

## Biegunka poantybiotykowa po amoksycylinie u dziecka. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Antibiotic associated diarrhea after amoxicillin in a child. Case report and literature review*

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Antybiotyki to środki lecznicze często stosowane u pacjentów pediatrycznych w celu leczenia powszechnych infekcji w tej grupie wiekowej. Ich podawanie może wywołać biegunkę. To jedno z najczęstszych działań niepożądanych antybiotykoterapii u dzieci definiowane jest jako oddawanie przez dziecko stolców częściej niż dotychczas i/lub stolców o luźniejszej konsystencji, których pojawianie się ma związek z antybiotykoterapią, a nie można ich wytłumaczyć inną przyczyną. Na związek wystąpienia biegunki z antybiotykoterapią wskazuje okres wystąpienia objawów nie dłuższy niż 8 tygodni od rozpoczęcia stosowania antybiotyku. Jej przebieg stwarza ryzyko odwodnienia, szczególnie istotnego aspektu u małych dzieci. **Materiał i metody:** Przypadek 3 miesięcznej dziewczynki leczonej z powodu zakażenia dróg oddechowych amoksycyliną z kwasem klawulanowym, u której po podaniu 3 dawki leku pojawiła się biegunka. Po konsultacji z lekarzem z powodu jej nieustępowania przez 24 godziny lek odstawiono, a antybiotykoterapię kontynuowano z zastosowaniem azytromycyny z zaleceniem dalszego nawadniania doustnego i stosowaniu probiotyku (*Lactobacillus rhamnosus* GG). **Wyniki.** Objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia amoksycyliną. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia biegunki, jednego z najczęstszych działań niepożądanych antybiotykoterapii. (*Farm Współ* 2021; 14: 289-293) doi: 10.53139/FW.20211437

*Słowa kluczowe:* biegunka poantybiotykowa, działanie niepożądane leku, dzieci

#### Summary

**Background.** Antibiotics are medications often used in pediatric patients to treat infections that are common in this age group. Their administration may cause diarrhea. It is one of the most common adverse effects of antibiotic therapy in children, defined as passing stools more frequently than before and / or looser stools, the appearance of which is related to antibiotic therapy and cannot be explained by another cause. The period of onset of symptoms not longer than 8 weeks from the start of antibiotic use indicates the relationship between the occurrence of diarrhea and antibiotic therapy. Its course creates a risk of dehydration which is a particularly important aspect in young children. **Material and methods:** The article describes a case of a 3-month-old girl treated with amoxicillin / clavulanic acid because of an infection of the respiratory tract with, who developed diarrhea after the administration of antibiotic's third dose. After consulting a doctor, the drug was discontinued for 24 hours, and antibiotic therapy was continued with the use of azithromycin, with the recommendation of oral hydration and the use of a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG). **Results.** Symptoms resolved upon discontinuation of amoxicillin treatment. **Conclusions.** The described case confirms the risk of diarrhea, one of the most common adverse effects of antibiotic therapy. (*Farm Współ* 2021; 14: 289-293) doi: 10.53139/FW.20211437

*Keywords:* antibiotic associated diarrhea, adverse drug reaction, children

#### Wstęp

Antybiotyki to środki lecznicze często stosowane u pacjentów pediatrycznych w celu leczenia powszech-

nych infekcji w tej grupie wiekowej takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie gardła, zapalenie płuc i innych infekcji dróg oddechowych, które są diagno-

