

МУТАФЛОР



Дітям з 1 дня життя



гастрорезистентні капсули

Escherichia coli штамп NISSLE 1917, $2,5-25 \times 10^9$
живих бактеріальних клітин (колонієутворювальних одиниць, КУО)



суспензія

Escherichia coli штамп NISSLE 1917
 10^8 живі мікроорганізми (КУО)

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ КАПСУЛ

Лікування хронічних запорів та НВК у стадії ремісії

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ СУСПЕНЗІЇ

- Профілактика патологічних колонізацій у кишечнику в новонароджених (у т.ч. недоношених)
- Підвищення імунітету новонароджених (у т.ч. недоношених)
- Діарея у дітей грудного та дошкільного віку, в тому числі при годуванні через зонд

Хронічний запор.

Порівняння мікробіологічної терапії і лікування лактулозою E. Bruckschen, H. Horosiewicz

Вивчається тема: Ефективність мікробіологічної терапії і стандартного лікування лактулозою при хронічному запорі.

Метод: Моноцентрове, рандомізоване, відкрите, порівняльне клінічне дослідження тривалістю 14 тижнів.

Пацієнти: 108 амбулаторних пацієнтів, які страждають хронічним запором

Терапія: Основна група – Мутафлор (E. Coli штаму Nissle 1917 25 x 10⁹) по 1 капсулі 3 рази на день, група порівняння - сироп лактулози 15 мл 2 рази на день протягом 14 тижнів. Кінцеві точки дослідження: частота стільця, його консистенція, напруження при акті дефекації, переносимість терапії і загальне самопочуття.

Результати: В результаті терапії в основній групі відзначалася більш висока частота актів дефекації (6,3 актів дефекації в тиждень), ніж при прийомі лактулози (5,5 актів дефекації в тиждень, $p = <0,026$); в основній групі показники консистенції стільця і напруження при акті дефекації були кращі, ніж в групі порівняння; в процесі терапії в обох групах відзначалося гарне загальне самопочуття протягом 14 тижнів; небажані побічні ефекти при лікуванні лактулозою спостерігалися в 3 рази частіше, ніж при мікробіологічній терапії.

Висновки:

Мета дослідження: довести рівнозначну ефективність терапії в групах порівняння була досягнута. Була доведена терапевтична рівнозначність обох застосовуваних форм терапії.

Терапевтичне дослідження. Уже в кінці 20-х років Нісле повідомляв про зміни аеробної флори в стільці у пацієнтів з хронічними запорами. Він описував зменшення кількості непатогенного штаму E. coli і одночасне збільшення кількості патогенних ентеробактерій в кишечнику. У цій роботі Нісле приводив також кілька окремих випадків хронічного запору, в терапії яких ефективно застосовував препарат, що містить E.coli штаму Nissle 1917. Значення кишкової мікрофлори для стимуляції моторики кишечника широко відомо (1, 8, 9). Прокінетична дія забезпечується за рахунок коротколанцюгових жирних кислот, що синтезуються даними бактеріями (6,13). Порушення мікрофлори кишечника в результаті змінених обмінних процесів, як описував Нісле (11,12), а пізніше і інші автори (3, 5, 8), може бути причиною виникнення і розвитку хронічних запорів (14). Тому в якості альтернативної терапії була запропонована, і в окремих випадках успішно застосовувалася, регенерація кишкової флори шляхом введення фізіологічних бактерій (2, 11, 16).

В даному дослідженні застосовувався мікробіологічний препарат Мутафлор, що містить здатні до розмноження бактерії E. coli штаму Nissle 1917. Його ефективність і переносимість оцінювалися у порівнянні зі стандартною терапією лактулозою. Лактулоза (4-0-β-D-галактопіранозил - D-фруктоза) – дисахарид, який не резорбується в шлунково-кишковому тракті. Лактулоза підвищує осмотичний тиск в кишечнику і викликає перехід води в просвіт кишки, розрідження та збільшення обсягу стільця і, тим самим, послаблюючий ефект (4). Продукти бактеріального метаболізму лактулози зрушують рН середовища в товстій кишці в кисло сторону (7).

