

К вопросу о фармако-экономической оценке пробиотиков

В настоящее время наблюдается возрастание интереса к применению пробиотиков в разных областях медицины. Соответственно увеличивается количество выпускаемых пробиотических лекарственных препаратов и пищевых добавок. Многие из них представлены на фармацевтическом рынке Украины. Для того чтобы определить, какой из этих препаратов или пищевых добавок наиболее эффективный с учетом стоимости и фармакологических параметров, необходимо оценить два важнейших критерия эффективности пробиотического препарата: набор бактериальных штаммов (и их соотношение), содержащихся в препарате, и количество пробиотических бактерий в одной терапевтической дозе («total count»). Эти критерии определяют пробиотический потенциал препарата. Международные эксперты считают минимальным значимым количеством живых (лиофилизированных) бактерий в одной терапевтической дозе пробиотика 1 млрд бактерий.

Ключевые слова:

пробиотики, пробиотический потенциал.

В последнее десятилетие в мире существенно возросла роль пробиотических препаратов как эффективных средств терапии. Наряду с традиционными областями их применения (в гастроэнтерологии и иммунологии) эти препараты эффективно используют при лечении психических и неврологических расстройств (психобиотики), заболеваний ротовой полости, в дерматологии и других областях медицины.

Оценку и выбор пробиотических препаратов осуществляют по разным критериям: является ли предлагаемый продукт лекарственным средством или пищевой добавкой (БАД)? Он производится на фармацевтическом предприятии с соблюдением стандартов GMP или на заводе пищевой промышленности? Регламентировано ли производителем хранение продукта с соблюдением температурного режима или (из чисто маркетинговых соображений) производитель не обращает внимание потребителя на то, что живые (лиофилизированные) лакто- и бифидобактерии погибают уже при комнатной температуре в течение нескольких суток, и в дальнейшем употребление такого продукта становится бессмысленным. Форма выпуска и вид упаковки также влияют на эффективность пробиотиков, которые значительно менее стабильны в жидкой форме, нежели сухие пробиотики, заключенные в капсулу. При таблетировании лиофилизированных бактерий часть их погибает из-за экзотермичности процесса прессования, так же как и при выпуске в блистерной упаковке.

Есть два важнейших критерия: пробиотический потенциал продукта, который измеряется количеством бактерий в одной дозе (капсуле, саше, таблетке или ампуле), и набор бактериальных штаммов, включенных в состав пробиотика.

Согласно мнению международных экспертов, минимальным значимым количеством живых бактерий в пробиотике является 1 млрд



**П.Б. Мелехов¹,
В.Н. Троянова²,
А.Н. Гудим-Левкович²**

¹ Корпорация
Pharmascience Inc,
Монреаль, Канада

² Представительство
Канадской
фармацевтической
Корпорации
ФАРМАСАЙНС Инк.
в Украине,
Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Dr. Paul Melekhov, Ph.D.
Pharmascience Inc.
Vice President, Eastern Europe

6111, Royalmount Avenue, Montreal,
H4P 2T4, Quebec, Canada

E-mail: pmelekhov@pharmascience.com

Стаття надійшла до редакції
21 серпня 2017 р.

Таблица. Пробиотики в Украине (в порядке возрастания пробиотической активности в единице формы выпуска)

