

SANTAX – FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

MUDr. Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Průjem není samostatné onemocnění. Jedná se o symptom, který bývá nejčastěji charakterizován jako časté vyprazdňování řídké a neformované stolice. Čistě etiologicky může být průjem, tedy diarrhoea, dělen na průjem infekční a neinfekční.

Infekční průjemová onemocnění jsou ve vyspělých zemích světa druhou nejčastější nákazou, hned po infekcích respiračního traktu. V zemích rozvojových tato onemocnění představují problém mnohem většího rozměru, neboť zde na průjmy umírá kolem 5–10 milionů obyvatel, z čehož přibližně jednu polovinu představují děti do pátého roku života. Zatímco však v těchto zemích je pojem průjmu spojen zejména s nízkou životní úrovní a nízkým životním standardem, v zemích vyspělých bývá jeho etiologie často spojována s nadužíváním antibiotik, jejich nečlenou preskripcí a nerespektováním jejich spektra účinku. Následkem takového užívání antibiotik, byť primárně za zcela jiným účelem, může být vymizení fyziologické střevní mikroflóry s následným pomnožením do té doby neškodných patogenů, jako jsou zejména *Clostridium difficile*. Takové stavy jsou typické zejména pro užívání linkosaminů, ale i pro celou řadu dalších širo-

Tabulka 1. Inhibice toxinem A vyvolané enteritidy proteázou *Saccharomyces boulardii* (Castagliuolo et al., 1996)

injekce	poškození epitelu	kongesce a otok	infiltrace neutrofilů
kontrolní vzorek (n=21)	0,3±0,1	0,3±0,1	0,40±0,1
toxin A (a=12)	1,8±0,1**	1,8±0,3**	1,9±0,2**
toxin A + oktyl sefaroza <i>S. boulardii</i> (n=8)	0,7±0,3*	1,5±0,4**	1,5±0,3**

kospektrých antibiotik. Hledají se tedy způsoby, jak takovému nežádoucímu účinku předejít, resp. jak s ním bojovat a vzniklý stav nějakým způsobem léčit. Cílem není ani tak eradikovat přemnožený mikroorganismus, nýbrž nastolit znovu fyziologickou mikroflóru střevní, kde jednotlivé mikrobiální kmeny budou ve vzájemné rovnováze. Takového stavu je možno dosáhnout omezením množení takového fakultativně patogenního agens. V posledních letech se objevují studie ukazující takový efekt u některých druhů kvasinek rodu *Saccharomyces*, které vykazují určitý inhibiční účinek na růst *Clostridií* (jakožto původců dobře známých pseudomembranózních kolitid).

Preparát Santax je právě příkladem léčiva obsahujícího živoucí kvasinky *Saccharomyces boulardii* (*Saccharomyces cerevisiae*

Hansen CBS 5926), kde jedna tobolka 250 mg obsahuje $4,5 \times 10^9$ životaschopných buněk.

Mechanismus působení

Způsob, jakým funguje *S. boulardii* u těchto stavů není ještě zcela znám do všech detailů a podrobností. Nicméně je známa spousta mechanismů, kterými by právě tato kvasinka mohla pozitivně působit na restituci fyziologické mikroflóry střevní. Tyto kvasinky si udržují svou životaschopnost v průběhu celého zažívacího traktu a nejsou pro lidský organizmus toxické.

Serinová proteáza *Saccharomyces boulardii* (dále Sb) inhibuje střevní účinky clostridiového toxinu A hydrolytickým štěpením jeho molekuly a inhibicí jeho vazby na glykoproteinový receptor kartáčového lemu. Tento receptor je proti kvasinkové proteáze chráněn slizničním pláštěm a nepohyblivou vrstvou vody. Následuje pokles ileální sekrece, permeability epitelu a omezení histologicky znatelných známek inflamace. Castex et al. uvádí, že léčba myši Sb, které byly poté vystaveny *C. difficile* vedla k 1 000× většímu snížení titru toxinu ve stolici, avšak nevedla k signifikantním změnám počtu bakterií *C. difficile*, což potvrzuje trávení toxinu kvasinkovou proteázou.

U lidských dobrovolníků buňky Sb a jejich vedlejší produkty, jako například glukany, potencují obranyschopnost hostitele aktivací retikuloendoteliálního systému a systému komplementu (alternativní cesta). V podmínkách *in vitro* jsou Sb schopny aktivovat komplement přímo a fixovat C3b. U zdravých dobrovolníků dochází ke změnám v krevním obraze (4). Bylo pozorováno zvýšení erytrocytů, leukocytů, polymorfonukleárů, zvýšení složek komplementu C3 a C5, či v neposlední řadě zvýšení sérové antikomplementové aktivity.

