

# СИНКВАНОН ПРИ ПАЦИЕНТИ С КОВИД-19 НА АНТИБИОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Предмет на обсъждане в статията е ефектът от прилагането на Синкванон при 201 пациенти със SARS-CoV-2-α-вариант, лекувани в Инфекциозна клиника по време на пандемията от март до ноември 2020 г., включването на Синкванон в терапевтичния алгоритъм при COVID-19 и потенциалните му ефекти.



доц. д-р Райнишка  
П. Михайлова-  
Гарнизова, Лилия  
Павлова Иванова

Клиника по  
инфекциозни  
болести, МБАЛ,  
ВМА-София

През последните двадесет години в научната литература се публикуват огромен брой изследвания за човешкия микробиом, като се акцентира на влиянието върху него от приложението на антибиотици. По-специално внимание се обръща на интестиналната микробиота, която е от съществено значение както за храносмилането и метаболизма на веществата, така и за регулация на имунния отговор и предотвратяване на колонизиране на гастроинтестиналния тракт от патогенни бактерии. Съставът и разнообразието на чревната микробиота лесно се повлияват от различни фактори, напр. лекарства, диети, патогени и фактори на околната среда. Натрупаха се голям брой аргументи, че промяната в чревната микробиота е важен фактор в патогенезата на много заболявания. Дисбалансът на чревната микробиота повишава чувствителността към различни патогени и причинява много заболявания, включително диария, синдром на раздразнените черва, алергии, сърдечно-съдови заболявания и затлъстяване. За специалистите по инфекциозни болес-

ти диарийният синдром е често срещана патология. Като цяло пациентите с диария се характеризират с дисбиоза на чревната микробиота, поради което приложението на антибиотици е широко въведено за лечение или предотвратяване на диария.

## Антибиотична терапия и отражението ѝ върху микробиома

Чревният тракт е обитаван от голям и разнообразен брой различни микроорганизми, включително бактерии, гъбички, протозои и вируси<sup>[1]</sup>. Количеството и видът на микроорганизмите се променят по протежение на стомашно-чревния тракт в зависимост от различните функции на съответните отдели. Хомеостазата и симбиотичните взаимодействия между хоста и микроорганизмите допълнително инхибира колонизацията на постъпилите в ГИТ патогени. Например, здравият чревен микробиом може да предпази от нараняване епителните клетки и да подобри изчистването на патогените от чревния лумен след диария, причинена от *Salmonella*.

Антибиотиците са един от факторите, който съществено повлиява

стомашно-чревния микробиом. Съществуват доказателства, че АБ променят таксономичния, геномния и функционалния капацитет на чревната микробиота и последиците от тях са бързи и понякога много устойчиви.

Антибиотичното лечение променя структурата на популацията на местната микробиота, като от една страна намалява бактериалното разнообразие, а от друга – променя състава на чревната флора. По този начин се нарушава на първо място взаимодействието между видовете, освобождават се ниши за нахлуването на патогенни видове и не на последно място намалява устойчивостта на колонизация. Антибиотиците селектират резистентни към антибиотици видове чрез повишаване на резистентни гени в микробиома.

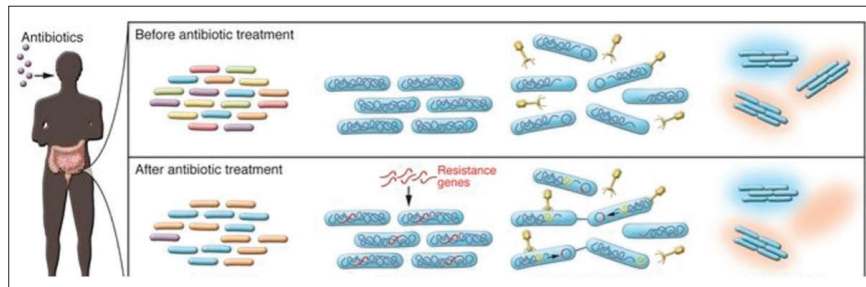
Според *Modi SR et al.* терапията с антибиотици насърчава трансфера на генетична информация между бактериите чрез повишаване на конюгацията, фаговата трансдукция и мобилността на плазмидите, главно чрез активиране на клетъчните реакции на стрес (Фиг. 1).