Пацієнти і методика. Хід дослідження.

Мета відкритого, рандомізованого, моноцентрового порівняльного дослідження - довести рівнозначну ефективність мікробіологічної терапії і стандартного лікування (лактюлозою) хронічних запорів. Пацієнти були розподілені на блоки 4-4-2, які становили 2 терапевтичні групи. Процес дослідження включав наступні фази:

1. *2-тижнева фаза перебудови.* Дана фаза починалася після первинного обстеження. Пацієнт починав прийом досліджуваного препарату, припиняючи прийом використовуваних раніше проносних засобів. До застосовування проносних препаратів пацієнт міг вдаватися тільки в разі крайньої необхідності. Кожен прийом реєструвався.

2. *12-тижнева фаза лікування.* У даній фазі прийом інших препаратів, крім досліджуваних, виключався. Контрольні обстеження проводилися: на початку цієї фази (t₁), через 4 (t₂), 8 (t₃) і 12 (t₄) тижнів.

1 раз на тиждень проводився контроль щоденника пацієнта із вказівками про кількість актів дефекації, властивості стільця.

Пацієнти. У дослідженні брали участь пацієнти віком старше 18 років, які страждали на запори, як мінімум, протягом року. Кількість спонтанних дефекацій, тобто не індукованих прийомом проносних засобів, не перевищувало 2-х разів на тиждень. Критеріями виключення були: ендокринні захворювання (вийняток – цукровий діабет), СПК, хвороба Паркінсона, психічні захворювання, тяжкі захворювання серця, печінки і нирок. Крім того, до участі в дослідженні не допускалися пацієнти, які приймали опіати, кодеїнові препарати, антацидні засоби, що містять гідроокис алюмінію, і антихолінергічні препарати. Прийом проносних під час фази лікування теж служив причиною для виключення. Всі дані про побічні реакції реєструвалися в анкетах пацієнтів.

Лікарські засоби. Протягом всього дослідження – 14 тижнів - пацієнти порівняльної групи щоденно отримували 2 x 15 мл сиропу лактулози, пацієнти основної групи приймали Мутафлор (E. coli штаму Nissle 1917 -25 x 10⁹ КУО) по 1 капсулі 3 рази на день. E. coli штаму Nissle 1917 - фізіологічний штаму з доведеною апатогенністю, у здатній до розмноження формі.

Метод дослідження. При первинному обстеженні були отримані наступні дані: загальні дані про пацієнта, відомості про тривалість запору, середня частота актів дефекації на тиждень (спонтанних і викликаних проносними препаратами), консистенція стільця, напруження при акті дефекації, дані про попереднє лікування, кількість споживаної кави та чаю, про шкідливі звички, фізичну активність. Крім того, пацієнти суб'єктивно оцінювали загальний стан за шкалою: добрий, задовільний, поганий, дуже поганий. В останній тиждень «фази перебудови» були зареєстровані: вид і кількість прийнятих проносних препаратів, частота актів дефекації, консистенція стільця і напруження при акті дефекації.

Критерії успішності лікування. Основна кінцева точка - кількість актів дефекації на тиждень. До допоміжних кінцевих точок було віднесено: консистенцію стільця (рідкий, кашцеподібний, нормальний, твердий), напруження при акті дефекації (без напруги, з легким або сильним напруженням), ефективність і переносимість терапії (дуже хороша, добра, задовільна, середня, погана). Дані величини оцінювалися лікарем і пацієнтом. Для встановлення статистично достовірних відмінностей

показників досліджуваних груп виконувалися критерії Хі-квадрат, U-критерій Вілкоксона. Статистично достовірними відмінності вважалась при $p < 0,05$.

Результати. У дослідженні брали участь 108 пацієнтів, які були розділені на 2 групи: основну ($n = 56$), яка отримувала Мутафлор, і порівняльну ($n = 56$), яка отримувала лактулозу. Група, що отримувала лактулозу, складалася з 15 чоловіків і 37 жінок (середній вік 57,9 років). Тривалість запору перед початком лікування становила в середньому 20,9 років. За останній тиждень перед початком лікування пацієнти зафіксували в середньому 0,7 спонтанних, що не були викликані послаблювальними засобами, актів дефекації. За даний тиждень пацієнти цієї групи використовували проносні препарати в середньому 5,6 раз, що викликало 5,9 актів дефекації.