Perorální aplikací Sb buněk vyvíjejícím se zvířatům se signifikantně zvýšila koncentrace IgA a sekretorické komponenty imunoglobulinů (dále SC glykoprotein) v tenkém střevě.

SC glykoprotein je lokalizován v bazolaterální membráně střevních krypt, kde působí jako receptor pro IgA. Společně se pak internalizují do epitelální buňky a následně transportují k apikální membráně, kde se pak uvolňují do střevního lumina. Mechanismus stimulace imunoglobulinu není ovšem zcela přesně objasněn. Má se ovšem zato, že polysacharidy obsažené v membráně (hl. b-1, 3-polyglukoparynóza a mannany) mají vysoký imunogenní potenciál.

Indikace

Hlavní indikační parketou tohoto preparátu jsou akutní průjemová onemocnění, zejména průjmy etiologicky spojené hlavně s redundantní a často i necílenou aplikací širokospektrých antibiotik, která způsobila dysbalanci střevní flóry.

Dále je možná aplikace za účelem prevence a symptomatické terapie cestovních průjmů.

V neposlední řadě je možné je aplikovat při umělé výživě pacienta sondou.

Některé studie rovněž poukazují na možné užití v rámci terapie mykóz způsobených kvasinkou *Candida albicans* (10).

Farmakokinetické parametry

Perorálně aplikovaný preparát obsahující životaschopné kvasinky *Saccharomyces boulardii* působí lokálně v gastrointestinál-

ním traktu, kde u potkanů a člověka působí zvýšení aktivity disacharidáz střevní sliznice, což vede k následnému zlepšení resorpce sacharidů a zvýšení hladiny glykémie. Eliminace je realizována exkrecí stolicí.

Klinické studie

Saccharomyces boulardii je již řadu let řadí do popředí zájmu mnoha vědeckých pracovišť, zejména proto, že otázka podávání antibiotik a nežádoucích účinků s jejich aplikací spojených je stále aktuálnější a žhavější. Je to dáno zejména nízkým výskytem nežádoucích vedlejších účinků u preparátu a přiměřeným efektem u průjemových stavů doprovázejících např. neuváženou aplikaci antibiotik. Terapeutický efekt probiotik, zahrnujících samozřejmě i tento preparát prokazuje např. ve své studii (6), kde popisuje účinnost nejenom zde zmiňovaných kvasinek, nýbrž i preparátů obsahujících gram pozitivní laktobacily ve srovnání s placebem užitých u pacientů jako preventivní opatření při antibiotiky asociovaném průjemovém onemocnění.

Zvláštní skupinu pak představují pacienti imunokompromitováni, ať již iatrogenně či vlastním onemocněním, kde oslabený imunitní systém nemůže zřejmě adekvátně reagovat na podaný preparát, a tak vyvstává riziko vzniku fungémie a septického syndromu spojeného se vzrůstem leukocytů, abdominálním meteorismem či respirační insuficiencí (14). Odebrané hemokultury ve Viggianově studii takto postižených pacientů byly pozitivní právě na aplikovanou *Saccharomyces boulardii*.

Aldemir et al. (1) popisuje inhibiční působení *Saccharomyces* na přestup mikroorganismů ze střevního lumina do jiných orgánů (zejm. jater a sleziny) při navozené obstrukci střevní a dále poukazuje protektivní vliv na integritu střevní sliznice.

Peret et al. (11) ve studii s imunokompromitovanými zvířaty (myši) objevuje zajímavý fenomén paradoxního účinku, čímž se zde rozumí efekt inverzní dávce. Čím vyšší byla aplikována dávka *Saccharomyces*, tím vyšší byl přesun mikrobů přes stěnu střevní a zároveň byl nejvyšší váhový úbytek.

Nežádoucí účinky

Terapie tímto přípravkem může vést k projevům intestinální dyspepsie, zejména pak zvýšené flatulenci.

Zřídka se mohou vyskytnout projevy přecitlivělosti na preparát, zejména pak v podobě pruritu, event. lokálního či generalizovaného exantému, příp. urtiky. Ojedinele je popisován i tzv. Quinckeho edém.

