

616.33/.34-008.1-022-084-085.371:576.851.214

VÝSLEDKY KLINICKÝCH ZKOUŠEK ČS. MIKROBIOTIKA „LACTIFERM“

Pplk. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, plk. doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc.,
RNDr. Marie VACKOVÁ, plk. doc. MUDr. Miroslav ŠPLIŇO, CSc.,
genmjr. prof. MUDr. Jaroslav VAŇÁSEK, CSc., MUDr. Jan MOŠŤÁK, CSc.,
plk. MUDr. VÁCLAV POLOMIS, RNDr. Miroslav PECKA
Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP, Hradec Králové
(náčelník: genmjr. prof. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)
Interní oddělení vojenské nemocnice, Brno
(náčelník: pplk. MUDr. Ivan Hošek)
II. interní oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Václav Polomis)

Mikrobiotikum (mikroorganismy k p. o. vakcinaci) — *Streptococcus faecium* M 74 je podáváno k ochranné kolonizaci zažívacího traktu ve veterinární a v posledním období i v hu-

mánní medicíně. Kmen *S. faecium* M 74 byl izolován ve Švédsku ze zažívacího traktu dítěte. Kmen je nepatogenní, nehemolytický, neinvazivní, tvoří součást střevní flóry [8]. Patří do

D skupiny enterokoků, dobře snáší nízké teploty [4, 7, 8].

Předpokládaným efektem je ochranná kolonizace *S. faecium* v gastrointestinálním traktu (GIT), kde probíhá jeho rychlá proliferace. Generační čas je 15–18 minut. Biomasa *S. faecium* působí inhibičně na enterobacteriaceae produkcí kyselin mléčné, octové a mravenčí, tj. výrazným snížením pH v zažívacím traktu. Přesto, že mechanismus působení není dosud jednoznačně vyřešen, není vyloučeno, že jeho podáním dochází také ke stimulaci tvorby protilátok blokujičích aktivní místa bakteriálního povrchu, nebo se může uplatnit přímo, kompeticí na povrchu resorpčního epitelu, což má za následek zamezení adheze potencionálně patogenních mikrobů [1, 4].

Přípravek je doporučován k aplikaci s cílem navození ochranné kolonizační rezistence, ke snížení až odstranění průjmů a výskytu střevních infekcí při dysmikrobii, k rekolonizaci zažívacího traktu po p.o. aplikaci antibiotik [5, 7, 8].

Je řada zpráv, které hodnotí výsledky dosažené při použití *S. faecium* M 74 v experimentu a ve veterinární praxi nebo v prevenci a léčbě u dětí [4, 7, 8]. Chybí doposud zkušenosti s jeho použitím v prevenci a léčbě u dospělých nemocných.

Důležité místo zaujímá problematika prevence a léčby infekcí u imunosuprimovaných osob. Zde stále hledáme nové cesty, jak snížit nebezpečí infekce použitím metod dostupných, levných a nemocnými dobře snášených [2, 3, 5, 6].

V našem sdělení hodnotíme zkušenosti získané s podáním mikrobiotika — *S. faecium* M 74 u dospělých osob.

Metodika, soubor nemocných a výsledky

Klinické zkoušky čs. mikrobiotika „Lactiferm“ probíhaly v určeném období na třech pracovištích ČSLA (OHIP — II. int. klinika v Hradci Králové, interní oddělení VN Brno, II. int. odd. ÚVN Praha). Výběr nemocných dle diagnóz do skupin je uveden v jednotlivých tabulkách. Léčba byla podávána po jídle v dávkách 4×1 nebo 2×2 tobolky za den. Výjimku v dávkování činí jen skupina dobrovolníků — blíže viz tabulka 1. Želatinová tobolka o hmotnosti 450 mg obsahovala 200×10^6 živých lyofilizovaných mikroorganismů *S. faecium* M 74.

Jiné léky, které by mohly ovlivnit či zkreslit účinek Lactifermu, nebyly podávány.

Rozsah a kritéria pro hodnocení klinických a laboratorních kontrol byly zvoleny jednotně pro všechna pracoviště a zaznamenávány do připravených tabulárních protokolů. Vedle anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření jsme sledovali a hodnotili stolicí (počet, charakter, barvu), škroukání, meteorismus, flatulenci, eventuálně plynatost při rtg vyšetření.

Mikrobiologické kontroly prováděly KVE

VLVDÚ JEP Hradec Králové, VÚHEM Praha a mikrobiologické oddělení VN dle jednotně zpracované metodiky. Mikrobiologická vyšetření z dutiny ústní a ze stolice byla prováděna před léčbou, kontrolně po sedmi, čtrnácti dnech, vždy po skončení.

