

Dr. Patrycja Szachta

I Katedra Pediatrii

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

UM w Poznaniu.

BIEGUNKA POANTYBIOTYKOWA

Terapia antybiotykami o szerokim spektrum działania często prowadzi do zaburzenia składu mikroflory jelitowej. Dochodzi do niszczenia wrażliwych na antybiotyki bakterii komensalnych w miejscu których, pojawiają się drobnoustroje patogenne m.in. *Clostridium difficile*. [Albrecht P.]

Następstwem dysbakteriozy są biegunki o różnorodnym obrazie klinicznym od lekkich nieswoistych dolegliwości (stolce rozluźnione i częstsze niż zwykle) poprzez biegunkę o cięższym przebiegu, aż do zapalenia jelita grubego (w tym rzekomobłoniastego zapalenia wywołanego nadmiernym rozwojem *Clostridium difficile*). [Albrecht P.; Szajewska H.]
Z uwagi na skalę zjawiska (powikłania jelitowe wykazuje od 11-40 % dzieci przyjmujących doustne antybiotyki) biegunka ta stanowi poważny problem. Udowodniono, iż niezależnie od stopnia nasilenia objawów biegunki oraz podjętego leczenia, korzystne jest zastosowanie probiotyku w celu odbudowania równowagi flory bakteryjnej i zahamowania rozwoju drobnoustrojów patogennych. [Turck D., 2003]

Spośród wielu testowanych mikroorganizmów znamioną statystycznie skutecznością wykazały się przede wszystkim *Lactobacillus GG* oraz *Saccharomyces boulardii*. [Marteau, 2001; D'Souza, 2002]

Korzystny efekt ochronny uzyskano również w przypadku *Bifidobacterium lactis* Bb12 (obecny w niektórych modyfikowanych mlekach dla niemowląt). [Szajewska H.]

Eksperti The Cochrane Collaboration dokonali globalnej analizy badań naukowych poświęconych skuteczności probiotyków w profilaktyce biegunek poantybiotykowych. Wykazali, iż stosowanie probiotyku razem z antybiotykiem redukuje o ok. 50 % średnie ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej. Ponadto, u dzieci, u których wystąpiła biegunka, profilaktyczne zastosowanie probiotyku znacząco wpływa na skrócenie czasu trwania dolegliwości biegunkowych. [Kwiecień J., 2010]

Do podobnych wniosków (obniżenie ryzyka wystąpienia biegunki poantybiotykowej o 52%), doszli Sazawal i wsp. po dokonaniu metaanalizy badań z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. [Sazawal S., 2006]

Najbardziej obiecującym probiotykiem prowadzącym do zahamowania namnażania *Clostridium difficile*, bakterii chętnie rozwijającej się w jelitach osób poddanych antybiotykoterapii, są grzyby drożdżopodobne z gatunku *Saccharomyces boulardii*.

Udowodnili to m.in. McFarland i wsp. dokonując metaanalizy z randomizacją. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzili, iż zastosowanie probiotyku znacznie zredukowało ryzyko wystąpienia biegunki. [McFarland LV., 2006]

W prewencji biegunki poantybiotykowej sprawdzono m.in. skuteczność szczepów *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* oraz *Bifidobacterie*.

Wykazano, iż w grupie osób poddanej 5 dniowej kuracji ampicilliną podawanie mieszaniny bakterii *Lactobacillus acidophilus* oraz *Lactobacillus bulgaricus* zahamowało wystąpienie biegunki, podczas gdy w grupie przyjmującej wyłącznie antybiotyk dolegliwość ta wystąpiła u 14% osób. [Wysocka M., 2001]

Tą samą mieszaninę bakterii wykorzystał w swoich badaniach Gotz i wykazał efekt ochronny tych szczepów przed wystąpieniem biegunki związanej z antybiotykoterapią (w grupie kontrolnej, biegunka wystąpiła u ponad 30% leczonych). [Gotz V., 1979]

Z kolei D'Souza przeprowadził badania na grupie pacjentów leczonych przez 21 dni klindamycyną. Chorzy otrzymywali profilaktycznie mieszaninę *Lactobacillus acidophilus* oraz *Bifidobacterium longum*. Zaobserwowano, iż biegunka nie występuje u 80% leczonych, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko 30% pacjentów nie zgłaszało objawów biegunki. [D'Souza A.L., 2002]

BIEGUNKA INFEKCYJNA

Ostra biegunka do dnia dzisiejszego stanowi poważny problem zdrowotny na całym świecie. Głównym czynnikiem infekcyjnym są wirusy (zwłaszcza rotawirus, który u dzieci odpowiada za 35-50% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego), rzadziej bakterie (enteropatogenne szczepy *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) bądź pierwotniaki (*Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis*). [Czerwionka-Szaflarska M., 2009; Kędzia A., 2010; Allen S.J., 2005]