**Ключови думи:**  
COVID-19, чревна  
микробиота,  
*Clostridium difficile*,  
АБ терапия,  
Синкванон

Изследванията сочат, че дори и кратки курсове с антибиотици променят чревната микробиота. Проучване на 20 здрави доброволци, разделени на четири групи, които провеждат петдневен курс с различни антибиотици, често използвани в ежедневната медицинска практика, включително и в България, показват съществена динамика в чревната флора. Авторите анализират фекалните проби с културелни и други методи преди и след приключване на АБ (15 проби), като последната проба е взета шест месеца след приложението им. Антибиотиците са azithromycin (AZM) 500 mg на ден 1, след което 250 mg, levofloxacin (LVX) 750 mg/дневно, cefprozime (CPD) два пъти дневно по 250 mg и комбинация от azithromycin и cefprozime (CPD + AZM). Резултатите са показали значително средно намаление при аеробни и анаеробни бактериални титри, между 6-14<sup>ти</sup> ден (Фиг. 2).

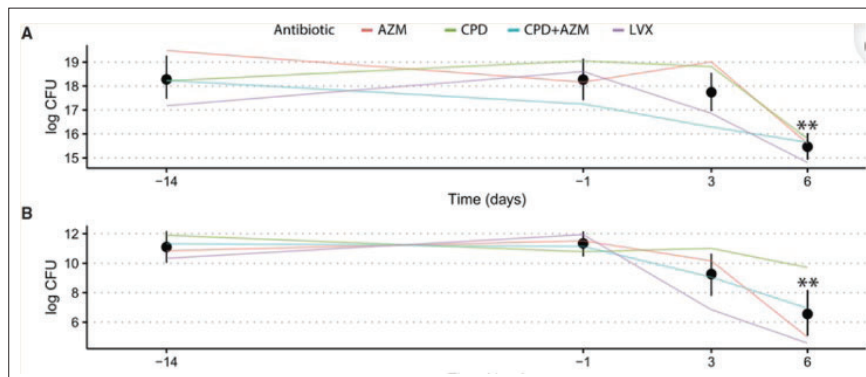
Най-съществени са разликите в групите за лечение със CPD и CPD + AZM и групите LVX и AZM. С помощта на линеен дискриминантен анализ се установява, че на 6<sup>ти</sup> ден в групата на CPD или CPD + AZM, преобладават род *Bacteroidetes* и род *Clostridium*. В групата на доброволците, които приемат LVX или AZM, преобладават родове от типа *Firmicutes*, като *Eubacterium*, *Ruminococcus* и *Anaerostipes*, като тези разлики персистират до шестия месец. Функционалният анализ показва бавно възстановяване на *Bifidobacterium longum* и не на последно място – кратките курсове на антибиотици водят до антибиотична резистентност при здрави доброволци.

#### Приложение на Синкванон при пациенти на антибиотично лечение



Фигура 1:

Влияние на АБ терапия върху чревната микробиота<sup>[2]</sup>



Фигура 2:

Проследяване на промените в полуколичественото култивиране на аеробни и анаеробни бактерии след прием на АБ<sup>[3]</sup>

Синкванон е разработен за пациенти, които са на антибиотично лечение. Това е пробиотик, който има високо микробно число – 100 милиарда CFU в дневна доза, съдържа 14 специално селектирани разнообразни пробиотични щама, принадлежащи към *Lactobacillus Spp.*, *Bifidobacterium Spp.*, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus coagulans*, витамини от група В (В1, В2, В3, В6, В7 и В9) и патентована пребиотична съставка от три вида олигозахариди – фрукто-, ксило- и мананови олигозахариди. Капсулата на Синкванон е стомашно-устойчива и целулозна, поради което се разтваря в тънките черва и така шамовете се оставят живи до мястото им на действие. Дневната доза се състои от 2 капсули, които се приемат еднократно, едновременно със старта на антибиотичната терапия. Приемът на Синкванон не приключва със спирането на антибиотика и е от съществено значение да продължи най-малко две седмици след това с ог-

лед на по-бързо и устойчиво възстановяване на микробиома. Подобно на останалите пробиотици се приема с интервал поне два часа от приема на антибиотика. Профилът на безопасност прави възможно приложението му при бременни и кърмачки.

