

Antybiotyki i probiotyki – niezbędny duet czy zbędny wydatek

AUTORKA

prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Antybiotyki, choć stanowią podstawę współczesnej terapii zakażeń bakteryjnych, mogą powodować działania niepożądane, takie jak zaburzenia mikroflory jelitowej, biegunkę poantybiotykową czy zakażenie *Clostridioides difficile*. W minimalizowaniu tych skutków kluczowe jest racjonalne stosowanie antybiotyków, a w sytuacjach konieczności ich podania rozważa się zastosowanie probiotyku. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność wybranych szczepów probiotycznych w redukcji ryzyka biegunki związanej z antybiotykoterapią, co znajduje odzwierciedlenie w międzynarodowych wytycznych. Mechanizmy działania probiotyków są wciąż badane, a dowody na ich wpływ na pełną regenerację mikroflory pozostają ograniczone. Artykuł przedstawia odpowiedzi na kluczowe pytania związane ze stosowaniem probiotyków podczas antybiotykoterapii, podkreślając potrzebę dalszych badań oraz indywidualnej oceny ryzyka i korzyści przy podejmowaniu decyzji o ich zastosowaniu.

SŁOWA KLUCZOWE

antybiotyki, probiotyki, mikroflora jelitowa, biegunka poantybiotykowa, *Clostridioides difficile*

Antybiotyki są jednym z najważniejszych osiągnięć współczesnej medycyny. Ich skuteczność w leczeniu zakażeń bakteryjnych uratowała miliony ludzi i pozostaje filarem terapii wielu schorzeń. Jednak ich stosowanie może prowadzić do niezamierzonych efektów ubocznych, w tym zaburzenia równowagi mikroflory jelitowej. Skala tych zaburzeń różni się w zależności od rodzaju antybiotyku, jednak w ujęciu ogólnym antybiotyki mogą [1, 2]:

- ▶ zmniejszać różnorodność mikrobiologiczną,
- ▶ eliminować określone grupy mikroorganizmów, jednocześnie sprzyjając ekspansji innych,
- ▶ promować rozwój patogenów opornych na antybiotyki,
- ▶ zmieniać funkcjonalność mikroflory, wpływając na jej metabolizm oraz zdolność do utrzymania bariery jelitowej i oporności kolonizacyjnej.

Zaburzenia mikroflory jelitowej są uważane za istotny czynnik przyczyniający się do występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem antybiotyków. Jednym z najczęstszych powikłań jest biegunka poantybiotykowa, która występuje średnio u około 19% pacjentów przyjmujących antybiotyki [3, 4]. Chociaż biegunka ta zwykle ustępuje samoistnie, może być uciążliwa dla

pacjenta i negatywnie wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) oraz jakość życia. Najpoważniejszym powikłaniem jest zakażenie *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*, które występuje u około 4% pacjentów leczonych antybiotykami, częściej u dorosłych niż u dzieci [5].

Najsukuteczniejszym sposobem ograniczenia wyżej wymienionych problemów, a zwłaszcza narastającej antybiotykooporności (według WHO jest to obecnie jedno z dziesięciu największych zagrożeń dla zdrowia publicznego [6]), jest racjonalne stosowanie antybiotyków. Obejmuje ono unikanie niepotrzebnych terapii, skracanie czasu leczenia oraz stosowanie antybiotyków wyłącznie w sytuacjach klinicznie uzasadnionych. W praktyce jednak całkowite wyeliminowanie zagrożeń związanych z antybiotykoterapią jest trudne, szczególnie w sytuacjach, gdy leczenie jest niezbędne. W obliczu tych wyzwań rośnie zainteresowanie probiotykami jako potencjalnym wsparciem w ograniczaniu skutków ubocznych antybiotykoterapii.

Probiotyki, określane jako żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne gospodarzowi [7], stały się przedmiotem licznych badań klinicznych. Mimo to wciąż pozostaje

wiele pytań: Czy wszystkie probiotyki wykazują taką samą skuteczność? Jakie szczepy powinny się stosować? Czy ich stosowanie podczas antybiotykoterapii jest zawsze uzasadnione? Czy probiotyki faktycznie wspierają regenerację mikrobioty zaburzonej przez antybiotyki? Niniejszy artykuł analizuje te zagadnienia, w tym pytanie zawarte w tytule: Czy antybiotyki i probiotyki to niezbędny duet, czy zbędny wydatek?

Jaka jest skuteczność kliniczna probiotyków w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków?

Wybrane probiotyki mają udokumentowaną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka biegunki związanej z antybiotykoterapią. Badania kliniczne wskazują, że probiotyki mogą obniżyć ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej nawet o 50%. Aby zapobiec jednemu przypadkowi biegunki, konieczne jest podanie probiotyku około 10 pacjentom (ang. *number needed to treat*, NNT). Taka skuteczność uznawana jest za korzystną w praktyce klinicznej. Międzynarodowe wytyczne w tym zakresie przedstawiono w tab. 1 [8–12], a przykłady sytuacji klinicznych związanych z antybiotykoterapią i stosowaniem probiotyków w tab. 2.

Czy wszystkie probiotyki są równie skuteczne?

Nie wszystkie probiotyki wykazują jednakową skuteczność. Ich działanie jest zależne od specyficznych szczepów oraz dawki, co oznacza, że wyniki dotyczące jednego szczepu nie mogą być automatycznie przypisane innemu. Najlepsze efekty uzyskuje się, stosując szczepy, których skuteczność została potwierdzona w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych. Przykładem są *Lactocaseibacillus rhamnosus* (wcześniejsza nazwa *Lactobacillus rhamnosus*) GG (LGG) czy *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, które znalazły się w międzynarodowych wytycznych (tab. 1).

Kiedy należy rozpocząć podawanie probiotyków?