Наименование	Производитель, страна	Регистрация	Количество бактерий в 1 единице (капсуле, таблетке)	Какие пробиотические культуры содержит	Средняя розничная цена упаковки*, грн	Цена 1 единицы (капсула, таблетка), грн	Стоимость 1 млрд бактерий, грн
ЛИНЕКС® капс. блистер, № 16	Sandoz Pharmaceuticals (Словения)	ЛС	12 млн	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	95,09	5,94	495,00
ЛАКТИАЛЕ капс. № 30	Фармак (Украина)	БАД	100 млн	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	108,15	3,61	36,10
БИОГАЯ табл. № 20	БиоGaia (Швеция)	БАД	100 млн	<i>Lactobacillus reuteri</i>	227,8	11,39	113,90
ЛАКТОВИТ ФОРТЕ капс. № 28	Miii Healthcare (Индия)	ЛС	120 млн спор	<i>Bacillus coagulans (Lb. sporogenes)</i>	167,48	5,98	49,83
АЦИДОЛАК лиофил. перорал. саше 3 г, № 10	Polpharma (Польша)	БАД	120 млн спор	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	189,31	18,93	157,75
ЙОГУРТ 2 млрд CFU фл. п/э, капс. № 75	Pharmascience (Канада)	ЛС	2 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (91 %), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 %), <i>Streptococcus thermophilus</i> (3 %), <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (1 %)	126,89	1,69	0,85
ЙОГУРТ 2 млрд CFU фл. п/э, капс. № 30	Pharmascience (Канада)	ЛС	2 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (91 %), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 %), <i>Streptococcus thermophilus</i> (3 %), <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (1 %)	75,59	2,52	1,26
ЙОГУРТ 2 млрд CFU блистер, капс. № 15	Pharmascience (Канада)	ЛС	2 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (91 %), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 %), <i>Streptococcus thermophilus</i> (3 %), <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (1 %)	61,33	4,09	2,05
СУБАЛИН-ФОРТЕ капс. № 10	Биофарма (Украина)	БАД	2 млрд	<i>Bacillus subtilis</i>	115,71	11,57	5,79
ЭНТЕРОЖЕРМИНА капс. №12	Санofi (Италия)	ЛС	2 млрд	<i>Bacillus clausii</i>	170,32	14,19	7,10
ЛИНЕКС ФОРТЕ® капс. фл., № 14	Sandoz Pharmaceuticals (Словения)	ЛС	2 млрд	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i>	231,39	16,53	8,27
БИФИФОРМ® ПЛЮС капс. № 20	Pfizer (Австрия)	БАД	2,5 млрд	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BI-07</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BI-04</i>	179,21	8,96	3,58
ЙОГУРТ 4 млрд CFU фл. п/э, капс. № 30	Pharmascience (Канада)	ЛС	4 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (91 %), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 %), <i>Streptococcus thermophilus</i> (3 %), <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> (1 %)	149,43	4,98	1,25
ЛАЦИДОФИЛ ФОРТЕ капс. № 10	Institut Rosell (Канада)	ЛС	4 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011, <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	139,52	13,95	3,45
ЭНТЕРОЖЕРМИНА® ФОРТЕ сусп. оральн. фл. 5 мл, № 10	Санofi (Италия)	ЛС	4 млрд	<i>Bacillus clausii</i>	220,01	22,00	5,50
ПРЕМА® ДИЕТИЧЕСКАЯ ДОБАВКА капс. 325 мг, № 8	Delta Medical Promotions (Швейцария)	БАД	5 млрд	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	159,14	19,89	3,98
ЛАКТОБАКТЕРИН-БИОФАРМА пор. д/оральн. раствора 5 доз фл., № 10	Биофарма (Украина)	ЛС	10 млрд во флаконе	<i>Lactobacillus fermentum</i> або <i>Lactobacillus plantarum</i>	97,71	9,77	0,98
СПАЗМОЛАК® капс. № 20	Danstar Ferment (Швейцария)	ЛС	10 млрд	<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>	224,85	11,24	1,12

Примечание. *По данным программного комплекса Аптека (Морион) за июнь 2017 г.
БАД — биологически активная добавка; ЛС — лекарственное средство.

бактерий [6, 8]. Это значение можно принять за единицу пробиотического потенциала — 1 IPU (International Probiotic Unit).

Обычной терапевтической дозой является 2 млрд бактерий или усиленная доза — 4 млрд бактерий. В зависимости от целей приема пробиотика (лечение или профилактика), вида заболевания, возраста и состояния пациента ежедневный прием может составлять до 10 IPU и больше. В таблице приведен перечень некоторых пробиотиков (лекарственных препаратов и БАДов), доступных в Украине. Как следует из этой таблицы, продукты в десятки и более раз отличаются по пробиотическому потенциалу одной дозы (от 0,1 до 10,0 IPU) и, разумеется, по цене — от 0,7 до 495 грн за 1 млрд бактерий. Этот показатель в наибольшей степени определяет стоимость лечения/профилактики заболевания.