Група Мутафлору складалася з 10 чоловіків і 46 жінок (середній вік 55,3 року), тривалість запорів до початку дослідження - 19,9 років. Кількість спонтанних актів дефекації за останній тиждень перед початком лікування становила 0,5 рази. Протягом даного тижня пацієнти групи використовували проносний засіб в середньому 5 разів, що викликало 6 актів дефекації. При первинному обстеженні фіксували вид проносних препаратів, які приймалися протягом тижня перед початком дослідження. У групі лактулози 3 пацієнти не приймали ніяких проносних засобів, 40 пацієнтів приймали препарати антрахінону, і 9 - хімічні речовини. У групі Мутафлору 3 пацієнти не приймали ніяких проносних засобів, 44 пацієнти приймали препарати антрахінону, 8 - хімічні речовини, 1 пацієнт приймав проносні засоби двох видів. У процесі дослідження 11 пацієнтів були виключені з дослідження: група лактулози - 6 пацієнтів, група Мутафлору - 5 пацієнтів. З групи лактулози 1 пацієнт був виключений через несанкціонований прийом проносних засобів, 2 пацієнти не з'явилися для контролю, 2 - перервали дослідження через гостре захворювання, 1 за власним бажанням. З групи Мутафлору 1 пацієнт був виключений через самовільний прийом проносного препарату, 1 пацієнт не з'явився для контролю і 3 припинили лікування за власним бажанням. Таким чином, оцінювалися дані по 46 пацієнтам в групі лактулози, і по 51 пацієнту в групі Мутафлору. Основний оцінюваний показник - частота дефекацій на тиждень в період між першим (t_1) і останнім (t_2) контрольним обстеженням - виріс в двох терапевтичних групах. У групі лактулози кількість актів дефекації зросла з $4,9 \pm 2,83$ до $5,46 \pm 1,97$ раз на тиждень, а в групі Мутафлору - з $5,2 \pm 2,97$ до $6,31 \pm 2,45$ раз на тиждень (табл.).

Таблиця: Основні оцінювані показники в групах порівняння при хронічних запорах.

	Лактулоза		Мутафлор	
	t_1 (n = 52)	t_4 (n = 46)	t_1 (n = 54)	t_4 (n = 51)
Кількість актів дефекацій на тиждень*	$4,9 \pm 2,83$	$5,46 \pm 1,97$	$5,2 \pm 2,97$	$6,31 \pm 2,45$
Нормальна консистенція стільця				
% пацієнтів в терапевтичній групі	43,1	69,6	57,4	84,3
Напруження при акті дефекації				
Відходження стільця без напруги, % пацієнтів в кожній терапевтичній групі	20,0	30,8	16,7	82,0
Переносимість (Оцінка лікаря/пацієнта)				
«дуже добре» (%)	0/0	50,0/47,8	37,0/33,3	92,2/92,2
«добре» (%)	69,2/71,2	50,0/52,2	63,0/66,7	7,8/5,9
Терапевтичний ефект (Оцінка лікаря/пацієнта)				
«дуже добре» (%)	1,9/0	65,0/66,9	22,2/24,8	86,3/84,3
«добре» (%)	65,4/61,5	26,1/21,7	61,1/63,0	7,8/ 9,8
Прояви побічних реакцій				
% пацієнтів в кожній терапевтичній групі	80,8	25,9	47,8	7,8

t_1 – вихідні показники на початку «12 тижневої фази перебудови»

t_4 - показники після 12 тижневої терапії (кінець «12 тижневої фази перебудови»)

Статистичне порівняння цільового показника (кількість актів дефекації на тиждень) двох терапевтичних груп показало переважання ефективності терапії Мутафлором над стандартною терапією лактулозою ($p < 0,026$). Показник консистенції стільця покращився в двох групах. Нормальна консистенція стільця у пацієнтів порівняльної групи, які отримували лактулозу, була зареєстрована в період t_1 в 43,1% випадків і в період t_4 в 69,6% випадках. В основній групі, що отримувала Мутафлор, в період t_1 було зареєстровано 57,4% пацієнтів з нормальною консистенцією стільця, в період t_4 їх частка становила 84,3% (табл.).

