огромен плюс за благоприятния изход от ситуацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотиците подпомагат нормалното функциониране на гастроинтестиналния тракт и предотвратяват евентуални усложнения при антибиотично лечение. Всеки продукт съдържа един или няколко щамове бактерии, като различните са подходящи да се прилагат при различни състояния и антибиотични терапии. От последните се определят още режимът, дозата и продължител-

ността на прием на пробиотика. Фармацевтите имат основна роля при употребата на пробиотици на база пациентското мнение. Здравните специалисти трябва да се информират за тях от надеждни източници и са длъжни да предупреждават пациентите за особеностите и рисковете от употребата на пробиотици.

ЛИТЕРАТУРА

1. Our World in Data. Infectious and parasitic diseases death rate [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/infectious-and-parasitic-diseases-death-rate-who-mdb?tab=map>
2. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. World Health Organization (WHO). Mortality and global health estimates: Leading causes of death [Internet]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>
4. World Gastroenterology Organisation (WGO). Probiotics and prebiotics [Internet]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
5. ScienceDirect. [Internet] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128169650000287>
6. University of Oxford. Global antibiotic consumption rates increased by 46 percent since 2000 [Internet]. Available from: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-11-16-global-antibiotic-consumption-rates-increased-46-percent-2000>
7. Lopez Veiga P, Benedi González J, Iglesias Peinado I. Importance of the pharmaceutical council in the dispensation of laxants and probiotics. *J Pharm Pharmacol*. 2018;6:742-51. doi: 10.17265/2328-2150/2018.08.004
8. Selvin J, Maity D, Sajayan A, Kiran GS. Revealing antibiotic resistance in therapeutic and dietary probiotic supplements. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep;22:202-5. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.007
9. Optibac Probiotics. Probiotics database [Internet]. Available from: <https://www.optibacprobiotics.com/professionals/probiotics-database>
10. Precedence Research. Probiotics market [Internet]. Available from: <https://www.precedenceresearch.com/probiotics-market>
11. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(4):106324. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324

12. Optibac Probiotics. *Saccharomyces boulardii* [Internet]. Available from: <https://www.optibacprobiotics.com/professionals/probiotics-database/saccharomyces/saccharomyces-cerevisiae/saccharomyces-cerevisiae-boulardii>
13. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr.* 2001;45:22-4. doi: 10.3402/fnr.v45i0.1785
14. Bulgarian Drug Agency. [Internet] Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2018-02-28-109811.pdf>
15. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. Available from: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-centre-disease-prevention-and-control-ecdc_bg

Адрес за кореспонденция:

*Иво Куманов
Катедра „Организация и икономика на
фармацията“
ул. „М. Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: ivo.kumanov@tu-varna.bg*