#### COVID-19 и микробиом

Още с появата си, поради многото неизвестни, COVID-19 предизвика необичайна клинична и научна активност, която се отрази в огромен брой публикации. Значителна част от тях третираат участието на стомашно-чревния тракт в патогенезата на инфекцията посредством експресията на ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE-2) рецептори в тънките и дебелото черво. Освен това се акцентира върху взаимодействието на коронавируса с микробиома на червата като фактор в патогенезата на SARS-CoV-2 инфекцията, включително възможността за въздействие върху чревната

флора като потенциална терапевтична цел. Демонстрирано е на основата на миши модел, че чревната микробиота участва в регулацията на ACE-2 рецепторите на дебелото черво, поради което се предполага, че играе роля в инфекциозността и тежестта на SARS-CoV-2<sup>[2]</sup>.

В ранната фаза на пандемията бяха публикувани няколко статии относно клиничните прояви на COVID-19, свързани със стомашно-чревния тракт. В едно от тях са обобщени резултатите от 38 проучвания с общо 8407 пациенти, от които 15.47% са имали поне един стомашно-чревен симптом: гадене/повръщане в 7.53% и диария при 11.52%. В заключението авторите твърдят, че стомашно-чревните симптоми са често срещани при COVID-19, а наличието на диария като симптом е корелирано с повишена тежест на заболяването и вероятно по-лоша прогноза<sup>[3]</sup>.

Що се отнася до *Clostridium difficile* инфекцията при COVID-19 изследванията са разнопосочни. През януари 2022 г. в PubMed бяха обобщени 22 проучвания, съобщаващи за епидемиологията на инфекциите с *Clostridioides difficile* по време на пандемията от COVID-19. Четири проучвания не откриват промяна в процента на заболяемост от *C. difficile*, пет проучвания установяват намаляване и три проучвания установиха увеличаване<sup>[4]</sup>.

Най-новата публикация от края на януари на основата на изследвани над 1.5 млн. пациенти с COVID-19 установи много по-нисък процент на инфекциите с *C. difficile* (0.65%) в сравнение с пациентите без COVID-19, но със статистически значим по-висок риск от смъртност, сепсис, шок и прием в интензивно отделение<sup>[5]</sup>.

Ранни проучвания от м. октомври 2020 г. на пациенти с COVID-19 и здрави контроли показват съществена редукция в бактериално разнообразие и значително по-високо относително присъствие на опортюнистични патогени, в това число *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Actinomyces* и по-ниско относително присъствие на полезни бактерии. Авторите отбелязват, че по наличието на определени микроорганизми като *Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, *Intestinibacter*, *Actinomyces* и *Erysipelatoclostridium* могат да се разграничат групите на болни с COVID-19 и здравите контроли<sup>[6]</sup>.

Сходни данни относно промените в чревната микробиота при COVID-19 показва и проучване в Хонг Конг. Използвайки Shotgun метагеномно секвениране, се сравняват микробиома на изпражненията на 15 пациенти с COVID-19 с микробиома на пациенти с придобита в обществото бактериална пневмония. Резултатът е намаление на полезните бактерии, свързани с имунитета на гостоприемника като *Faecalibacterium prausnitzii*. Интересното е, че тези изменения персистират и при SARS-CoV-2 отрицателен резултат в назофарингеалния секрет и липса на симптоми<sup>[8]</sup>.

При пациенти с COVID-19 се регистрират повишени опортюнистични гъбични патогени като *Candida albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus*, като учените изрично подчертават, че е трудно да се разграничи дали това е вследствие от COVID-19, или от антибиотичното лечение<sup>[7]</sup>.