Что касается композиции пробиотиков, то наиболее распространенными штаммами являются штаммы молочнокислых бактерий, таких как *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. reuteri*, *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium bifidum* и др. Пробиотических бактерий много, но несмотря на общие видовые черты бактерий (например, одним из наиболее известных биологических свойств лактобацилл является выраженная способность к продукции молочной кислоты, которая обеспечивает высокую кислотность среды и создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности кислоточувствительных патогенных и условно-патогенных бактерий), у каждого штамма есть свои преимущества. Так, *B. lactis* уменьшает активность лейкоцитов, которые продуцируют гистамин, что снижает чувствительность к аллергенам. *L. fermentum* продуцирует лизоцим. Одна из наиболее известных лактобактерий — *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (болгарская палочка) вырабатывает фермент лактазу и поэтому полезна для пациентов, не способных переваривать содержащуюся в натуральном молоке и большинстве молочных продуктах лактозу. Кроме того, при ферментации эта лактобактерия образует вещества, стимулирующие продукцию лимфоцитов, фагоцитов, интерферона и прочих «бойцов» иммунной системы. В 1989 г. был обнаружен высокий противоопухолевый эффект пептидогликана клеточной стенки болгарской палочки [3]. И.И. Мечников считал эту лактобактерию мощным средством от старения организма и его самоотравления. Противоопухолевая активность выявлена также у *L. acidophilus* и *L. casei* [5]. *L. acidophilus* продуцирует ингибиторы протеолитических ферментов патогенной флоры, что обеспечивает защиту макроорганизма [1].

Выделяемые разными штаммами бактериоцины отличаются по химическому составу (*L. acidophilus* вырабатывает ацидофилин и лактоцидин, *L. plantarum* — лактолин, *L. brevis* — бревин и т.д.) и антибактериальному спектру [7]. *L. rhamnosus* выделяет наибольшее количество бактериоцинов и обладает наиболее широким спектром действия на патогенную флору. Этим обусловлена наибольшая эффективность этой лактобактерии при лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи [9] и острого гастроэнтерита [4].

При анализе состава пробиотика следует учитывать, что популяция «здоровых» кишечных бактерий представляет собой динамическую смесь микроорганизмов. Для того чтобы оказать положительное воздействие на здоровье, пробиотик должен воспроизводить эффекты многих видов и штаммов полезных микроорганизмов, присутствующих в кишечнике здорового человека. Если в пробиотический препарат входит один бактериальный штамм, то его способность выполнить основные функции, свойственные множеству нормальных кишечных бактерий, представляется маловероятной. Поэтому при выборе пробиотика предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим набор штаммов, что расширяет спектр воздействия продукта на микробиоту организма [2].

Многолетний опыт применения пробиотических препаратов в Канаде при лечении и профилактике различных нозологий доказал эффективность и преимущество культуры йогурта, предложенной впервые И.И. Мечниковым. Культура йогурта (*L. bulgaricus* + *Streptococcus thermophiles*) в сочетании со штаммами *L. rhamnosus* и *L. acidophilus* оказалась более универсальной по сравнению с другими сочетаниями и намного более эффективной, чем препараты, содержащие один-два штамма бактерий. Тут уместно сравнение с одновитаминными и мультивитаминными продуктами в пользу последних.

Прием пробиотических препаратов обязательно должен происходить неоднократно в течение суток (двух-, трехкратный прием). Этим определяется величина разовой дозы. Превышение ее более 4–5 IPU необоснованно увеличивает стоимость лечения, не давая никакого терапевтического эффекта.

Мы надеемся, что данные, содержащиеся в таблице, помогут лечащему врачу и/или фармацевту выбрать оптимальный препарат для конкретного пациента, исходя из актуальных фармако-экономических показателей разных препаратов, представленных в настоящее время в Украине.