Jeżeli istnieją czynniki ryzyka wystąpienia biegunki, probiotyki o udokumentowanym działaniu powinny być podawane jak najwcześniej po rozpoczęciu antybiotykoterapii, najlepiej w ciągu pierwszych 1–2 dni leczenia.

Jak długo należy stosować probiotyki i jak długo kontynuować podawanie probiotyków po zakończeniu antybiotykoterapii?

Probiotyki powinny być stosowane przez cały czas antybiotykoterapii. Nie ma konsensusu dotyczącego czasu

Antybiotyki, choć nieodzowne w leczeniu zakażeń bakteryjnych, wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak biegunka poantybiotykowa czy zakażenia *C. difficile*.

stosowania probiotyków po antybiotykoterapii. Badania sugerują, że kontynuowanie ich przez 7–14 dni może być korzystne szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań.

Czy probiotyki są potrzebne tylko w przypadku antybiotyków doustnych?

Nie, zarówno doustne, jak i dożylnie antybiotyki mogą prowadzić do zaburzeń mikrobioty i biegunki. Dlatego probiotyki mogą być stosowane niezależnie od drogi podania antybiotyku, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka pacjenta.

Czy probiotyki bakteryjne można stosować razem z antybiotykami?

Probiotyki bakteryjne mogą być podawane równocześnie z antybiotykami. Jednak ze względu na wrażliwość wielu probiotyków na antybiotyki i potencjalną inaktywację bakterii probiotycznych przez antybiotyki [13] często zaleca się zachowanie odstępu czasowego, wynoszącego około 2 godziny, między podaniem antybiotyku a probiotyku. Ta praktyka, choć oparta głównie na założeniach teoretycznych, jest stosowana w celu minimalizacji ryzyka inaktywacji probiotyków przez antybiotyki o szerokim spektrum działania. W badaniach klinicznych probiotyki bakteryjne podawano zarówno równocześnie z antybiotykem, jak i z zachowaniem odstępu czasowego, a obie strategie wykazywały skuteczność.

Czy probiotyki drożdżowe można stosować razem z antybiotykami?

Tak, probiotyki drożdżowe, takie jak *Saccharomyces boulardii*, są odporne na działanie antybiotyków [13] i mogą być podawane równocześnie bez konieczności zachowywania odstępu czasowych.

Czy probiotyki wpływają na skuteczność antybiotyków?

Nie ma dowodów na to, że probiotyki osłabiają skuteczność antybiotyków. Nawet w obecności dużej liczby mikroorganizmów probiotycznych antybiotyki zachowują swoją skuteczność.

Które antybiotyki najczęściej powodują występowanie biegunki?

Wszystkie antybiotyki niosą ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej oraz zakażenia *C. difficile*. Największe ryzyko wiąże się z antybiotykami o szerokim spektrum działania, takimi jak: cefalosporyny III generacji (np. ceftriakson), fluorochinolony, klindamycyna oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym [14]. Amoksycylina w monoterapii wiąże się z niższym ryzykiem, ale może prowadzić do biegunki u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka.

Jakie są czynniki ryzyka wystąpienia biegunki poantybiotykowej?

Poza rodzajem stosowanego antybiotyku, istnieją inne czynniki, które zwiększają ryzyko wystąpienia tej choroby. Należą do nich [5, 15, 16]:

- ▶ wcześniejsze stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych,
- ▶ chemioterapia przeciwnowotworowa,
- ▶ zaburzenia odporności, w tym infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV),

Działanie probiotyków jest najczęściej pośrednie – opiera się na modulacji aktywności istniejącej mikrobioty oraz interakcji z organizmem gospodarza, a nie na bezpośredniej odbudowie jej pierwotnego składu.

- ▶ wiek – większe ryzyko wystąpienia u dzieci poniżej 2. r.ż. oraz osób powyżej 65. r.ż.,
- ▶ pobyt w szpitalu lub domu opieki,
- ▶ choroby przewodu pokarmowego, takie jak nieswoiste zapalenie jelit czy nowotwory jelita grubego,
- ▶ procedury lecznicze i terapeutyczne związane z przewodem pokarmowym, np. zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej,
- ▶ nadużywanie leków hamujących wydzielanie żołądkowe, zwłaszcza inhibitorów pompy protonowej.

Tab. 1. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania probiotyków w zapobieganiu lub leczeniu biegunki poantybiotykowej oraz zakażenia *C. difficile*

Zapobieganie biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków	ESPGHAN 2023 (dzieci) <i>Lactaseibacillus rhamnosus</i> (dawniej <i>Lactobacillus rhamnosus</i>) GG (mocne zalecenie, umiarkowana jakość danych), w dawce $\geq 5 \times 10^{10}$ CFU/24 h <i>Saccharomyces boulardii</i> * (mocne zalecenie, umiarkowana jakość danych), w dawce $\geq 5 \times 10^{10}$ CFU/24 h [250–750 mg/24 h]
Leczenie zakażenia <i>C. difficile</i>	WGO (2023) (dzieci) Jak wyżej i dodatkowo <i>L. rhamnosus</i> (szczyepy E/N, Oxy, Pen), w dawce 2×10^{10} CFU/24 h
Zapobieganie zakażeniu <i>C. difficile</i>	AGA 2020 Wyłączenie w ramach badania klinicznego (brak zalecenia, luka w wiedzy)
Zapobieganie zakażeniu <i>C. difficile</i>	ESPGHAN 2016 (dzieci) <i>S. boulardii</i> (zalecenie słabe, niska jakość danych), w dawce $\geq 5 \times 10^{10}$ CFU/24 h [250–750 mg/24 h]
Zapobieganie zakażeniu <i>C. difficile</i>	AGA 2020 Dorośli i dzieci leczone antybiotykami (warunkowe zalecenia, niska jakość danych) <i>S. boulardii</i> ; <i>L. acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> LBC80R; Kombinacja <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> ; Kombinacja <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. salivarius subsp. thermophilus</i>
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>	IDSA/SHEA 2017 (dorośli) Nie ma dowodów na skuteczność profilaktycznego stosowania probiotyków
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>	ESPGHAN 2023 (dzieci) <i>S. boulardii</i> * (zalecenie słabe, niska jakość danych), w dawce $\geq 5 \times 10^{10}$ CFU/24 h [250–750 mg/24 h]