W przypadku ostrych biegunek o podłożu infekcyjnym, przebiegających z odwodnieniem, niezwykle ważne jest nawadnianie pacjenta doustnymi bądź pozajelitowymi płynami nawadniającymi. W szczególnych przypadkach stosuje się antybiotyki oraz leki wpływające na obniżenie motoryki przewodu pokarmowego [Allen S.J., 2005]

W ostatnich latach coraz częściej zaleca się podaż preparatów probiotycznych, gdyż wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że niektóre szczepy drobnoustrojów wpływają korzystnie na przebieg leczenia ostrej biegunki. Mechanizm działania probiotyków opiera się na: pobudzeniu układu immunologicznego do walki z patogenami na drodze stymulacji komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej, konkurowaniu z patogenami o receptory komórkowe i składniki odżywcze oraz poprzez zakwaszanie treści jelitowej. [Allen S.J., 2005]

Korzystny efekt probiotyków w leczeniu ostrej biegunki najlepiej udokumentowany jest w odniesieniu do *Lactobacillus GG* oraz *Saccharomyces boulardii*. [Szajewska H.]

W przypadku LGG najlepiej poznany jest wpływ tego szczepu na biegunkę wywołaną przez rotawirusy, jednak zaobserwowano również skrócenie czasu trwania biegunek o nieustalonej etiologii. [Czerwionka-Szaflarska M.]

W 1997 roku Guarino i wsp. wykazali, iż *Lactobacillus GG* skraca czas trwania biegunki z 6 dni do 3, bez względu na jej etiologię. [Guarino A., 1997]. Trzy lata później Guandalini opublikował wraz ze wsp. wyniki wielośrodkowego badania europejskiego dotyczącego zastosowania płynu nawadniającego zawierającego LGG. Zaobserwowano, iż probiotyki w porównaniu z placebo skracają czas trwania biegunki średnio o 17-30 godzin. [Guandalini S., 2000]

Również Oberhelman i wsp. wykazali skuteczność LGG w zapobieganiu biegunkom (szczególnie w grupie wiekowej 18-29 miesięcy). [Oberhelman R., 1999]

Podobne rezultaty (skrócenie czasu trwania biegunki o 1-2 dni) uzyskali van Niel i współpracownicy. Wykazali również, że korzystne jest rozpoczęcie stosowania probiotyku już na początku wystąpienia biegunki. [Van Niel CW., 2002]

Duży wkład w ocenę skuteczności LGG można przypisać polskiemu naukowcom m.in. doktor Szajewskiej. W 2001 opublikowała ona wraz z Mrukowiczem metaanalizę z której wynika, iż LGG w sposób powtarzalny znamienne zmniejsza ryzyko utrzymywania się biegunki. Ewidentnie korzystne wyniki uzyskano w przypadku biegunki rotawirusowej. [Szajewska H., 2001]

Z kolei w roku 2007 Canani i wsp. porównywali skuteczność różnych probiotyków stosowanych w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci w wieku 3 miesięcy-3 lat. Pacjenci otrzymywali LGG, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, a także mieszaninę kilku szczepów bakterii. Zaobserwowano istotnie krótszy średni czas trwania biegunki u dzieci otrzymujących LGG oraz mieszaninę drobnoustrojów (w mniejszym stopniu) w

porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie płyn do nawadniania doustnego. Już po dobie stosowania probiotyków liczba stolców była statystycznie istotnie niższa.

Oceniano również skuteczność innych drobnoustrojów probiotycznych. Phuapradit i wsp. przeprowadzili badania na grupie 175 dzieci w wieku 6-36 miesięcy, którym podawano mleko suplementowane szczepami *Bifidobacterium bifidum* lub *Streptococcus thermophilus*. Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wniosek, iż szczepy te mogą chronić dzieci przed zakażeniem rotawirusem [Phuapradit P., 1992]. Podobne wyniki uzyskał Saavedra i wsp. [Saavedra J.M., 1994]

W innych badaniach czas występowania biegunki skracała suplementacja *Lactobacillus acidophilus* [Simakachorn N., 2000].