Участие авторов: концепция — П.Б. Мелехов, написание статьи — П.Б. Мелехов, В.Н. Троянова, редактирование — А.Н. Гудим-Левкович.

Статья напечатана при поддержке
корпорации Pharmascience Inc, Монреаль, Канада.

Список литературы

1. Кардашова Е.В., Горская Е.М., Абрамова С.В. Ингибиторы протеолитических ферментов, продуцируемые лактобациллами. Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней // Сб. трудов МНИИ им. Г.Н. Габричевского. — М., 1996. — Т. 2. — С. 113—118.
2. Кишечная микрофлора в норме и патологии: потенциальная роль пробиотиков: Отчет о работе симпозиума, посвященного изучению пробиотиков (22—24 апреля 2009 г., Амстердам) // Укр. тер. журн. — 2010. — № 2. — С. 80—86.
3. Clemmesen J. Antitumor effect of Lactobacillus substances «L. bulgaricus effect» // Mol. Biother. — 1989. — N 1. — P. 279—282.
4. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2014. — Vol. 59, N 1. — P. 142—146.
5. Fernandes C.F., Shahani K.M., Staudinger W.L., Amer M.A. Mode of tumor suppression by Lactobacillus acidophilus // J. Dairy Sci. — 1987. — Vol. 70, suppl. 1. — P. 82.
6. Michail S., Sherman P.M. Probiotics in Pediatric Medicine.— A product of Humana Press, 2009.— P. 303.
7. Price R.J., Lee J.S. Inhibition of Pseudomonas species by hydrogen peroxide producing lactobacilli // J. Milk Food Technol. — 1970. — Vol. 3, N 1. — P. 13—18.
8. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics // Background paper FAO/WHO, 2001.
9. <http://summaries.cochrane.org/CD004827/probiotics-for-the-prevention-of-pediatric-antibiotic-associated-diarrhea-aad#sthash.32rWY.dpuf>. □

П.Б. Мелехов¹, В.М. Троянова², А.М. Гудим-Левкович²

¹Корпорация Pharmascience Inc., Монреаль, Канада

²Представительство Канадської фармацевтичної Корпорації ФАРМАСАЙНС Інк. в Україні, Київ

До питання про фармако-економічну оцінку пробіотиків

Нині спостерігається зростання інтересу до застосування пробіотиків у різних галузях медицини. Відповідно збільшується кількість пробіотичних лікарських препаратів і харчових добавок. Багато з них представлені на фармацевтичному ринку України. Для того щоб визначити, який з цих препаратів або харчових добавок є найефективнішим з урахуванням вартості і фармакологічних параметрів, необхідно оцінити два найважливіших критерії ефективності пробіотичного препарату: набір бактеріальних штамів (та їх співвідношення), які містяться у препараті, і кількість пробіотичних бактерій в одній терапевтичній дозі («total count»). Сукупність цих критеріїв визначає пробіотичний потенціал препарату. Міжнародні експерти вважають мінімальною значущою кількістю живих (ліофілізованих) бактерій в одній терапевтичній дозі пробіотика 1 млрд бактерій.

Ключові слова: пробіотики, пробіотичний потенціал.

P.B. Melekhov¹, V.M. Troyanova², A.M. Gudim-Levkovich²

¹Pharmascience Inc., Montreal, Canada

²Representative office of Pharmascience Inc. in Kyiv, Ukraine

On the problem of pharmacoeconomic assessment of probiotics

Presently the attention of medical professionals to probiotics use in the different areas of medical treatment is increasing. Correspondingly, the number of different probiotic drugs and food supplements (BAS) is growing as well. Many of them are now available in Ukraine. In order to identify the most efficient product considering its cost and pharmacological parameters, it is necessary to assess two most important efficiency criteria: the combination (and a ratio) of different bacterial strains in the formulation of the product and their total count in one therapeutic dose. Altogether they represent the probiotic potential of the product. International experts recognize, that the minimal significant number of live (lyophilized) bacteria in one therapeutic dose is one billion cells.

Key words: probiotics, probiotic potential.