AGA – American Gastroenterology Association; ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; IDSA/SHEA – Infectious Diseases Society of America/Society for Hospital Epidemiology of America; WGO – World Gastroenterology Organization
 * Najwięcej badań przeprowadzono ze szczepem niedawno sklasyfikowanym jako *S. boulardii* I-CNCM 745.

AMYLAN ES

AMOXICILLINUM+ACIDUM CLAVULANICUM

Moc w walce z bakteriami,
troską o Twojego małego pacjenta!

AMYLAN ES (600 mg + 42,9 mg)/5 mL¹

Wskazany w leczeniu zakażeń bakteryjnych*:

- ostrego zapalenia ucha środkowego
- pozaszpitalnego zapalenia płuc

Dzieci w wieku **co najmniej 3 miesięcy**
i masie ciała **<40 kg**



AMYLAN

AMOXICILLINUM+ACIDUM CLAVULANICUM

Dla dorosłych i dzieci o masie
ciała 40 kg lub większej²

- 500 mg + 125 mg (tabl. powł. op. 14 szt.)
- 875 mg + 125 mg (tabl. powł. op. 14 szt.)



AMYLAN ES
Znajduje się na liście
bezpłatnych leków**

18-

**Smak truskawkowy leków
pediatrycznych jest jednym
z najlepiej tolerowanych
przez dzieci smaków^{3,4}**

*wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę. **Obwieszczenie MZ <http://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (data dostępu: 15.01.2025r.)

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amylan ES zatw. 08.2024r. 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Amylan zatw. 09/2024r. 3. Alyami H, Dahmash E, Alyami F, et al. Dosage form preference consultation study in children and young adults: paving the way for patient-centred and patient-informed dosage form development. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24(6):332-337. doi:10.1136/ejhp-2016-001023. 4. Alessandrini E, Gonakova M, Batchelor H, et al. Colour of Medicines and Children's Acceptability? A Systematic Literature Review of Children's Perceptions about Colours of Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics.* 2023;15(7):1992. Published 2023 Jul 20. doi:10.3390/pharmaceutics15071992.

gicznych. Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten produkt leczniczy. Uogólniony rumień z krostkami i gorączka, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthematum pustulosus). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie amoksycyliny z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być one związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zaburzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krótko rzadkich przypadkach notowano zgon. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę. Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit. W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwionośnego. U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzkrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności. U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurie (objęmuje ostre zapalenie nerek), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pecherzu moczowym należy regularnie sprawdzać drożność cewnika. Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników. Zawartość kwasu klawulanowego w preparacie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez białki komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa. Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju krodpliaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono późniejszego zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* i polifloranazami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi. Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **8. Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty. Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Bardzo często ($\geq 1/10$): Biegunka; Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Kandydoza skóry i błon śluzowych; Nudności; Wymioty; Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): Zawroty głowy; Ból głowy; Niestrawność; Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT; Wysypka skórna; Świąd; Pokrzywka; Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia); Trombocytopenia; Rumień wielopostaciowy; Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii; Przemijająca agranulocytoza; Niedokrwistość hemolityczna; Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy; Obrzęk naczynioruchowy; Anafiksja; Zespół choroby posurowiczej; Alergiczne zapalenie naczyń; Przemijająca nadmierna ruchliwość; Drgawki; Aseptyczne zapalenie opon mózgowych; Zespół Kounisa; Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego; Czarny jelek wchłoty; Ostre zapalenie trzustki; Zapalenie jelit indukowane lekami; Zapalenie wątroby; Zółtaczka zastoinowa; Zespół Stevensa-Johnsona; Martwica toksyczno-rozplywna naskórka; Pecherzowe złuszczące zapalenie skóry; Ostro uogólniona osutka krostkowa (AGEP); Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS); Linijna iGA dermatoz; Śródmiąższowe zapalenie nerek; Krystaluria (objęmuje ostre uszkodzenie nerek). **9. Podmiot odpowiedzialny:** Viatriis Limited, Damastown Industrial Park Mulhuddart Dublin 15, Irlandia. **10. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:** Pozwolenie Prezesa URPLWMIpB nr 23306. **11. Kategoria dostępności:** Rp - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza; **12. Opdatność:** Amylan 875 mg + 125 mg; 14 szt. cena urzędowa detaliczna 16,35 zł wysokość dopłaty świadczeniobiorcy 8,18 zł. Lek bezpłatny dla pacjentów 65+ oraz 18- zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024r. Refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Szczegółowych informacji udziela: Viatriis Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, tel.: +48 22 546 64 00. Niniejsza informacja została przygotowana dnia 20.09.2024r. na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amylan, 500 mg + 125 mg, zatwierdzonej 09/2024r., z którą należy się zapoznać przed zastosowaniem leku.