Изводът от тези проучвания е, че употребата на пробиотици е един от подходите за лечение на COVID-19 с цел модулиране на чревната микробиота и намаляване на страничните

ефекти от приложението на антибиотици<sup>[8]</sup>. Едновременно с това лечението с пробиотици е относително безопасно и лесно за приложение. Това беше и причината още в началото на епидемията, при липсата на каквито и да е задълбочени изследвания в алгоритъма на лечение на пациенти с COVID-19, да включим пробиотик, в случая Синкванон поради наличието му в болничната аптека.

#### **Ретроспективен анализ на опита на Клиниката по инфекциозни болести при пациенти с COVID-19 и приложение на Синкванон**

По време на пандемията Клиниката по инфекциозни болести работеше при екстремни обстоятелства, като нямаше възможност да се провеждат собствени проучвания, включително и за влиянието на SARS-CoV-2 върху чревната микробиота. Не са правени изследвания за наличието на коронавирус във фекални проби, за да се определи дали диарийният синдром се дължи на SARS-CoV-2 или друг причинител. Приемаме тезата за ранна диария, която се дължи на коронавирусната инфекция и късна диария, причинена най-вероятно от масовата употреба на антибиотици. Това е потвърдено и от данните на ESAC-Net за 2021 г., в чиито доклад България е цитирана като единствената държава със статистически значима нарастваща употреба на антибиотици<sup>[9]</sup>.

Данните, които представяме са ретроспективен анализ на 201 пациенти със SARS-CoV-2-α-вариант, лекувани в Инфекциозна клиника, в период от март до ноември 2020 г. Тези пациенти са избрани от общ брой над 2000 хоспитализирани в клиниката, или около 10% от всички пациенти. Критерият за подбор им

е един-единствен: това са пациенти от първата вълна на пандемията, диагностицирани с  $\alpha$ -варианта на SARS-CoV-2. Важен детайл е, че поради дълбоката несигурност относно патогенезата на вируса, по време на тази първа вълна е назначавана много по-често антибиотична терапия.

Средната възраст на тези пациенти е 52.51 год., най-младият на 20 год. (в болницата не се приемат пациенти под 18 год. възраст), най-възрастният на 90 год., като значително преобладават мъжете (Фиг. 3). Пациентите са постъпили средно на 6.4 ден след началото на симптомите. Голямата част от пациентите (71%) не са приемали антибиотик преди хоспитализацията (Фиг. 4). 85% от тях са били лекувани с антибиотик след хоспитализацията (Фиг. 5). Само 16 пациенти или 8% са имали диарийен синдром: 12 от тях при постъпването в клиниката, а 4 са развили късна диария между седмия и четиринадесетия ден от постъпването. Резултатите от микробиологичните изследвания на фекална проба на тези пациенти са негативни с изключение на един-единствен пациент с инфекция с *Clostridium difficile* – мъж на 75 год. с начало на диарийния синдром на 14<sup>-ия</sup> ден от хоспитализацията.

## Заклучение

Резултатите от ретроспективния анализ не претендират за представителност, те само обобщават нашия практически опит в една критична ситуация.

- Като цяло честотата на диарийния синдром при пациентите в клиниката по време на първата фаза на пандемията е по-ниска от средното: 8.5% в КИБ при 11.5%<sup>[5]</sup>.
- В сравнение с данните от САЩ

за целия период на COVID-19 честотата в нашата клиника е от същия порядък: 0.5% в КИБ при 0.65%<sup>[7]</sup>. Късната диария е на практика изключение в нашия опит.

- Ретроспективният анализ при прием на Синкванон показват липса на усложнения от ГИТ.
- При липсата на контролна група пациенти с COVID-19 без терапия със Синкванон, не могат да се направят статистически значими заключения.