Hemokultury jsme odebírali pravidelně za 24, 48 a 72 hodin pouze ve skupině hematologických nemocných. U ostatních nemocných bylo doporučeno hemokultivační vyšetření pouze při vzestupu teploty.

Z laboratorních vyšetření jsme sledovali FW, KO+ dif., ureu a kreatinin, glykémii, cholesterol, triglyceridy, bilirubin, ALP, AST, ALT, mineralogram séra a moče, krvácivost, srážlivost, protrombinový čas, moč chemicky a sediment. Protokoly obsahovaly také záznam o vedlejších účincích, o celkovém stavu nemocného a závěrečné vyhodnocení účinnosti podání mikrobiotika.

Cíl zkoušek: vyhodnotit ovlivnění dyspeptických obtíží u nemocných, výskyt vedlejších a nežádoucích účinků Lactifermu, jeho vliv na kolonizační rezistenci GIT.

Soubor nemocných a hodnocení jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Soubor tvořilo 9 zdravých dobrovolníků, studentů ve věku 20–21 let. Byly sledovány především změny ve složení střevní mikroflóry po p.o. podání Lactifermu. Zjistili jsme dobrou snášenlivost preparátu, nebyly nežádoucí vedlejší účinky. Denní dávky vyvolaly vzestup enterokoků ve stolici o 1–2 řády. Gramnegativní střevní mikroflóra nebyla Lactifermem prakticky narušena.

Zaznamenali jsme zlepšení dyspepsie u 50 % nemocných. Snášenlivost léku byla dobrá. Střevní mikroflóra nebyla lékem ovlivněna.

Dyspeptické obtíže u této skupiny nemocných nebyly lékem prakticky ovlivněny. Preparát byl ve všech případech dobře snášen. Střevní mikroflóra též neovlivnil.

Lactiferm byl podáván ve skupinách hematologických nemocných s granulocytopenií pod $1,5 \times 10^9/l$ bez zjevných projevů infekce. V I.

Tab. 1

Schéma dávkování Lactifermu dobrovolníkům

Skupina	I	II	III
Počet dobrovolníků	3	3	3
Počet sledovaných dnů	11	11	5
Počet tobolek/24 h	2 × 2	3 × 3	4 × 1
Počet zárodků <i>S. faecium</i> M 74 v 1 tobolce	$2 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^8$	$1 \cdot 10^{10}$
Denní dávka zárodků <i>S. faecium</i> M 74 na osobu	$8 \cdot 10^8$	$1,8 \cdot 10^9$	$4,4 \cdot 10^{10}$

Tab. 2

Podání Lactifermu u onemocnění GIT

Zákl. dg.	Nemocný		Celkové hodnocení účinku		Nežádoucí účinek	Ø doba podání (dny)	Ovlivnění mikroflóry
	počet	věk	účinek	počet nem.			
Funkční střevní dyspepsie	♂ 16 ♀ 1	21—65 Ø 27 61	+ —	9 7 1	0 0	14 15	0 0
Proctocolitis	♂ 1	35	—	1	0	11	0

Vysvětlivky:

♂ = muž
♀ = žena+ = pozitivní účinek při ovlivnění dyspeptických obtíží
— = nedošlo k ovlivnění dyspeptických obtíží u nemocného

Tab. 3

Podání Lactifermu jako součást přípravy před i. v. urografií

Zákl. dg.	Nemocný		Celkové hodnocení účinku		Nežádoucí účinek	Ø doba podání (dny)	Ovlivnění mikroflóry
	počet	věk	účinek	počet nem.			
Glomerulonefritida	♂ 3	21	— +	2 1	0	5	0
Papilomatóza moč. měchýře	Ø 1	22	—	1	0	7	0
Proteinurie	Ø 1	23	—	1	0	5	0

Vysvětlivky:

♂ = muž
♀ = žena+ = pozitivní ovlivnění dyspeptických obtíží
— = bez účinku na dyspeptické obtíže vyšetřovaných

Tab. 4

Podání Lactifermu u hematologických nemocných

Zákl. dg.	Nemocný		Celkové hodnocení účinku		Nežádoucí účinek	Ø doba podání (dny)	Ovlivnění mikroflóry
	počet	věk	účinek	počet nem.			
I. Pancytopenie (při dřeňovém útlumu)	♂ 4	19—62 Ø 35	dyspepsie + — efekt SD —	3 1 4	0	21	0
II. Po selektivní dekontaminaci GIT	♂ 5	21—62 Ø 44	— efekt SD	5	0	16	0 do 5 dnů po SD aerobní flóra +
III. Dysp. sy po cytostatické léčbě	♂ 3 ♀ 1	21—50 Ø 32	+ —	3 1	0	14	0

Vysvětlivky:

♂ = muž
♀ = žena

+ = pozitivní účinek, ovlivnění dyspeptických obtíží

— = bez účinku

efekt SD = efekt selektivní dekontaminace (blíže viz text)

skupině jsme ověřovali možnost navození zvýšené kolonizační rezistence po podání Lactifermu. K efektu, který nastává u selektivní dekontaminace GITu po chemoterapii, nedošlo (2, 6). Zaznamenali jsme dobré ovlivnění průvodních funkčních dyspeptických obtíží.