1. Nazwa produktu leczniczego: Amylan, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane. **2. Skład jakościowy i ilościowy:** tabletki powlekane zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 875 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 125 mg kwasu klawulanowego. **3. Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane. Białe do białych, o wymiarach 22 mm x 10 mm, podłużne tabletki powlekane z linią podziału. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki. **4. Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Amylan jest wskazany do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych: Ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); Ostre zapalenie ucha środkowego; Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); Pozostające zapalenie płuc; Zapalenie pecherza moczowego; Odmiedniczkowe zapalenie nerek; Zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukuszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okoliczobowy z szczyrami się zapaleniem tkanki łącznej; Zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. **5. Dawkowanie i sposób podawania:** Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksycyliny z kwasem klawulanowym, z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika. Określając dawkę produktu leczniczego Amylan do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę: przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na leki przeciwbakteryjne; ciężkość i umiejscowienie zakażenia; wiek, masę ciała i czynności nerek pacjenta jak podano poniżej. W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy amoksycyliny z kwasem klawulanowym, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji. Amylan, 875 mg + 125 mg, stosowany u dorosłych i dzieci ≥ 40 kg według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, podając lek dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, podając lek trzy razy na dobę. U dzieci < 40 kg, ta postać produktu Amylan stosowana według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu leczniczego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego. Czas prowadzonego leczenia należy określać na podstawie reakcji pacjenta na leczenie. W niektórych zakażeniach (np. zapalenie szpiku kostnego) konieczny jest dłuższy okres leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta. **Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg:** Zalecane dawki: dawka standardowa: (we wszystkich wskazaniach): 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę; większa dawka - (szczególnie w zakażeniach, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): 875 mg + 125 mg trzy razy na dobę. **Dzieci o masie ciała < 40 kg:** Leczenie dzieci może być prowadzone z zastosowaniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek, zawiesziny doustnej lub zaszerek dla dzieci. Zalecane dawki: (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych; dawki do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych można rozważyć w zakażeniach takich, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych. Ponieważ nie można podzielić tabletki, dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg nie mogą być leczone produktem leczniczym Amylan w postaci tabletek. Poniższa tabela przedstawia otrzymaną dawkę (mg/kg masy ciała) u dzieci o masie ciała 25 kg do 40 kg przy zastosowaniu innej tabletki 875 mg + 125 mg.

Masa ciała [kg]	40	35	30	25	Zalecana pojedyncza dawka [mg/kg masy ciała] (patrz powyżej)
Amoksycyliną [mg/kg masy ciała] na jedną dawkę (1 tabletki powlekane)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (do 35)
Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] na jedną dawkę (1 tabletki powlekane)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8-3,2 (do 5)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawek produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji. Osoby w podeszłym wieku: Modyfikacja dawki nie jest konieczna. Zaburzenia czynności nerek: Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z kłresem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min. U pacjentów z kłresem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, nie jest zalecane stosowanie postaci farmaceutycznych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki. Zaburzenia czynności wątroby: Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby. Sposób podawania: Produkt leczniczy Amylan tabletki jest przeznaczony do podawania doustnego. Aby zminimalizować występowanie możliwej nielateralnej ze strony przewodu pokarmowego należy zająć na początku posiłku. Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego zgodnie z ChPL amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci iv, a następnie kontynuować preparatem doustnym. **6. Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natchmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafiksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporyny, karbapenem lub monobaktam). Wystąpienie w przeszłości zółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy. **7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zbranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe. U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem reakcji uczuleniowych (w tym anafiksji) i wystąpienia takich reakcji jest większe u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny i/lub amoksycylinę. Jeśli wystąpiła reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny sposób leczenia. Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) występowało głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Jest to reakcja alergiczna, której wiadozami objawem są przewlekłe wymioty (1 do 4 godzin po przyjęciu leku), z jednoczesnym brakiem objawów alergii: skłorny lub oddechowych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie lub leukocytózę z neutrofilii. Raportowane ciężkie przypadki, w tym z odczynem do wirusów, jeśli przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zmianę sposobu podawania amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi. Jeśli przyczyną amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie jest odpowiednia do stosowania, należy wystąpić wysięk nryzko, że drobnoustroje, które prawdopodobnie wywołują zakażenie, wykazują oporność na antybiotyki beta-laktamowe, co nie jest powodowane przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* niewrażliwych na penicyliny. Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki. Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodowych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny. Podawanie alopurinolu w czasie leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skłorny reakcji alergicznych. Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten produkt leczniczy. Uogólniony rumień z krostkami i gorączka, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthematum pustulosus). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie amoksycyliny z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być one związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zaburzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krótko rzadkich przypadkach notowano zgon. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę. Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu. Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit. W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwionośnego. U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzkrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności. U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurie (objęmuje ostre uszkodzenie nerek), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pecherzu moczowym należy regularnie sprawdzać drożność cewnika. Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników. Zawartość kwasu klawulanowego w preparacie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez białki komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa. Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju krodpliaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono późniejszego zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* i polifloranazami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi. Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **8. Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty. Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Bardzo często ($\geq 1/10$): Biegunka; Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Kandydoza skóry i błon śluzowych; Nudności; Wymioty; Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): Zawroty głowy; Ból głowy; Niestrawność; Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT; Wysypka skórna; Świąd; Pokrzywka; Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia); Trombocytopenia; Rumień wielopostaciowy; Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii; Przemijająca agranulocytoza; Niedokrwistość hemolityczna; Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy; Obrzęk naczynioruchowy; Anafiksja; Zespół choroby posurowiczej; Alergiczne zapalenie naczyń; Przemijająca nadmierna ruchliwość; Drgawki; Aseptyczne zapalenie opon mózgowych; Zespół Kounisa; Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego; Czarny jelek wchłoty; Ostre zapalenie trzustki; Zapalenie jelit indukowane lekami; Zapalenie wątroby; Zółtaczka zastoinowa; Zespół Stevensa-Johnsona; Martwica toksyczno-rozplywna naskórka; Pecherzowe złuszczące zapalenie skóry; Ostro uogólniona osutka krostkowa (AGEP); Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS); Linijna iGA dermatoz; Śródmiąższowe zapalenie nerek; Krystaluria (objęmuje ostre zapalenie nerek). **9. Podmiot odpowiedzialny:** Viatriis Limited, Damastown Industrial Park Mulhuddart Dublin 15, Irlandia. **10. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nazwa organu, który je wydał:** Pozwolenie Prezesa URPLWMIpB nr 23306. **11. Kategoria dostępności:** Rp - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza; **12. Opdatność:** Amylan 875 mg + 125 mg; 14 tabletek powlekanych cena urzędowa detaliczna 25,22 zł wysokość dopłaty świadczeniobiorcy 12,61 zł. Lek bezpłatny dla pacjentów 65+ oraz 18- zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024r. Refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Szczegółowych informacji udziela: Viatriis Healthcare Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, tel.: +48 22 546 64 00. Niniejsza informacja została przygotowana dnia 10.09.2024r. na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amylan, 875 mg + 125 mg, zatwierdzonej 09/2024r.