zowane głównie w warunkach ambulatoryjnych [1]. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na utrzymujący się, ogólnosiwiatowy wysoki poziom częstości przepisywania środków przeciwbakteryjnych w grupie najmłodszych pacjentów — niemowląt i dzieci. Są one podawane od 15 do 20% dzieci leczonych w oddziałach ratunkowych w USA [2]. Ich użycie jest coraz częstsze wśród hospitalizowanych dzieci – amerykańska analiza lat 2017–2018 wykazała, że średnio u 36,3% pacjentów pediatrycznych podczas pobytu w szpitalu stosowano antybiotykoterapię – w 2011 roku u 30,7% dzieci [3]. Wysoki wskaźnik stosowania antybiotyków oraz ich nieuzasadnione podawanie w infekcjach wirusowych często występujących u dzieci sprzyja powstawaniu oporności na ich działanie przeciwdrobnoustrojowe [4]. Ponadto antybiotyki niszcząc bakterie chorobotwórcze odpowiedzialne za zakażenie, powodują dysbiozę mikroflory jelitowej – stan ilościowego i jakościowego zaburzenia składu ekosystemu bakteryjnego jelit. Chociaż rozwój mikrobioty jelitowej rozpoczyna się już w okresie życia płodowego to intensywna kolonizacja przewodu pokarmowego następuje w chwili porodu, podczas ekspozycji na bakterie dróg rodnych (w przypadku porodu drogami natury) lub na bakterie bytujące w obszarze skóry, jeśli poród następuje drogą cięcia cesarskiego. W okresie noworodkowym wpływ na skład mikrobioty ma sposób karmienia. Korzystny efekt obserwuje się w przypadku karmienia naturalnego mlekiem kobiecym, które prócz wartości odżywczych zawiera białka o właściwościach antybakteryjnych wobec patogenów, wydzielniczą immunoglobulinę A, bakterie (u dzieci karmionych naturalnie dominują w przewodzie pokarmowym *Bifidobacteria* i *Lactobacillus*) oraz oligosacharydy o działaniu prebiotycznym. Mikrobiota niemowlęcia jest bardzo niestabilna i charakteryzuje się małym zróżnicowaniem drobnoustrojów. Wprowadzenie diety stałej i bardziej zróżnicowanej w późniejszym etapie rozwoju mikrobioty umożliwia rozwój nowych gatunków bakterii i osiągnięcie właściwej wśród nich równowagi. Pod koniec pierwszego roku życia dziecko posiada wyraźny profil mikrobioty. Stabilizacja mikrobioty jelitowej następuje około 2 roku życia, a jej skład przypomina mikroflorę osoby dorosłej około 5-7 roku życia [5-7]. Nie wszystkie antybiotyki wpływają w taki sam sposób na mikroflorę jelitową. Na przykład wankomycyna i metronidazol istotnie zmieniają skład mikroflory (w różnych mechanizmach), ogólna gęstość bakterii jest mniejsza po leczeniu metronidazolem, ale pozostaje

taka sama po leczeniu wankomycyną. Również droga podania leku przeciwbakteryjnego ma znaczenie, ponieważ pozajelitowe leczenie antybiotykami może wpływać na mikrobiom jelitowy poprzez wydalanie antybiotyku z żółcią do światła jelita [8].

Dysbioza mikroflory jelitowej jest jednym z czynników wymienianych w patogeniezie szeregu chorób przewodu pokarmowego (martwicze zapalenie jelit u noworodków, zespół jelita nadwrażliwego) a także o podłożu autoimmunologicznym (cukrzyca typu 1, otyłość, stwardnienie rozsiane, celiakia), chorób alergicznych i ośrodkowego układu nerwowego. W wyniku dysbiozy ilość korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii ulega redukcji, co prowadzi do rozwoju patogennej mikroflory i może spowodować zaburzenia przewodu pokarmowego [6,9-10].

## Opis przypadku

U 3 miesięcznej dziewczynki z powodu zakażenia dróg oddechowych rozpoczęto antybiotykoterapię z zastosowaniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym 90 mg + 6,4 mg/kg m.c./d w 2 dawkach podzielonych. Po podaniu 3 dawki pojawiła się biegunka (kilka wypróżnień na dobę). Od początku terapii prowadzonej w warunkach domowych stosowano także naturalne metody obniżania temperatury (chłodne okłady na czoło, klatkę piersiową i kończyny) oraz kontrolowano odpowiednie nawadnianie. Ponieważ ilość wypróżnień nie malała, po konsultacji, lek odstawiono a antybiotykoterapię kontynuowano z zastosowaniem azytromycyny z zaleceniem dalszego nawadniania doustnego i stosowaniu probiotyku (*Lactobacillus rhamnosus GG*). Do tej pory dziewczynka nie była leczona z powodu innych schorzeń. Podawano jej tylko witaminę D w dawce 400 j.m.

## Omówienie

Biegunka poantybiotykowa (AAD, ang. *Antibiotic Associated Diarrhea*) to szerokie pojęcie, w którego skład wchodzi: wtórne do antybiotykoterapii i dysbakteriozy zaburzenia trawienia i wchłaniania cukrów (biegunka osmotyczna), biegunka wywołana przez bezpośrednio toksyczne oddziaływanie antybiotyku na enterocyty, reakcje alergiczne, dekoniugacja kwasów żółciowych, stymulacja perystaltyki przez motylinopodobne działanie np. erytromycyny, namnażanie się grzybów (np. *Candida albicans*) oraz biegunka związana z zakażeniem toksynotwórczymi szczepami *Clostridium difficile* (*C. difficile*) – (CDI, ang. *C. difficile*