Поліпшення показника напруження при акті дефекації було більш виражено у пацієнтів групи, які отримували Мутафлор ($p < 0,001$) (табл.). У порівняльній групі в період t_1 було зареєстровано 20% пацієнтів, які відзначали відсутність напруги при дефекації. У період t_4 частка пацієнтів збільшилася до 30,8%. В основній групі пацієнтів, які отримували Мутафлор, дані показники становили від 16,7% (t_1) до 82% (t_4), відповідно. Ефективність і переносимість терапії в обох терапевтичних групах оцінювалася лікарем і пацієнтом позитивно (табл.).

Побічні ефекти терапії відзначалися в обох групах порівняння, особливо в початковий період лікування. У групі лактулози було зареєстровано 136 повідомлень про побічні реакції, в групі Мутафлору - 39 повідомлень. У період t_1 кількість повідомлень про побічні ефекти складала: основна група - 14, порівняльна - 42; в період t_4 : основна група - 4 випадки, порівняльна група - 22 випадки. В обох групах відзначали такі побічні реакції: здуття, метеоризм, шуми в кишечнику, кишкову гіпермобільність, а також кишкові спазми. Нудота, блювання, печія, приливи жару, болі в шлунку і пронос з'являлися в поодиноких випадках.

Обговорення. Дане відкрите, рандомізоване, моноцентрове порівняльне дослідження доводить ефективність мікробіологічної терапії (Мутафлор) і стандартного лікування лактулозою при хронічних запорах. Поліпшення клінічних показників, що спостерігалось після терапії, таких як: частота актів дефекації на тиждень, консистенція стільця, напруження при акті дефекації, при застосуванні лактулози відповідає сучасним науковим стандартам. Ефективність терапії хронічних запорів при застосуванні Мутафлора виявилася рівнозначною, навіть кращою.

Важких побічних реакцій в обох групах не спостерігалось. Спектр побічних ефектів, що спостерігалися був аналогічним для двох досліджуваних препаратів. Однак, при застосуванні Мутафлору небажані ефекти виявлялися значно рідше. Характерним було зменшення повідомлень про побічні реакції в ході дослідження. Така динаміка відбивалася і в позитивній оцінці переносимості препаратів лікарем і пацієнтом в ході дослідження. В обох терапевтичних групах найбільш частою побічною реакцією було здуття живота, що можна пояснити посиленням утворенням газів в кишечнику. Більш часті повідомлення про здуття живота при застосуванні лактулози в порівнянні з Мутафлором могли бути пов'язані з тим, що з лактулозою вводиться висока концентрація субстрату, універсального для наявної кишкової флори. Високий вміст субстрату в товстій кишці викликає посилене газоутворення (CO_2 , H_2) (15, 17). Ферментативні здатності живих бактерій, що входять до складу Мутафлору, теж призводять до посиленого газоутворення в кишечнику (CO_2), але масштаб цього явища обмежується кількістю наявних в товстій кишці поживних речовин.

Проносна дія лактулози заснована на утворенні гіперосмолярних умов в кишечнику і дії на кишкові бактерії за типом баластних речовин. *E.coli* штаму Nissle 1917 року, що входить до складу Мутафлору, в ході метаболізму синтезує коротколанцюгові жирні кислоти, які необхідні для оптимального енергетичного балансу слизової оболонки товстої кишки. Вони стимулюють моторику кишки і кровопостачання її слизової і підсилюють всмоктування іонів натрію і хлору. Дані деяких досліджень описують зв'язок хронічного запору з порушенням інтестинальної мікроекології. (3,5,12,18). Дане дослідження підтверджує ці результати і показує, що введення живих, здатних до розмноження бактерій *E.coli* штаму Nissle 1917 є альтернативною терапевтичною концепцією при лікуванні хронічних запорів. У літературі неодноразово вказувалося значення певних обмінних процесів нормальної мікрофлори (вироблення коротколанцюгових жирних кислот, метаболізм жовчних кислот, газоутворення) для регуляції кишкової моторики (6, 8, 15). В експерименті на тваринах вдалося показати, що введення фізіологічних бактерій щурам, вирощеним в стерильних умовах, підвищує міоелектричну активність кишечника (9). Дані обмінні процеси характерні для *E.coli* штаму Nissle 1917 року, що входить до препарату Мутафлор (17) і можуть служити поясненням підвищення частоти дефекацій, зазначених нами при мікробіологічній терапії.