Jaki jest mechanizm działania probiotyków w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków?

Mechanizmy działania probiotyków w zapobieganiu biegunce związanej z antybiotykoterapią nie są jeszcze w pełni poznane, ale istnieje kilka hipotez popartych badaniami. Probiotyki mogą działać w następujący sposób [7]:

- ▶ Wytwarzanie metabolitów: probiotyki wytwarzają kwasy organiczne, takie jak kwas mlekowy i octowy, które obniżają pH w jelitach. To niekorzystne środowisko hamuje wzrost patogenów, takich jak *C. difficile*.
- ▶ Konkurencja o zasoby: probiotyki mogą konkurować z patogenami o składniki odżywcze i miejsca adhezji na powierzchni jelita, ograniczając ich rozwój.

Tab. 2. Przypadki kliniczne dotyczące antybiotykoterapii i stosowania probiotyków

	Sytuacja kliniczna	Postępowanie
Penicylina V	5-letnie dziecko leczone fenoksymetylopenicyliną (penicylina V) z powodu anginy paciorkowcowej	Rutynowe stosowanie probiotyków nie jest konieczne. W przypadku obaw rodziców lub czynników ryzyka (np. wcześniejszych hospitalizacji lub chorób współistniejących) można rozważyć probiotyk zgodnie z wytycznymi (patrz tab. 1)
Amoksycylina	2-letnie dziecko leczone amoksycyliną z powodu zapalenia gardła	Jak wyżej
Amoksycylina z kwasem klawulanowym	11-miesięczne niemowlę z zapaleniem ucha środkowego leczone amoksycyliną z kwasem klawulanowym	Ze względu na wysokie ryzyko biegunki probiotyk zgodnie z wytycznymi (patrz tab. 1)
Cefuroksym	4-letnie dziecko hospitalizowane z powodu zakażenia układu moczowego leczone cefuroksymem (cefalosporyna II generacji)	Jak wyżej
Ceftriakson	14-letni pacjent z zapaleniem płuc otrzymujący dożylnie ceftriakson (cefalosporyna III generacji)	Jak wyżej
Klindamycyna	10-letnie dziecko leczone klindamycyną doustnie z powodu ropnia skórno	Jak wyżej
Cefaleksyna	7-letnie dziecko leczone cefaleksyną (cefalosporyna I generacji) z powodu infekcji skóry po urazie	Rutynowe stosowanie probiotyków nie jest konieczne. W przypadku obaw rodziców lub czynników ryzyka (np. wcześniejszych hospitalizacji lub chorób współistniejących) można rozważyć probiotyk zgodnie z wytycznymi (patrz tab. 1)
Eradykacja <i>H. pylori</i>	9-letnie dziecko leczone schematem złożonym (inhibitor pompy protonowej, metronidazol, amoksycylina) z powodu potwierdzonego zakażenia <i>H. pylori</i>	Dodanie <i>S. boulardii</i> (patrz tab. 1) do terapii może zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych (np. biegunki) i poprawić skuteczność leczenia. Probiotyk stosuje się przez cały okres eradykacji
Ceftriakson + metronidazol	12-letnie dziecko po operacji wyrostka robaczkowego z rozlanym zapaleniem otrzewnej	Ze względu na wysokie ryzyko biegunki i zakażenia <i>C. difficile</i> rekomenduje się zastosowanie probiotyku zgodnie z wytycznymi (patrz tab. 1)
Kloksacylina	8-letnie dziecko z zakażeniem skóry w miejscu ukąszenia owada, leczone doustnie koloksyliną	Kloksacylina rzadko wywołuje biegunkę poantybiotykową. Rutynowe stosowanie probiotyków nie jest konieczne. W przypadku obaw rodziców lub czynników ryzyka (np. wcześniejszych hospitalizacji lub chorób współistniejących) można rozważyć probiotyk zgodnie z wytycznymi (patrz tab. 1)
Nieznany probiotyk zakupiony przez rodziców	6-letnie dziecko leczone ceftriaksonem z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc. Rodzice podają probiotyk zakupiony w aptece, który nie figuruje w wytycznych	Weryfikacja składu probiotyku i porada dotycząca stosowania probiotyku, który ma udokumentowaną skuteczność (tab. 1) Probiotyki bez potwierdzonych szczepów nie gwarantują skuteczności ani bezpieczeństwa