*infection*) [11-13]. To jedno z najczęstszych działań niepożądanych antybiotykoterapii u dzieci definiowane jest również jako oddawanie przez dziecko stolców częściej niż dotychczas i/lub stolców o luźniejszej konsystencji, których pojawianie się ma związek z antybiotykoterapią, a nie można ich wytłumaczyć inną przyczyną. Na związek wystąpienia biegunki z antybiotykoterapią wskazuje okres wystąpienia objawów nie dłuższy niż 8 tygodni od rozpoczęcia stosowania antybiotyku [14-15]. Chociaż biegunka związana z antybiotykami (AAD) i zakażenia *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (CDI) są szeroko badane w populacjach dorosłych, dane o populacji pediatrycznej są ubogie, zwłaszcza o przypadkach zakażeń *C. difficile* a interpretacje danych utrudnia przyjmowanie różnych definicji tego działania niepożądanego. Badania Kotowskiej i wsp. wykazały, że częstość biegunki poantybiotykowej u dzieci w Polsce wynosi ok. 17%, a antybiotykami najczęściej ją wywołującymi były: amoksycylina (35%), parenteralnie podawany cefuroksym (31,6%) i amoksycylina z kwasem klawulanowym (29,4%). Zdecydowanie rzadziej biegunka występowała u o dzieci leczonych penicyliną (5,6%) oraz cefuroksymem w postaci proleku (aksetyl cefuroksymu) (3,3%), żadnego przypadku biegunki poantybiotykowej nie zaobserwowano podczas leczenia makrolidami [11]. To ryzyko AAD potwierdzają inne badania w których powikłanie to występowało także częściej podczas podawania aminopenicyliny bez/z klawulanianem i cefalosporyn. Wykazały one, także wysokie ryzyko tego działania niepożądanego podczas terapii klindamycyną i każdym antybiotykiem działającym na beztlenowce. AAD zdaniem autorów może być wywołane zarówno antybiotykoterapią doustną i dożylną [16]. Metaanaliza 22 badań klinicznych dzieci leczonych przeciwbakteryjnie wykazała różną częstość AAD w tej populacji – od 4,3% do 80% [17]. Autorzy metaanalizy obejmującej lata 1978-2015 sugerują, że częstość występowania AAD u dzieci zależy nie tylko od rodzaju stosowanego antybiotyku ale także wieku pacjenta [15]. W badaniu obejmującym 650 dzieci leczonych ambulatoryjnie antybiotykami doustnymi objawowe AAD wystąpiło u 18% dzieci w wieku 1-2 lat, u 3% dzieci starszych (3-16 lat) [18]. Sugeruje się, że od urodzenia do 6. miesiąca życia niemowlęta są chronione przez przeciwciała matczyne dostarczane z mlekiem matki oraz przez wytworzenie prawidłowego mikrobiomu podczas przejścia przez kanał rodny [19-20]. Noworodki, które nie są karmione piersią lub

rodzą się przez cesarskie cięcie, nie korzystają z tych mechanizmów ochronnych [20]. Obraz kliniczny biegunki związanej z antybiotykoterapią może być zarówno łagodny jak i ciężki, przebiegający z zagrożeniem życia. Biegunka po antybiotykoterapii najczęściej ma przebieg łagodny i samoograniczający się (ustępuje po odstawieniu antybiotyku). W większości przypadków charakteryzuje się wydalaniem płynnego lub wodnego stolca, bez innych związanych z tym objawów – stolce nie są bolesne, nie pojawia się również gorączka. Do rozwoju biegunki może dojść w kilka godzin po podaniu pierwszej dawki antybiotyku, ale może pojawiać się ona również po kilku tygodniach po zakończeniu antybiotykoterapii. Zazwyczaj objawy ustępują samoistnie po 48 godzinach i nie wymagają interwencji lekarskiej. Jednak w niewielu przypadkach może przyjmować ostrą postać, której objawy sugerują wystąpienie zapalenia jelita grubego. Etiopatogeneza AAD pozostaje ciągle nie w pełni poznana. Istotny wpływ na jej wystąpienie ma zmiana składu ekosystemu mikrobiontów przewodu pokarmowego, ale uwzględnia się także inne czynniki – zaburzenia motoryki jelit, zespół złego wchłaniania wynikający z uszkodzenia błony śluzowej, zaburzenia trawienia węglowodanów oraz nieprawidłową degradację wolnych kwasów żółciowych. Antybiotykoterapia zaburzając równowagę mikrobiotyczną powoduje, że miejsce korzystnych szczepów bakteryjnych *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* zajmują drobnoustroje patogenne, na przykład *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*. Do czynników predysponujących do wystąpienia AAD zalicza się przede wszystkim długotrwałą antybiotykoterapię, szczególnie z zastosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz gorzej wchłaniających się w jelitach, występowanie chorób ogólnoustrojowych o ciężkim przebiegu, zaburzenia odporności, hospitalizacje, przebycie biegunki po zastosowaniu antybiotyku w przeszłości oraz młody wiek (poniżej 6. roku życia) [6,14]. Zapobieganie AAD polega na odpowiednim stosowaniu tych leków, ograniczaniu stosowania antybiotyków o szerokim spektrum i podawaniu probiotyków podczas antybiotykoterapii. Należy zachować ostrożność, aby nie podawać bakteryjnego szczepu probiotyku, który jest wrażliwy na przepisany antybiotyk. Metaanaliza 22 randomizowanych, kontrolowanych badań testujących różne probiotyki w profilaktyce pediatrycznego AAD wykazała, że tylko dwa typy probiotyków były