Ve II. skupině byla sledována schopnost Lactifermu udržet dříve navozenou kolonizační rezistenci selektivní dekontaminací GITu podaným chemoterapeutikem a antimykotikem (2). Ani v jednom případě se však nepodařilo navozenou kolonizační rezistenci Lactifermem udržet, do 5 dnů přerůstala v GITu nemocných opět původní aerobní flóra.

Ve III. skupině došlo v 75 % k ovlivnění dyspeptických obtíží navozených cytostatickou léčbou. Gramnegativní střevní mikroflóra nebyla Lactifermem ovlivněna.

U nemocných při užívání Lactifermu nebyl zaznamenán vzestup teploty. Kontrolní hemokultury byly opakovaně negativní. Soudíme proto, že mikrob neproniká střevní bariérou ani u těchto vysoce immunosuprimovaných a rizikových nemocných, což je ve shodě s preklinickými zkouškami (2, 3, 6, 8).

Závěr

Preparát Lactiferm byl dobře snášen. Neobjevily se žádné vedlejší ani nežádoucí účinky. Nezjistili jsme významnější rozdíly při hodnocení kontrolních laboratorních vyšetření v průběhu i po skončení podávání Lactifermu.

Lactiferm nenavodí ani neudrží stav podobný „kolonizační rezistenci“ zažívacího traktu, který nastává po podání určitých chemoterapeutik používaných k selektivní dekontaminaci GIT. Tento preparát nemůže nahradit chemoterapeutika v prevenci infekčních komplikací u neutropenických nemocných. Lactiferm může být účinný v léčbě některých dyspeptických obtíží, zvláště při funkční střevní dyspepsii.

Souhrn

Klinickou studií byla ověřena možnost terapeutického ovlivnění dyspeptických obtíží u některých interních onemocnění. Dále byl sledován vliv Lactifermu na složení střevní mikroflóry ve skupinách bez předchozího podávání chemoterapeutik či antibiotik, ale i vliv na udržení změny mikroflóry navozené selektivní dekontaminací GIT chemoterapeutiky.

Získané výsledky jsou shrnuty v tabulkách. Preparát Lactiferm byl dobře snášen, neměl žádné vedlejší ani nežádoucí účinky. Dyspeptické obtíže ovlivnil asi v 50 % případů. Složení střevní mikroflóry u dospělých osob neovlivnil.

Literatura

1. BEACHEY, E. H.: Die Adhärenz von Bakterien an Schleimhautoberflächen. *Immun. Infekt.*, 10, 1982, s. 51–56.
2. BLÁHA, M. et al.: Selektivní dekontaminace trávicího traktu jako prevence infekcí u nemocných s neutropenií. *Vnitřní lékařství*, 32, 1986, č. 8, s. 790–796.
3. BODEY, G. P.: Overview of the Problem of Infections in the Immunocompromised Host. *Amer. J. Med.*, 79, 1985, s. 56–61.
4. GUDDING, R. - LARSEN, R. B.: Some Effects of *Streptococcus faecium* M 74 in Piglets. *Nord. Vet. Med.*, 37, 1985, č. 1, s. 48–49.
5. HAENEL, H.: Gastrointestinal microflora in man: remarks on structure and metabolism. *Proceedings of the International Workshop on Applied Gnotobiology*. Ahrenshoop 22.–25. 10. 1983, s. 8–29.
6. WAAIJ, D. Van Der - VRIES-HOSPERS, H. G. De.: Colonization resistance of the digestive tract. *Clinical consequence in immunocompromised patients*. *Méd. et Mladies Inf.*, 5, 1985, s. 206–213.
7. WADSTRÖM, T.: *Streptococcus faecium* M 74 in Control of Diarrhoea Induced by a Human Enterotoxigenic *Escherichia coli* Strain in an Infant Rabbit Model. *Zentralbl. Bakteriologie. Mikrobiol. Hyg. (A)*, 257, 1984, č. 3, s. 357–363.
8. Firemní dokumentace — AB Medipharma, Ängelholm, Švédsko.

Klíčová slova: Mikrobiotikum — Lactiferm; *Streptococcus faecium* M 74; Kolonizační rezistence.