BIEGUNKA PODRÓŻNYCH

Biegunka podróży jest szczególną odmianą biegunki infekcyjnej. Związana jest ze zmianą warunków klimatycznych bądź kontaktem organizmu z nieznanymi dotąd bakteriami.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, iż dolegliwość ta występuje u ok. 20-50% turystów z krajów wysoko uprzemysłowionych, którzy przebywali od 1-2 tygodni w krajach o niższym poziomie sanitarnym. [Ericsson CD., 1998]

Przyczyną tego typu biegunek są lokalne patogeny jelitowe wśród których wyróżnić należy przede wszystkim enterotoksyczne szczepy *E. coli* jak również *Campylobacter*, *Shigella* i *Salmonella*. [Szajewska H]

Wyżej wymienione drobnoustroje są w tychże krajach szeroko rozpowszechnione, ze względu na duży stopień zanieczyszczenia środowiska, niedostateczne zaopatrzenie w czystą wodę pitną oraz nieodpowiednie warunki sanitarne i higieniczne [Ericsson CD., 1998].

Wśród zaleceń prewencyjnych biegunki podróży wymieniłem należy przestrzeganie podstawowych zasad higieny, unikanie spożywania niektórych produktów spożywczych oraz stosowanie profilaktyki farmakologicznej (budzi liczne kontrowersje) [Bleck FT., 1989; Szajewska H].

W ostatnich latach podejmowano liczne próby zapobiegania biegunce za pomocą probiotyków z tego względu, iż drobnoustroje probiotyczne wykazują silne działanie antagonistyczne w stosunku do patogenów oraz współzawodniczą z nimi o miejsce i składniki pokarmowe. W 2006 roku Sazawal i wsp. wykazali na podstawie przeprowadzonej metaanalizy, iż probiotyki zmniejszają średnio o 8 % ryzyko wystąpienia biegunki podróży [Sazawal S., 2006].

Z powodzeniem stosowano zarówno szczep bakterii *Lactobacillus GG* (*Lactobacillus casei* spp. *Rhamnosus*) jak i grzyby drożdżopodobne z gatunku *Saccharomyces boulardii*.

Skuteczność *Lactobacillus GG* oceniana była między innymi przez Oksanen i wsp. Grupę badaną stanowiło ponad 800 turystów (podróżujących do kraju o ciepłym klimacie) którym losowo podawano LGG bądź placebo. W grupie otrzymującej probiotyk stwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania biegunki w porównaniu z grupą kontrolną [Oksanen PJ., 1990].

Podobne wyniki uzyskano w przypadku zastosowania na 5 dni przed planowaną podróżą preparatu zawierającego *Saccharomyces boulardii*. Kollaritsch i wsp. zaobserwowali znaczne obniżenie częstości występowania biegunki [Kędzia A., 2010].

1. Albrecht P., Kotowska M. :Wpływ antybiotykoterapii na mikroflorę jelitową. III Szkoła pediatrii Kliniki Pediatricznej Vol 7, No5. Klinika Pediatriczna

2. Szajewska H., Probiotyki w leczeniu i zapobieganiu bieguncie u dzieci. II Katedra Pediatrii AM w Warszawie
3. Turck D. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea In an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-6
4. Marteau RP. Et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl): 430-436
5. D'Souza AL., et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-1366
6. Kwiecień J. Probiotyk jako profilaktyka powikłań po antybiotykoterapii. *Forum pediatriczne*, 2010; Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny.
7. Sazawal S., et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-82
8. McFarland LM. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-22
9. Wysocka M., Probiotyki-nowe obiecujące zastosowania w terapii. *Nowa pediatria-zeszyt* 26 (3/2002)
10. Gotz V., et al. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a *Lactobacillus* preparation. *Amer. J. Hosp. pharm.* 1979, 36, 754-757
11. Czerwionka- Szafarska M., Adamska I., Ostra biegunka u dzieci-najnowsze wytyczne. Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii., Artykuł redakcyjny. 2009; 431-438
12. Kędzia A., Rola probiotyków w zapobieganiu i leczeniu różnych chorób. *Świat medycyny* 2010; 3(110): 44-52
13. Allen S.J. et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *The Cochrane Library*, Issue1, 2005
14. Czerwionka-Szaflarska M., Romańczuk B., Probiotyki- jakie, komu, kiedy? *Przewodnik lekarza*: 214-220
15. Guarino A., et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of Vidal excretion In children with mild disease; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997; 25: 516-519
16. Guandalini S., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 30: 54-60
17. Oberhelman R., et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children; *J Pediatr*, 1999; 134: 15-20
18. Van Niel CW., et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84
19. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2001; 33: 17-25
20. Phuapradit P. et al. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula. *J. Med. Assoc. Thai.* 1992, 82. 43-48
21. Saavedra J.M. et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 344: 1046-1049, 1994. Abstract

22. Simakachorn N., et al. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral dehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000, 30, 68-72
23. Ericsson CD. Travelers' diarrhea. Epidemiology, prevention, and self-treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 285-303
24. Bleck FT., et al. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhoea. *Travel Med* 1989; 8: 1750-1753
25. Oksanen PJ., et al. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990; 22: 53-6