ENTEROL®

Saccharomyces boulardii CNCM I-745¹

UNIKALNY
LEK
PROBIOTYCZNY

Razem lepiej

Do antybiotyku
dołącz Enterol



Oporność szczepów probiotycznych na antybiotyki¹

niewrażliwy na antybiotyki (oporny)	Penicyliny				Cefalosporyny			Makrolidy			Fluorochinoliny		Inne			
	Penicylina	Oksacylina	Amoksycyklina	Amoksycyklina z kwasem klawulanowym	Cefuroksym	Cefpodoxym	Cefiksym	Azytromycyna	Klarytromycyna	Klindamycyna	Pristinamycyna	Cyprofloksacyna	Lewofloksacyna	Doksycyklina	Kotrimoksazol	Metronidazol
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103						●	●								●	●
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM 17938	●	●	●	●		●	●					●	●	●	●	●
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35		●				●	●	●	●			●	●		●	●
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		●					●			●		●	●		●	●
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12/DSM 15954							●					●		●		
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101						●	●					●				
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102						●	●					●	●		●	●
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103							●					●			●	●
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104																●
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801		●				●	●					●	●		●	●
<i>Lactobacillus paracasei</i>		●				●	●	●	●			●	●		●	●
<i>Lactobacillus acidophilus</i>						●	●					●	●		●	●
<i>Bifidobacterium bifidum</i>												●				



Nowość

ENTEROL® zawierający *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 może być stosowany ze wszystkimi najpopularniejszymi antybiotykami*.

*Penicylina, oksacylina, amoksycyklina, amoksycyklina z kwasem klawulanowym, cefuroksym, cefpodoxym, cefiksym, azytromycyna, klarytromycyna, klindamycyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, doksycyklina, kotrimoksazol, metronidazol.

Razem lepiej Do antybiotyku dołącz ENTEROL®

ENTEROL (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). **Skład:** Jedna kapsułka/saszетка zawiera 250 mg liofilizowanych drożdżaków *S. boulardii* CNCM I-745. **Kapsułka:** Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna, magnezu stearynian. Skład kapsułki żelatynowej: żelatyna, tytanu dwutlenek. **Saszетка:** Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna, fruktoza, krzemionka koloidalna bezwodna (Aerosil 200), aromat owocowy (zawierający sorbitol E420, linalol, d-limonen, eugenol, butylowany hydroksyanizol E 320). Postać farmaceutyczna: kapsułka/proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. **Wskazania:** Leczenie ostrych biegunek infekcyjnych; zapobieganie biegunkom związanym ze stosowaniem antybiotyków; nawracająca biegunka spowodowana zakażeniem *Clostridium difficile*, jako dodatek do leczenia wankomycyną lub metronidazolem; zapobieganie biegunkom związanym z żywieniem dojelitowym; zapobieganie biegunkom podróży, wspomagająco w leczeniu biegunek występujących w zespole jelita drażliwego (IBS). **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie** Poniżej opisano zalecane dawkowanie u dorosłych i dzieci. *ostra biegunka infekcyjna:* 1 do 2 kaps./sasz. na dobę przez okres do 1 tygodnia *biegunka poantybiotykowa:* 1 do 2 kaps./sasz. na dobę, w trakcie i po antybiotykoterapii; *biegunka spowodowana zakażeniem C.difficile:* 4 kaps./sasz. na dobę przez okres do 4 tygodni; *biegunka związana z żywieniem dojelitowym:* 1 do 2 kaps./sasz. na dobę; *biegunka podróży:* 1 do 4 kaps./sasz. na dobę przez okres do 1