Висновок. Дане порівняльне клінічне дослідження доводить рівнозначну ефективність застосування Мутафлору та лактулози в терапії хронічних запорів. Застосування Мутафлору при хронічних запорах в порівнянні з лактулозою має кращу переносимість.

Література.

1. Abrams, G.D., Bishop J.E. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126 (1967) 301-304
2. Andrews P.J., Barnes P., Borody T.S. Chronic constipation reversed by restoration of bowel flora. A case and a hypothesis. Eur. J. Gastroent. Hepatol. 4 (1992) 245-247
3. Bernay A., Houver A., Carraz M., Castel G. Etude de la flore fecale du constipe. Ses modifications par traitement de Rovamycine-Dipheterasone. J. Med. Lyon 48 (1967) 847-854
4. Ewe K. Medikamentöse Therapie der Obstipation. In S.A. Müller-Lissner, L.M.A. Akkermans Chronische Odstipation und Stuhlinkontineny, S.267-286 Springer, Berlin Heidelberg 1989
5. Hoffmann K., Untersuchungen über die Beeinflussung der Stuhlflora durch Krankheiten. Ernährungsforschung 10 (1965) 405-410
6. Hoverstad T. The normal microflora and shortchain fatty acids. In R. Grubb, T. Midtvedt, E. Norin (eds) The regulatory and protective role of the normal microflora, pp.89-108 Stockton Press, New York 1989
7. Leuschner U. Behandlung von Obstipation und Diarroe. In N. Rietbrock, A.H. Staib, D. Loew. Klinische Pharmacologie, S. 143-153 Steinkopff, Darmstadt 1990
8. Midtvedt T. The normal microflora, intestinal motility and influence of antibiotics. An overview In R. Grubb, T. Midtvedt, E. Norin (eds) The regulatory and protective role of the normal microflora, pp.89-108 Stockton Press, New York 1989
9. Midtvedt T., der Einfluss der intestinalen Microflora auf Darmmotilität. Der Internist (Supplement) 33 (1992) 6-7
10. Monographie Lactulose. Bundesanzeiger Nr. 29 (12.2.1988)
11. Nissle A., Die Heilung der chronischen Obstipation mit Mutaflor, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. München, med. Wschr. 76(1929)1745-1748
12. Nissle A., Über die Bedeutung bakteriologischer Stuhluntersuchungen bei nichtinfektiosen Darmkrankheiten. Arch. Hgz. Bakt. 103 (1930) 124-131
13. Roediger W.E.W. The effect of bacterial metabolites on nutrition and function of the colonic mucosa. Symbiosis between men and bacteria. In H. Kasper, H. Goebell (eds) Colon and Nutrition- Proceedings Falk Symposium, Titisee, 1981, pp 11-24 MPT Press Ltd. Falcon House Lancaster/PA 1982
14. Schulze J., Obstipation und Darmflora. Z. Fortbild 86 (1992) 121-126
15. Schulze J., Zunft H.-J., Haenel H. Ballaststoffe aus mikrobiologischer Sicht. Die Nahrung 31 (1987) 437-442
16. Schiitz, E.: Behandlung von Darmerkrankungen mit Mutaflor. Eine multizentrische retrospective Erhebung. Fortschr. Med. 28(1989) 599-602
17. Sonnenborn, U., Greinwald, R.: Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Darmflora. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart-New York 1991.
18. Tobiasch, V.: Neue Aspekte zur chronischen Obstipation. Microecol. Trer. 13 (1983) 55-60.