znacząco skuteczne w pediatricznym AAD: drożdże, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*S. boulardii*) oraz probiotyk bakteryjny *Lactobacillus rhamnosus* GG [17]. Wyniki te zostały potwierdzone w późniejszych badaniach Szajewskiej, Drapera i Gou [16,21-22]. Analiza Guo i wsp. uwzględniająca 33 badania (6352 uczestników) oceniała probiotyki zawierające *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* lub *Streptococcus spp.*, podawane pojedynczo lub w połączeniu. Zdaniem autorów korzyści z wysokich dawek probiotyków (np. *Lactobacillus rhamnosus* lub *Saccharomyces boulardii*) muszą zostać potwierdzone w dużym, dobrze zaprojektowanym, wielośrodkowym badaniu z randomizacją. Aktualny stan wiedzy nie pozwala wyciągać jednoznacznych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa innych środków probiotycznych jako dodatku do antybiotyków u dzieci [22].

## Podsumowanie

Biegunka jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych antybiotykoterapii. Może być jednak ona także pierwszym objawem wielu chorób, np. infekcji wirusowej, pasożytniczej lub bakteryjnej, celiakii czy chorób zapalnych jelit. Dlatego ważna jest identyfikacja jej przyczyny. Jej przebieg stwarza ryzyko odwodnienia, szczególnie istotnego aspektu u małych dzieci. Im mniejsze dziecko (noworodek, niemowlę, przedszkolak) tym szybciej postępuje odwodnienie

spowodowane biegunką. Dlatego w przypadku dzieci każdy gwałtowny epizod biegunkowy powinien być konsultowany z lekarzem, aby wdrożyć nie tylko szybkie leczenie, ale także zapobiec odwodnieniu, które może być groźne dla zdrowia i życia dziecka.

Najlepszym sposobem zapobiegania występowania biegunek wywołanych antybiotykoterapią jest racjonalne przyjmowanie leków przeciwbakteryjnych. Antybiotyki powinny być zażywane wyłącznie po przepisaniu ich przez lekarza. W czasie ich stosowania należy przyjmować probiotyki, które odbudowują naturalną florę fizjologiczną. W zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków zarówno u dorosłych, jak i u dzieci najlepiej udokumentowana jest rola *Saccharomyces boulardii* oraz *Lactobacillus* GG.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorsz@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Chavez-Bueno S, Stull TL. Antibacterial agents in pediatrics. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):865-80.
2. Poole NM, Shapiro DJ, Fleming-Dutra KE, et al. Antibiotic Prescribing for Children in United States Emergency Departments: 2009-2014. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20181056.
3. Griffith HG, Dantuluri K, Thurm C, et al. Considerable variability in antibiotic use among US children's hospitals in 2017-2018. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(5):571-8.
4. Anderson R, Rhodes A, Cranswick N, et al. A nationwide parent survey of antibiotic use in Australian children. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(5):1347-51.
5. Skrzydło-Radomańska B, Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Gastroenterol Klin.* 2018;10(4):123-34.
6. Węgielska I, Suliburska J. Wpływ leków na mikroflorę jelitową. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016;7(1):1-7.
7. Gałęcka M, Bartnicka A, Szewc M i wsp. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej u niemowląt warunkiem zachowania zdrowia. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2016;13:359-67.
8. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;(1):61-76.
9. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(16):2959-77
10. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-32.
11. Kotowska M, Albrecht P. Biegunka poantybiotykowa. <https://forumpediatrii.pl>
12. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):103.

13. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res.* 2018;128:63-72.
14. Zielińska-Duda H, Jakubowska-Zajac B, Czerwionka-Szaflarska i wsp. Biegunka związana z antybiotykoterapią wywołana przez *Clostridium difficile* u małych dzieci –obserwacje własne. *Pediatr Pol.* 2013;92-6.
15. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-104.
16. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495-506.
17. McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and *Clostridium difficile* Infections with Probiotics: a meta-analysis. *World J Meta-analysis.* 2013;1:102-20.
18. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:22-6.
19. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol.* 1984;28:975-86.
20. Penders J, Vink C, Driessen C, et al. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;243:141-7.
21. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes.* 2017;8(4):507-19.