U imunokompromitovaných pacientů je riziko vzniku fungémie.

Lékové interakce

Celková aplikace antimykotik přirozeně snižuje účinnost přípravku, ne-li ji přímo anuluje. Z těchto důvodů je současné podávání tohoto preparátu společně s antimykotiky možno označit za nevhodnou.

Inhibitory monoaminoxidázy v kombinaci se Santaxem mohou zapříčinit zvýšené vstřebávání látek s adrenergním potenciálem s následným vzestupem krevního tlaku a případná současná terapie antihypertenziv se pak může jevit jako inadequate a nedostačující.

Těhotenství a laktace

V dostupné literatuře nenacházím studie na teratogenicitu, mutagenicitu ani karcinogenitu přípravku. Vzhledem k biologické povaze přípravku a několikaletým zkušenostem s jeho podáváním se však zdá být z tohoto hlediska bezpečným.

Je možno jej rovněž aplikovat v období gravidity i laktace.

Dávkování

- kojenci a děti mladší 4 let:
obsah 1-2 tobolek na den
- dospělí a děti od 4 let:
 - léčba průjemových onemocnění: 1–2 tobolek denně
 - profylaxe průjmů na cestách: 1-2 tobolek denně
 - při průjmech vyvolaných umělým přívodem stravy (sondou): do každého 1 litru stravy přidat obsah 2 tobolek

Literatura

1. Aldemir M, Kokoglu O F, Geyik, M. F., Buyukbayram, H. Effects of octreotide acetate and *Saccharomyces boulardii* on bacterial translocation in an experimental intestinal loop obstruction model of rats. *Tohoku J Exp Med* 2002; 198: 1–9.
2. Boddy AV, Elmer GW, McFarland LV, Levy RH. Influence of antibiotics on the recovery and kinetics of *Saccharomyces boulardii* in rats. *Pharm Res* 1991; 8: 796–800.
3. Brar HS, Surawicz CM. Pseudomembranous colitis: an update. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 51–56.
4. Caetano JA, Parames MT, Babo MJ, Santos A, Ferreira AB, Freitas AA, Coelho MR, Mateus AM. Immunopharmacological effects of *Saccharomyces boulardii* in healthy human volunteers. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 245–259.
5. Czerucka D, Nano JL, Bernasconi P, Rappaport P. Response to cholera toxin of 2 epithelial intestinal cell lines. Effect of *Saccharomyces boulardii*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 383–387.
6. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361.
7. Kirchhelle A, Fruhwien N, Toburen, D. Treatment of persistent diarrhea with *S. boulardii* in returning travelers. Results of a prospective study. *Fortschr Med* 1996; 114: 136–140.
8. Lherm T, Monet C, Nougier B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, Caen D, Malbrunot C. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 797–801.
9. Line JE, Bailey JS, Cox NA, Stern NJ, Tompkins T. Effect of yeast-supplemented feed on *Salmonella* and *Campylobacter* populations in broilers. *Poult Sci* 1998; 77: 405–410.
10. Muller J, Remus N, Harms KH. Mycoserological study of the treatment of paediatric cystic fibrosis patients with *Saccharomyces boulardii* (*Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926). *Mycoses* 1995; 38: 119–123.
11. Peret Filho LA, Penna FJ, Bambirra EA, Nicoli JR. Dose effect of oral *Saccharomyces boulardii* treatments on morbidity and mortality in immunosuppressed mice. *J Med Microbiol* 1998; 47: 111–116.
12. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S11–S13.
13. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, Arrese M, Labarca JA. *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia After *Saccharomyces boulardii* Treatment in Immunocompromised Patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 41–43.
14. Viggiano M, Badetti C, Bernini V, Garabedian M, Manelli JC. *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient with severe burns. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14: 356–358.

V rámci prevence a profylaxe cestovních průjmů se Santax S užívá 1–2 tobolek denně již 5 dnů před započítáním cesty a užívá se toto množství po celou dobu cestování (dovolené).

Santax S se užívá po jídle. Tobolek se užívají celé a zapíjejí se tekutinou.

Závěr

Přípravek Santax je možné označit jako bezpečný, ovšem pouze za podmínky správné indikace a za předpokladu znalosti jeho biologické povahy. Zcela zásadní při jeho podávání je mít na zřeteli aktuální stav pacienta, zejména pak stav jeho imunitního systému. Za předpokladu, že je tento lék správně indikován, můžeme očekávat i vysoký benefit pacienta.