tygodnia. Wspomagająco w leczeniu biegunek występujących w zespole jelita drażliwego (IBS): 1 kaps./sasz. 1 do 2 razy na dobę. Leczenie biegunki należy kontynuować przez kilka dni po ustąpieniu objawów. **Sposób podawania Kapsułka:** Produkt stosować doustnie. Kapsułkę należy połknąć popijając szklanką wody. Kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość wsypać do niewielkiej ilości osłodzonego napoju, pokarmu lub dodać do butelki z pokarmem dla dziecka. U dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest wskazane stosowanie kapsulek ze względu na możliwość zadławienia; zaleca się otwieranie kapsulek i dodawanie ich zawartości do napoju lub pokarmu. **Saszетка:** Produkt stosować doustnie. Zawartość saszетки należy wsypać do niewielkiej ilości wody lub osłodzonego napoju, wymieszać i wypić. Proszek z saszетки można także mieszać z pokarmem lub dodawać do butelki z pokarmem dla dziecka. Postać leku w saszетkach jest szczególnie zalecana do stosowania u dzieci i w żywieniu dojelitowym. U dzieci: wymieszać zawartość saszетки z pożywieniem dziecka. Mieszanka nie może być zbyt gorąca. W żywieniu dojelitowym: lek należy dodać do mieszanki żywieniowej w czasie jej przygotowywania. Ze względu na ryzyko zakażenia drogą powietrzną, saszettek ani kapsulek nie należy otwierać w salach chorych. Osoby z personelu medycznego muszą podczas kontaktu z probiotykami w celu podania ich pacjentom nosić rękawice, po czym natychmiast je wyrzucić i dokładnie umyć ręce. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z cewnikiem założonym do żyły centralnej, pacjenci w stanie krytycznym lub pacjenci ze znacznie zmniejszoną odpornością, ze względu na ryzyko fungemii. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Specjalne ostrzeżenia Biegunka może być objawem innej poważniejszej choroby. Jeżeli utrzymuje się dłużej niż 2 dni lub jeśli w kale pojawi się krew lub wystąpi gorączka, należy zweryfikować dotychczasowe leczenie oraz rozważyć konieczność doustnego lub pozajelitowego nawodnienia. U dzieci poniżej 2 roku życia konieczna jest konsultacja lekarska. Po ustąpieniu biegunki, leczenie można kontynuować przez kilka dni. Podawanie leku nie zastępuje nawodnienia w sytuacji, gdy jest ono niezbędne. Ilość podawanych płynów i drogę ich podawania (doustna lub dożylna) należy dostosować do nasilenia objawów biegunki, wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Dzieci w wieku poniżej 2 lat: konsultacja lekarska może być niezbędna z powodu potencjalnie współistniejącej choroby podstawowej, której biegunka może być tylko niespecyficznym objawem. Odpowiednie nawodnienie może być główną metodą leczenia biegunki u dzieci, a jego wielkość należy systematycznie oceniać. Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: odpowiednie nawodnienie może być główną metodą leczenia biegunki u dzieci. Wielkość nawodnienia pacjenta należy systematycznie oceniać. Nawodnienie prewencyjne lub terapeutyczne należy uzupełniać płynami doustnymi. Zalecane jest sporządzanie gotowych płynów nawadniających, ściśle przestrzegając instrukcji przygotowania. Stężenie sodu (Na⁺) powinno być w granicach 30-60 mmol/litr, niższe stężenia zarezerwowane są dla mniej poważnych przypadków odwodnienia. Uzupełnianie jonów chloru (Cl⁻) i potasu (K⁺) może być niezbędne dla skompensowania ich utraty poprzez drogę pokarmową. Zalecane stężenie glukozy w stosowanych płynach nawadniających powinno być w zakresie 74-110 mmol/litr. Dodatek hydrolizowanych białek lub aminokwasów nie powodował znaczącego polepszenia zarówno nawodnienia, jak i stanu odżywienia pacjentów. Dzieciom należy bardzo często podawać płyny, tj. co 15 minut. Objętość płynów nawadniających podawana pacjentowi powinna być ekwiwalentem utraty masy ciała, tj.: 50-100 ml w odwodnieniu powodującym utratę 5 do 10 % masy ciała. W przypadku ciężkiej lub przedłużającej się biegunki z towarzyszącymi wymiotami i odmową przyjmowania pokarmów należy rozważyć doustne lub pozajelitowe nawadnianie pacjenta. Dorosli i dzieci w wieku powyżej 6 lat: jeżeli biegunka trwa dłużej niż 2 dni, należy zweryfikować dotychczasowe leczenie i wziąć pod uwagę konieczność doustnego lub pozajelitowego nawodnienia pacjenta. Odnotowano bardzo rzadko występujące przypadki fungemii (oraz dodatnich wyników posiewów krwi wykrywających szczepy *Saccharomyces*) i posocznicy, głównie wśród pacjentów z cewnikiem założonym do żyły centralnej, w stanie krytycznym lub ze znacznie osłabioną odpornością, przeważnie powodującej gorączkę. W większości przypadków skutek był zadowalający po zaprzestaniu podawania *Saccharomyces boulardii*, zastosowaniu leczenia przeciwgrzybiczego i usunięciu kaniuli w razie potrzeby. Jednakże u niektórych pacjentów w stanie krytycznym nastąpił zgon (patrz punkty 4.3 i 4.8). Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających żywe drobnoustroje, należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem w obecności pacjentów, szczególnie z wkluciem centralnym, ale także obwodowym, również tych, którzy nie przyjmują *Saccharomyces boulardii*, aby uniknąć możliwości jakiegokolwiek zakażenia za pośrednictwem rąk i (lub) rozprzestrzeniania się drobnoustrojów w powietrzu (patrz punkt 4.2). Produkt zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt zawiera fruktozę, dlatego pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy (ang. Hereditary fructose intolerance HFI) nie powinni przyjmować tego produktu. Produkt zawiera glukozę, dlatego pacjenci z rzadkim zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Ponadto ze względu na zawartość tej substancji produkt może działać szkodliwie na zęby. Ze względu na zawartość sorbitolu należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Ten produkt leczniczy zawiera substancje zapachowe, które są składnikami aromatu owocowego: linalol, d-limonen i eugenol. Środki ostrożności dotyczące stosowania. Należy poinformować pacjenta o konieczności: – rehydratacji (odpowiedniego nawodnienia organizmu) poprzez spożywanie dużych ilości słonych lub słodkich napojów, w celu wyrównania strat płynów spowodowanych biegunką (średnie dzienne zapotrzebowanie osoby dorosłej na wodę wynosi 2 litry) – utrzymania odpowiedniego reżimu żywieniowego wykluczając niektóre pokarmy, takie jak: owoce, zielone warzywa, pikantne potrawy, mrożona żywność, schłodzone napoje; natomiast zalecane jest spożywanie grillowanego mięsa i ryżu. Należy rozważyć ograniczenie spożywania mleka i pokarmów mlecznych. Enterol zawiera żywe komórki, które rozwijają się w temperaturze 37°C. Z tego powodu nie należy mieszać produktu z płynami lub potrawami, które są zbyt gorące (temperatura powyżej 50° C), mrożone lub zawierają alkohol. **Działania niepożądane:** Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często (> 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100), rzadko (≥ 1/10000, < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000, włącznie z wystąpieniem pojedynczych przypadków), częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Klasyfikacja według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA; zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia; rzadko, zaparcia: częstość nieznana. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: fungemia u pacjentów z wkluciem centralnym i w stanie krytycznym lub pacjentów ze znacznie zmniejszoną odpornością (patrz punkt 4.4); bardzo rzadko, posocznica u pacjentów w stanie krytycznym lub ze znacznie osłabioną odpornością (patrz punkt 4.4); częstość nieznana. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka miejscowa, reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd; bardzo rzadko. Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne, obrzęk twarzy, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka na całym ciele (osutka); bardzo rzadko. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** BIOCODEX, avenue Gallieni, 94250 Gentilly, Francja. Pozwolenia nr: 7484 (kapsułki), 7485 (saszетки), 27125 (Enterol Forte) wydane przez Prezesa URPL. **Kategoria dostępności:** produkty lecznicze wydawane bez przepisu lekarza – OTC. **Data ostatniej aktualizacji** ChPL: 08.2023 r. (kapsułki); 08.2023 r. (saszетки).

- ▶ Modulacja układu odpornościowego: probiotyki mogą wpływać na regulację odpowiedzi zapalnej gospodarza, na przykład poprzez modulację produkcji cytokin i aktywację układu odpornościowego, co pomaga kontrolować infekcje i stany zapalne.
- ▶ Odbudowa funkcji bariery jelitowej: probiotyki wspierają integralność bariery jelitowej, co może zapobiegać translokacji patogenów i ich toksyn przez ścianę jelita.

Czy probiotyki pomagają w odbudowie mikrobioty zaburzonej przez antybiotyki?

Powszechnie znane są hasła: „probiotyk X jako wsparcie podczas i po antybiotykoterapii”, „do odbudowy mikrobioty” czy „do stosowania w celu regeneracji oraz przywrócenia homeostazy mikrobiomu”. Chociaż wykazano, że probiotyki mogą łagodzić skutki stosowania antybiotyków, ich wpływ na pełną regenerację mikrobioty jelitowej nadal pozostaje przedmiotem dyskusji [2]. Naukowcy zwracają uwagę na niedostatek badań, które bezpośrednio analizowałyby tę kwestię. Dotychczasowe dane wskazują, że probiotyki nie są w stanie przywrócić mikrobioty do stanu sprzed antybiotykoterapii. Niektóre badania sugerują, że mogą one wpływać na funkcje mikrobioty lub wprowadzać zmiany w jej składzie, które bywają interpretowane jako korzystne. Jednak ograniczenia metodologiczne i brak standardów oceny zdrowego składu mikrobioty utrudniają jednoznaczne wnioski. Co interesujące, działanie probiotyków jest najczęściej pośrednie – opiera się na modulacji aktywności istniejącej mikrobioty oraz interakcji z organizmem gospodarza, a nie na bezpośredniej odbudowie jej pierwotnego składu.

Podsumowując, brakuje jednoznacznych dowodów na zdolność probiotyków do pełnej regeneracji mikrobioty po antybiotykoterapii. Proces ten zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj antybiotyku, czas leczenia czy indywidualne cechy pacjenta. Mimo tego, kliniczne korzyści wynikające ze stosowania określonych szczepów probiotyków, w szczególności w zapobieganiu biegunce związanej z antybiotykami, są dobrze udokumentowane i uwzględnione w międzynarodowych wytycznych (tab. 1).

Jakie są wyzwania w badaniach nad odbudową mikrobioty?

Podstawową trudnością w interpretacji danych w tej dziedzinie jest brak jednoznacznych definicji tego, czym jest zaburzenie mikrobioty (tzw. dysbioza) [17], jak je mierzyć oraz w jaki sposób oceniać proces odbudowy. Wykorzystywane w badaniach metody różnią się znacząco, co utrudnia syntezę dowodów i wyciąganie jednoznacznych wniosków. Zdaniem naukowców ocena mikrobioty powinna obejmować wiele parametrów, takich jak: różnorodność, względna i absolutna liczebność

drobnoustrojów oraz wskaźniki związane z gospodarzem. Jednak nawet często stosowane miary, takie jak różnorodność taksonomiczna czy funkcjonalna, mają swoje ograniczenia. Zredukowanie wielowymiarowych danych mikrobioty do jednego wskaźnika może prowadzić do uproszczeń, a różne mikrobioty mogą wykazywać identyczne wartości tej samej miary. Co więcej, nadal nie wiadomo, które wskaźniki różnorodności są najbardziej istotne dla zdrowia. Naukowcy podkreślają, że przyszłe badania powinny uwzględniać unikalne efekty działania poszczególnych antybiotyków na mikrobiotę oraz różnorodne oddziaływania specyficznych gatunków i szczepów probiotyków na proces odbudowy [2].

Czy stosować szczepy probiotyków niewymienione w wytycznych, jeśli ulotka wskazuje na „odbudowę mikrobioty jelitowej”?

Stosowanie szczepów probiotycznych niewymienionych w wytycznych nie jest zalecane, nawet jeśli w ulotce wskazano na ich potencjalną rolę w „odbudowie mikrobioty jelitowej”. Wytyczne bazują na dowodach naukowych z badań z randomizacją, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo określonych szczepów probiotyków w określonych wskazaniach. W przypadku szczepów spoza wytycznych często brakuje takich danych, co uniemożliwia ocenę ich skuteczności. Należy pamiętać, że obecnie nie istnieje jednoznaczna definicja „odbudowy mikrobioty”, co dodatkowo utrudnia ocenę tego procesu. Dlatego najlepiej wybierać probiotyki o udokumentowanym działaniu wymienione w wytycznych (tab. 1).

Podsumowanie

Czy antybiotyki i probiotyki to niezbędny duet, czy zbędny wydatek? Odpowiedź na to postawione w tytule pytanie nie jest jednoznaczna i zależy od konkretnej sytuacji klinicznej oraz indywidualnych cech pacjenta. Antybiotyki, choć nieodzowne w leczeniu zakażeń bakteryjnych, wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak biegunka poantybiotykowa czy zakażenia *C. difficile*. W przypadku pacjentów z grup ryzyka zastosowanie probiotyków o udokumentowanej skuteczności pozwala zmniejszyć ryzyko tych powikłań, co sprawia, że antybiotyki i probiotyki mogą tworzyć skuteczny duet rekomendowany w międzynarodowych wytycznych. W populacjach niskiego ryzyka rutynowe stosowanie probiotyków może być mniej uzasadnione, szczególnie z ekonomicznego punktu widzenia. Jednak działania niepożądane mogą wystąpić również w tych grupach, co wymaga indywidualnego podejścia do każdej sytuacji. Decyzja o zastosowaniu probiotyków powinna uwzględniać nie tylko dane naukowe i analizę kosztów i korzyści, ale również preferencje pacjenta.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.