## Дискусия

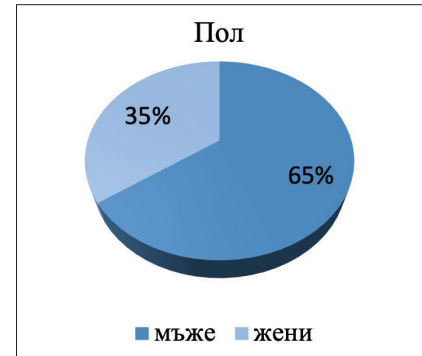
Вземайки предвид статистически значимия по-висок риск от смъртност, сепсис, шок и прием в интензивно отделение, по-дълъг болничен престой и по-високите разходи на публичното здравеопазване, както и вземайки предвид ниския риск от прием на Синкванон, както и наличието му в болничната аптека в ситуация на криза, смятаме за обосновано и правилно взетото решение в началото на пандемията да го включим в терапевтичния алгоритъм на пациенти с COVID-19. ■

## Абревиатура

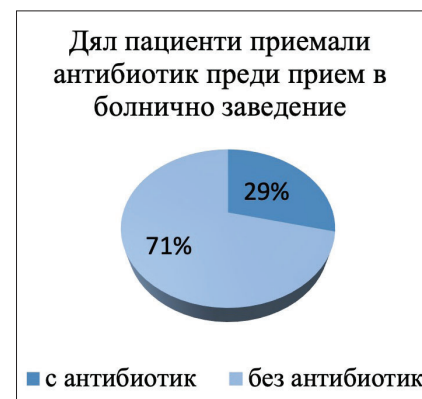
АБ – Антибиотик  
ГИТ – Гастроинтестинален тракт  
CPD – Cefpodoxime  
AZM – Azithromycin  
LVX – Levofloxacin

## Книгопис:

- Ryan, F.J., Ahern, A.M., Fitzgerald, R.S. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun* 11, 1512 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15342-5>
- Yang T, Chakraborty S, Saha P, Meil B, Cheng X, Yeo JY, Mei X, Zhou G, Mandal J, Golonka R, Yeoh BS, Putluri V, Piyarathna DWB, Putluri N, McCarthy CG, Wenceslau CF, Sreekumar A, Gewirtz AT, Vijay-Kumar M, Joe B. Gnotobiotic Rats Reveal That Gut Microbiota Regulates Colonic mRNA of Ace2, the Receptor for SARS-CoV-2 Infectivity. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):e1-e3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15360. Epub 2020 May 19. PMID: 32426999; PMCID: PMC7379164.
- Ghimire S, Sharma S, Patel A, Budhathoki R, Chakinala R, Khan H, Lincoln M, Georgetown M. Diarrhea Is Associated with Increased Severity of Disease in COVID-19: Systemic Review and Metaanalysis. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):28-35. doi: 10.1007/s42399-020-00662-w. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33432303; PMCID: PMC7787639.
- Регистропската бележка на PubMed "Research in context. Evidence before this study" към статията на Vendrik KEW, Baktash A, Goeman JJ, Harmanus



**фигура 3:**  
Разпределение на пациентите по пол



**фигура 4:**  
Разпределение на пациентите според прием на АБ преди хоспитализация



**фигура 5:**  
Разпределение на пациентите според прием на АБ по време на хоспитализация

C, Notermans DW, de Greeff SC, Kuijper EJ. *C. difficile* surveillance study group. Comparison of trends in *Clostridioides difficile* infections in hospitalised patients during the first and second waves of the COVID-19 pandemic: A retrospective sentinel surveillance study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Aug;19:100424. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100424. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35782989; PMCID: PMC9236856.

- Sohal, A., Chaudhry, H., Singla, P., Sharma, R., Kohli, I., Dukovic, D., and Prajapati, D. (2023) The burden of *Clostridioides difficile* on COVID-19 hospitalizations in the USA. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.16128>
- Segal JP, Mak JWY, Mullish BH, Alexander JL, Ng SC, Marchesi JR. The gut microbiome: an under-recognised contributor to the COVID-19 pandemic? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Nov 24;13:1756284820974914. doi: 10.1177/1756284820974914. PMID: 33281941; PMCID: PMC7692338
- Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, Chen N, Li A, Lu W, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1302-1310.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.048. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32598884; PMCID: PMC7318920.
- Wang, B., Zhang, L., Wang, Y. et al. Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther* 7, 143 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00986-0>
- ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2021 – <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe>