

BALTOJO MOLIO poveikis viduriavimo gydymui

Rasa Girdžiūnienė
Klaipėdos universitetinė ligoninė
KLAIPĖDA
2015 06 12

VIDURIAVIMAS

- Tai *nemaloni* būklė,
 - dažniausiai užklumpanti *netikėtai*,
 - sukelianti nemenką *stresą*,
 - viduriavimas *žaloja* organizmą:
 - *galvos skausmas*,
 - *silpnumas*,
 - *bejėgiškumas*,
 - *prasta savijauta*
- niekais paverčia visus planus, ypač **vasarą**.

Kodėl vasarą?

- ☐ Šiluma
- ☐ Švieži vaisiai ir daržovės
- ☐ Kelionės
- ☐ Mitybos pasikeitimas

Viduriavimas

MAISTO PRODUKTAI

Saugus	Iš dalies saugus	Nesaugus ar menkai saugus
Karštas, pagamintas (keptas, keptas ant žarijų ar virtas)	Džiovininti produktai	Salotos
Pagamintas pramoniniu būdu ir supakuotas	Hipersomosinis maistas (sirupas, džemas ir pan.)	Padažai, užtepai
Virtos daržovės, vaisiai, kuriuos reikia nulupti	Plauti vaisiai ir daržovės	Nevirtos jūros gėrybės, nevirta arba šalta mėsa (pvz., saliami), nelupami vaisiai, nepasterizuoti pieno produktai, šalti desertai

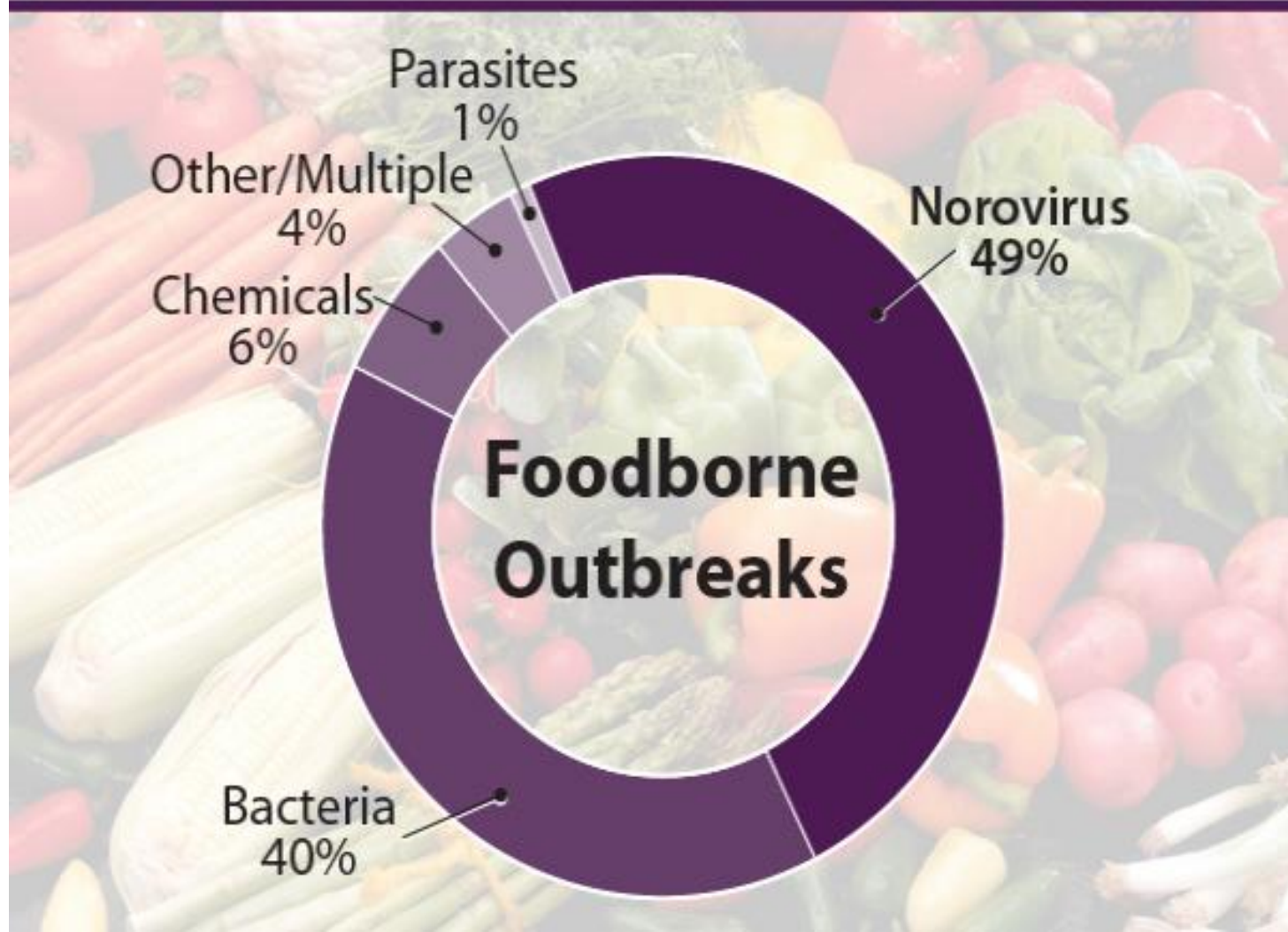
GAIVIEJI GĒRIMAI

Saugūs	Iš daļies saugūs	Nesaugūs ar menkai saugūs
Gazuoti lengvi gērimai	Šviežios citrusinių sultys	Vanduo iš šaltinių ar šulinių (nedezinfekuotas)
Pramoniniu būdu pagamintas gazuotas mineralinis vanduo	Vanduo buteliuose (vietinė produkcija)	Vanduo iš statinės
Virintas vanduo, kava ar arbata	Ledas, pagamintas pramoniniu būdu ir supakuotas	Ledo kubeliai ar smulkintas ledas gērimams
Dezinfekuotas vanduo		Nepasterizuotas ar nesterilizuotas pienas

MAITINIMO ĮSTAIGOS

Saugi	Iš dalies saugi	Nesaugi ar menkai saugi
Gerai žinomi tarptautinių standartų restoranai	Privatūs namai, restoranai tarptautiniuose kelionių vadovuose rekomenduoti kaip „aukštos klasės“	Lauko užkandinės, vieši turgūs, restoranai kelionių vadovuose rekomenduoti kaip „pigūs“

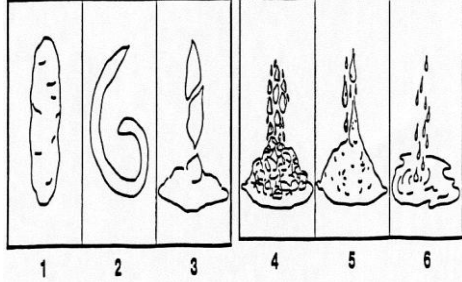
Known Causes of Foodborne Illness Outbreaks, U.S., 2006–2010



DIARĖJA

Pasaulyje kasmet užregistruojama

- iki 1 mlrd ūminės diarėjos *atvejų* ir
- apie 5 mln *mirčių* nuo infekcinės diarėjos.



Suaugusiųjų ūmi diarėja

- Ūmaus viduriavimo epizodas > 3x/d. vandeningomis išmatomis.
- Apie 1 epizodą /asmeniui/metus.
- *Sergamumas-mirštamumas*
 - *Laikinas dienotvarkės pasikeitimas*
 - *Socialiniai-ekonominiai visuomenės pokyčiai: ligoniams reikia aktyvaus gydymo*
 - *Regioninės ir sezoninės patogenų variacijos.*

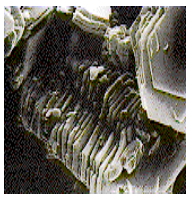
1 – *Dig Dis Sci 1995; 40: 1873-82 and WHO 2005*

2 - *Herikstad H; Epidemiol Infect 2002; 129: 9-17*

3– *ThorenA; Scand J Infect Dis 1983;37:1-51*

4 – *Wingate D; Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun.; 15(6): 773-82*

5 - *N Engl J Med 2004; 350:38-47*



Vaikų ūmi diarėja

- Dažnis= 1.3 to 2.3 epizodai/vaikui/metus.
- **Bakterinė** diarėja # 10% - 20% atv.
(*salmonella, shigella...*)
- **Virusinės** diarėjos 80% atv. - sezoninės ir regioninės patogenų variacijos:
 - *Rotavirusai- dažniausiai*
 - **Kiti virusai** - *adenovirus +++*, *astrovirus*, *calicivirus*
 - *norovirusas* - dabar irgi dažnas patogenas

Svarba

- Didelis sergamumas parodo visuomenės sveikatos lygį.
- Mirštamumas vaikų tarpe- labai svarbu.
- Svarbiausia - dehidracijos rizika.

(1) C Faure Role of Antidiarrhoeal Drugs as Adjunctive Therapies for Acute Diarrhoea in Children International Journal of Pediatrics 2013
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/612403>

DIARĖJA

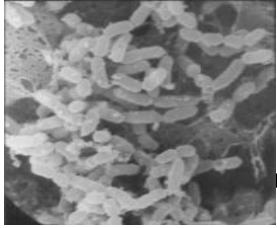
- **Visuomenėje įgyta ūminė ir lėtinė**

- **Keliautojų diarėja**

>17mln atv. pasaulyje/metus, apie 9000-16 000 mirčių/metus,
dažniausiai pirmą kelionės savaitę, trunka 3-4d.,
viduriuojama iki 3-4/d. kartais karščiuojama,
išmatose galima stebėti kraujo.

- **Nosokomialinė diarėja** (cl. difficile)

Ūmaus gastroenterito Apibrėžimas



- Išmatų *konsistencijos* pasikeitimas
 - Skystos ar vandeningos, gausios (>80proc. vandens, >200g/p),
- ir/ar tuštinimosi *dažnio* pasikeitimas
 - >3x/parą,
- Išmatų *konsistencija svarbiau*, nei viduriavimo dažnis, *ypač pirmais gyvenimo mėnesiais*,
- Su /ar be *karščiavimu* ar *vėmimu*
- *Trukmė* <7 d. ir ne >14 d.

EBM Guidelines for the
Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe :
Update 2014

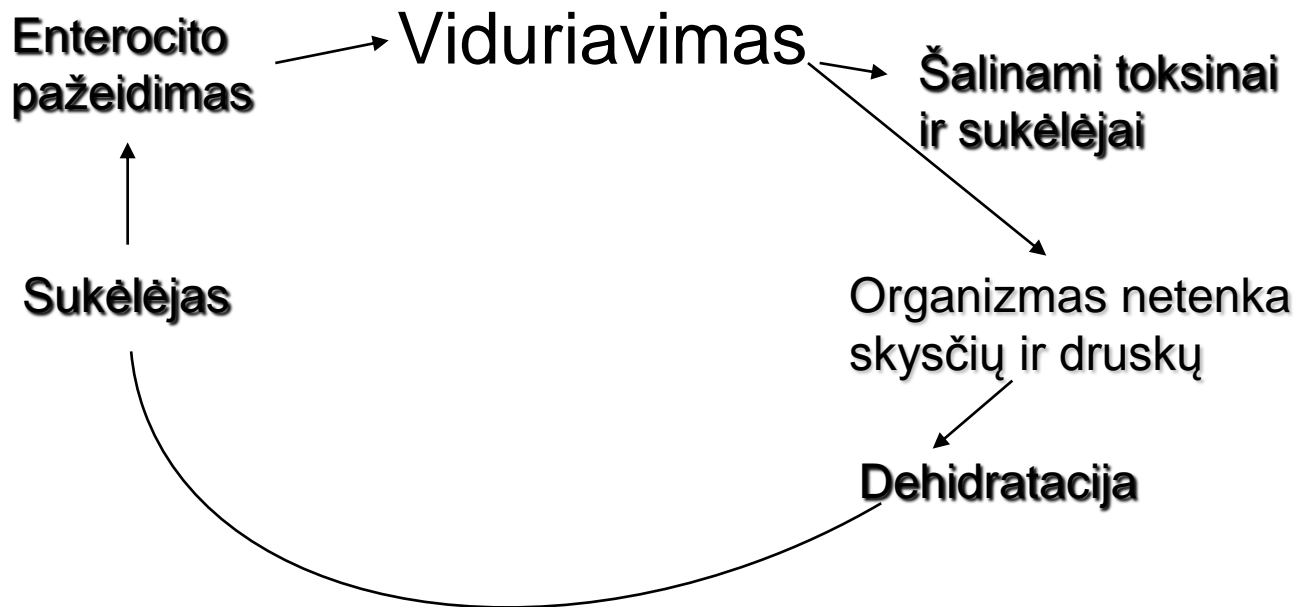
Ūminė diarėja

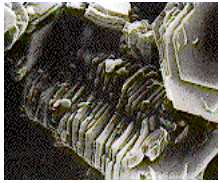
- **Simptomai** (*staigi pradžia, karščiavimas, pykinimas, šleikštulys, viduriavimas, išreikšta žarnų peristaltika*)
- **Etiologija**
 - ✓ **virusai** 50-70proc: Rotovirusai, Norwalk virusai, adenovirusai, astrovirusai,
 - ✓ **bakterijos** 15-20 proc.: salmonela, šigela, jersinija, kampilobakterija, cholera, ETEC, EPEC,
 - ✓ **parazitai** 10-15proc.: E.histolytica, shistosoma, trichinella, strongyloides, g. lamblia, cryptosporidium,
 - ✓ **nežinomi** 5-10proc., intoksikacija maistu.

LĒTINIO VIDURIAVIMO PRIEŽASTYS

- Dirgli storoji žarna.
- Uždegiminės žarnų ligos (NOK, Krono l.).
- Vaistai ir maisto papildai.
- Laktozės nepakankamumas.
- Spindulinis enteritas ir kolitas (gali išsivystyti po 1m.).
- Virškinimo organų operacijos.
- ŽIV infekuotų lėtinė diarėja.
- Lėtinės gastrointestinės ligos (malabsorbcijos s., išeminė žarnų liga, endokrininės ligos, storosios žarnos vėžys).

Ūmaus viduriavimo patogenezė





ŪMI DIARĖJA. GYDYMO TIKSLAI

- Sutrumpinti viduriavimo trukmę be komplikacijų
- Suretinti viduriavimo skaičių vaikų tarpe (PSO registras)
- Sumažinti mirtingumą
- Kuo greičiau sugrąžinti į įprastą gyvenimą
- Visuomenės socialinės-ekonominės „naštos“ sumažinimas
- **Dirglios storosios žarnos sindromo svarba**
 - Tikimybė išsivystyti DŽS per sekančius 3 metus po infekcijos

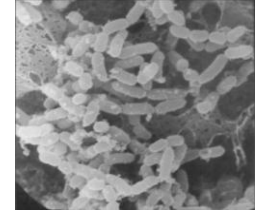
1 - Herikstadt H Epidemiol Infect 2002;129:9-17 2 - Kosek Bull World Health Organ 2003;81 :197-204
3 - Thoren A Scand J Infect Dis 1988;20:317-322 4 - Spiller R, Gastroenterology 2009; 136: 1979-1988
5 - Thabane Aliment Pharmacol Ther 2007;26:535-44

Gydymo principai

- Rehidracija
- Viduriavimo gydymas
 - 1) gleivinės apsauga
 - 2) toksinų ir sukėlėjų šalinimas

REHIDRACIJA

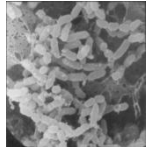
EBM Guidelines for the
Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe : Update 2014



- Pirmas pasirinkimas- *peroralinė rehidracija* hipoosmosiniais tirpalais (50/60 mmol/l Na)
 - Jei to nepakanka, *papildyti* peroralinę rehidraciją
 - Siūloma papildyti cinku Zn* , prebiotikais, glukožės polimero izoleucinu ...Vaikams Besivystančiose šalyse vaikams >6 mėnesių rekomenduojama naudoti Zn, gydant ūmius gastroenteritus; tačiau, šalyse kur nėra Zn deficito - nerekomenduojama.
- * PSO rekomendacijos = 60/90 mmol/l Na ir pridedama Zn

GUARINO A. JPGN 2014;59: 132–152

FARMAKOTERAPIJA



1 - Antiemetikai : ondansetron(Zofran)

- Prieš naudojant įsitikinti saugumu

2 – Antimotilikai ar antispazminiai (slopina žarnyno motoriką)

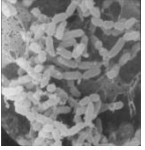
- Loperamidas, opijatai nerekomenduojami vaikams

3 – Antisekreciniai vaistai

- Racecadotrilum (Hydrasec)

FARMAKOTERAPIJA

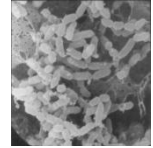
- **4 - Adsorbentai** – diosmectite (*Smecta*)
 - *Diosmectite* pasirinkimas, gydant ŪGE
 - Smectite su LGG ir vienas LGG – vienodai efektyvūs
- **5 - Bismuth subsalicylate** (slopina žarnos sekreciją) (*PeptoBismol*) nerekomenduojamas vaikams
- **6 - Kiti absorbentai** (adsorbuoja toksinus ir vandenį) nerekomenduojami vaikams
 - *kaolin-pectin, aktyvinta anglis, atapulgitas*
- **7 - Gelatine tannate** (Tasectan) nerekomenduojama vaikams



Diosmectite : rekomenduojamas adsorbentas

GUARINO A. JPGN 2014;59: 132–152

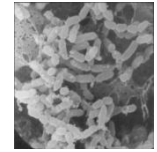
FARMAKOTERAPIJA



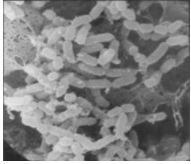
- **8 - Selekciniai probiotikai** vaikams (atstato žarnyno mikroflorą)
 - Kaip priedas prie rehidracinės terapijos (tiktai)
- *Lactobacillus rhamnosus GG*
- *Saccharomyces boulardii*

GUARINO A. *JPGN* 2014;59: 132–152

FARMAKOTERAPIJA



- **9 - Prebiotikai** nerekomenduojami vaikams
- **10 - Folinė rūgštis** nerekomenduojama vaikams
- **11 – Cinkas Zn** (PSO Rekomendacijos):
 - Rekomenduojama besivystančiose šalyse vaikams >6 mėnesių,
 - šalyse kur nėra Zn deficito - nerekomenduojama.



Pagrindiniai probiotikai

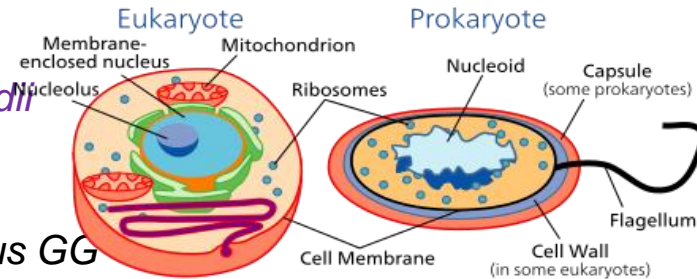
medicininėje literatūroje

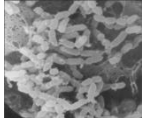
- Mielės

- *Saccharomyces boulardii*

- Bakterijos

- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Akkermansia muciniphila* +++
- *Faecalibacterium prausnitzii*
- *Archaeobiotics* (CVS ligos)
- *Lactobacillus acidophilus* (makšties indikacija)
- *Lactobacillus rhamnosus* A-119 (makšties indikacija)
- *Bifidbacterium*





Probiotikų *efektyvumas gydant ūmią diarėją* *vaikų tarpe*

literatūros apžvalga

[Szajewska H 2007, ESPGHAN 2008, Szajewska H 2010 , ESPGHAN
20014]

- **Meta-analizės rezultatai turi būti interpretuojami apdairiai, kol nebus pateiktas visų probiotikų įvertinimas**
 - Probiotikų veikimas yra labai specifiškas skirtingose visuomenės grupėse,
- **Faktas: dviejų probiotikų vartojimas vertinamas kaip priedas prie PO rehidracijos**
 - Lactobacillus rhamnosus GG and S boulardii
(Lactobacillus reuteri ir kitos lactobacillus , Bifidobacterium - neminimos)
- **BET nesumažina tuštinimosi kiekio**
 - Pagrindiniai kriterijai skiriant antidiarėjinius vaistus vaikams nurodyti rekomendacijose
(suretina viduriavimą 30 % WHO, FDA, GFHGNP)

Probiotikų veiksmingumas ūmios diarėjos atveju

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)

Allen SJ, Martinez EG, Gopalan CC, Das LF



Meta-Analysis (Cochrane Children Adults)

Cochrane review [Allen SJ 2003]

- 1966-2010 metai, 63 studijos(56 vaikų ir kūdikių) , 8014 pacientų ,
- Labai didelė probiotikų rūšių įvairovė, dozuotė, metodologija...
 - Vidutinė viduriavimo trukmė tarp 24.76 val. iki 33.6 val.
- Naudojant peroralinę rehidrataciją, probiotikai atrodo saugūs, sutrumpina viduriavimo trukmę, viduriavimo dažnį, tačiau reikia daugiau informacijos apie jų vartojimą.

FAO/WHO



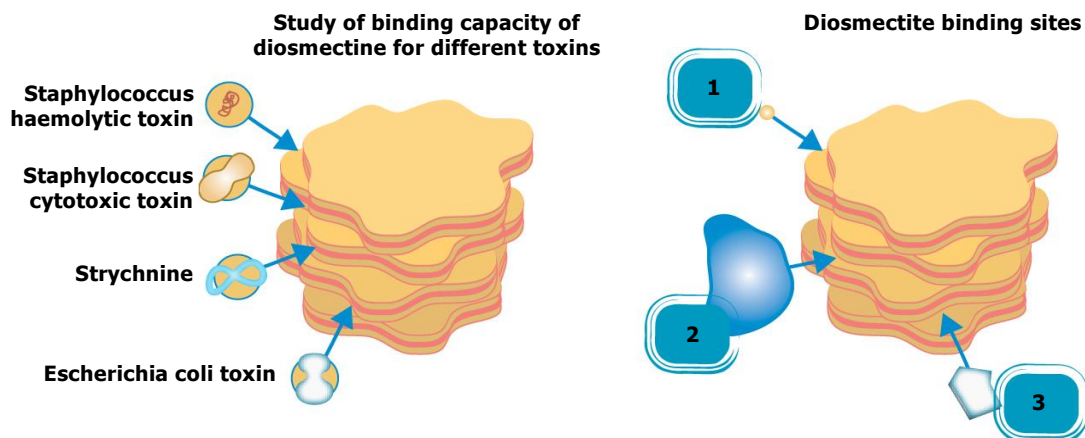
DIOSMECTITAS SMECTA® Veikimo Mechanizmas

Farmakologinis veikimas susijęs su:

Plokštelių sandara

Dideliu gebėjimu padengti žarnyno gleivinę (100 m²/g)

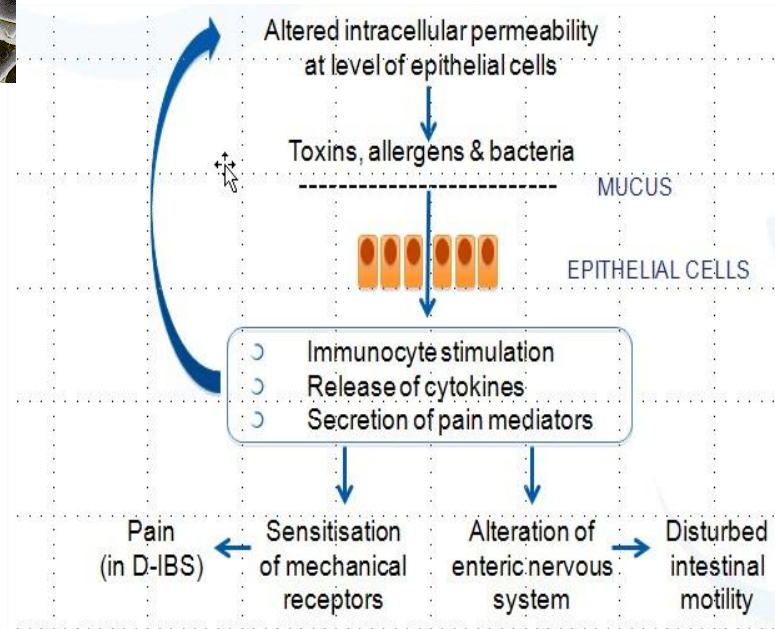
Gebėjimu adsorbuoti patogenus: virusus, bakterijas, toksinus



More J . Histochem J ; 1987 : 19 : 665 - 70

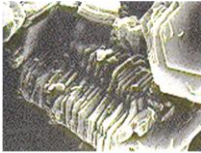
Smecta®

PASIKARTOJANTIS ir DIFERENCIJUOTAS VEIKIMO MECHANIZMAS



1. Bueno L. Gastroenterol Clin Biol. 2009 Feb;33 Suppl 1:S59-67.

- **Izoluoja-neutralizuoja-adsorbuoja ir pašalina su išmatomis toksinus, alergenų/antigenus, bakterijas, virusus**
 - Užblokuoja receptorių ar judėjimą prie gleivinės
 - sumažina toksinų, proteazių patekimą prie receptorių apikalinėje membranoje
- **Padidina žarnų mucino sekreciją**
- **Atstato žarnų paraceliulinį nepraeinamumą (sustiprina epitelinių ląstelių diferenciaciją ir proliferaciją)**
- **Anti-infektyvus veikimas: epitelinių ląstelių citokinų produkcijos moduliacija**
- **Blokuoja vandens ir elektrolitų pagausėjusią sekreciją**



Smecta

Neklinikinė Farmakologinė studija (Guarino)

- **Diosmektito įtaka Rotavirusinės infekcijos modelyje į žarnų epitelio ląsteles**

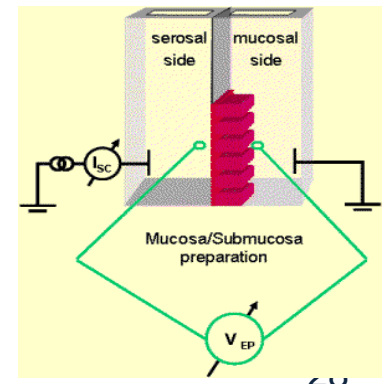
Modelis:

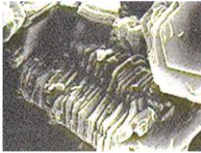
Rotavirusinė infekcija

Modelis sudarytas Caco-2 ląstelių vienu sluoksniu.

Naudojant talpą, virusas įvedamas į pažeistą epitelį, priverčiant sekretuoti ir pažeisti epitelį.

Rezultatai pateikti ESPGHAN-10 June 2014





Smecta® efektyvumas gydant Rota virusinę žarnyno infekciją

- **Studijos rezultatai:**
 - Smecta® slopina chlorido sekreciją ir oksidacinį stresą sukeltą RotaV infekcijos ir apsaugo gleivinės ląsteles nuo pažeidimo,
 - Smecta padeda atsinaujinti, regeneruoti gleivinei,
 - Šios studijos rezultatai patvirtina anksčiau atliktos Ch. Dupont 1992 studijos rezultatus, kad Smecta efektyviai sumažina gleivinės hiperpralaidumą veikiant patogenams (virusams, toksinams, bakterijoms).

Rezultatai pristatyti ESPGHAN-10 birželį 2014

C Dupont, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1992

Smecta® lyginant su Placebo veiksmingumas gydant suaugusiųjų Ūmią diarėją ŪD

Khediri F et al Gastroenterol Res Pract 2011:783196



	Populiacija (N=329)		
	Smecta® (n=166)	Placebo (n=163)	Viso(n=329)
Prarasti	18	17	35
n	148	146	294
Vidurkis (±SD)	63.77 (±38.34)	72.74 (±38.74)	68.22 (±38.73)
Mediana [grupė]	53.79 [3.7, 167.3]	69.04 [2.2, 165.2]	60.29 [2.2, 167.3]
Tarp grupių-palyginimas (2 baigiamieji Wilcoxon testai) : p = 0.029			

→ Smecta įrodo veiksmingumą sutrumpinant suaugusiųjų diarėją

→ Ši studija nulemianti registruojant Smecta gydomą dozę ŪD atveju.

Reikšminga kliniškai patikima Δ mediana tarp Smecta® and placebo = **15.0 h**



POR lyginant su POR+ Smecta® gydant ūmią diarėją ŪD Tailando vaikų tarpe

Kūdikiai nuo 1-24 mėn.- standartizuota oralinė dieta + POR

Šalinimo parametrai	Diena	P	Diosmectite + POR (n=32)	p
Vidutinė diarėjos trukmė(h)		84.7±48.5	43.3±25.1	=0.005
Vandeningos išmatos(%ligonių)	D1	66%	23%	<0.001
	D3	23%	18%	NS
Normalios išmatos n ligonių	D1	1 (3%)	10 (31%)	<0.01
	D3	17 (57%)	30 (94%)	=0.001
	D5	22 (73%)	31 (97%)	= 0.01

Smecta® sutrumpina ūmios diarėjos laiką

1 - Vivatvakin B; Jongpipatvanich S; Harikul S; Eksaengri P; Lortholary O
SOUTHEAST ASIAN J TROP MED PUBLIC HEALTH 1992: 23(3): 414-9



Didžiausia studija (Italija) > 800 vaikų(3 mėn.-5m.)

	POR N = 406	POR+ diosmectite N = 398	p
Trukmė (val.)	119 ± 23	96 ± 21	<0.001
Išmatų konsistencijos ir skaičiaus pasikeitimas pagal amžių D1	119	99	<0.001

• Guarino A; Bisceglia M; Castellucci G; Iacono G; Casali LG; Bruzzese E; Musetta A; Greco L

• Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. SIGEP Study Group for Smectite in Acute Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 ; 32 : 71-5



Smecta® Meta analizė vaikų tarpe

• **Efektyvumo išvados**

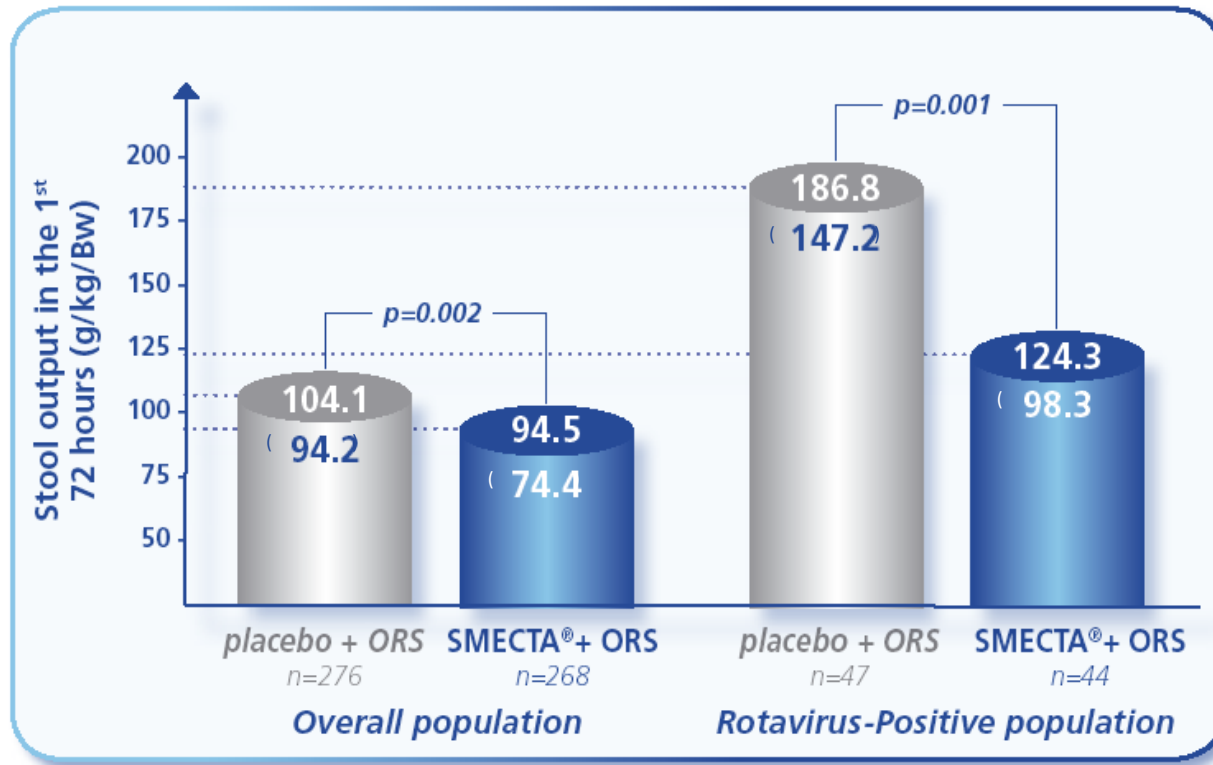
- **Diosmectite sutrumpina diarėjos trukmę 22.7h**
- **Diosmectite pakeičia gydymosi trukmę nuo 3d. iki 1.64**
(Smecta® vidurkis 64% aukštesnis)
- **Išgijimo šansai didėja 3-ią dieną**
- **3-juose klinikiniuose tyrimuose: nėra pašalinių reakcijų**
- **2-juose klinikiniuose tyrimuose: polinkis obstipacijoms**

NAUDA/ ŽALA

*Szajewska H Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children.
Aliment Pharmacol Ther 2006 23:217-227*

Malaysia & Perù

Apibendrinta 72val. viduriavimo analizė

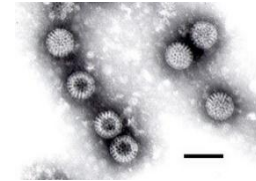


Saugumas

AEs tarp SMECTA® and placebo – nepasireiškė.
Kartais nereikšmingi TEAE: karščiavimas, vėmimas.



Studijos išvados



- **Smecta®**
- “sumažina viduriavimų skaičių (ypač jei Rota+) ir diarėjos trukmę
- “gerai toleruojama, ypač labai jaunų tarpe
- “rekomenduojamas kaip kompleksinis gydymas prie jau rekomenduojamos POR, efektyviau atstatant vandens netekimą vaikų diarėjos atveju

C Dupont Clin

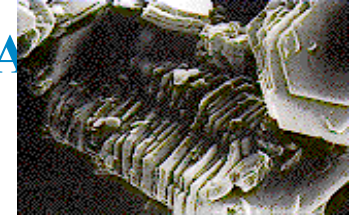
Gastroenterol Hepatol 2009 ;7: 456–462

- **Smecta®** kaip viena rekomendacijų, teikiamų šių draugijų:
 - > **The Francophone Paediatric Haepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP)**
 - > **The Guia de practica clinica Ibero-Latinoamericana**
 - > **The Polish Pediatrician Association**
 - > **The European Pediatric Society of Gastroenterology And Nutrition 2014**

- > ...ir “vertinama” Malaizijos Pediatrių Asociacijos Pediatrijos Kolegijos.



SUAUGUSIŲJŲ ŪMI DIARĖJA IŠVADOS



- Trumpinant diarėjos trukmę su Smecta® palyginama su Loperamido poveikiu
- Smecta® nepanaši į loperamide
 - Nepakeičia išmatų fiziologinio tranzito laiko
 - nėra kontraindikacijų gydant invazines sukėlėjų padermes
- Smecta® nepanaši į Probiotikus
 - Ji rekomenduojama gydant sunkias suaugusiųjų diarėjas

smecta -nesisteminiis priešdiarėjiniis vaistas:

- **Slopina žarnyno spazmus**
- **Mažina dujų susikaupimą**
- **Sutrumpina viduriavimo trukmę**
- **Suriša: bakterijų ir kitus toksinus, invazines bakterijas, virusus**
- **Apsaugo enterocitus nuo žalingų veiksmių-** padidina žarnos gleivių sluoksnio storį, klampumą; labai gerai adsorbuoja įvairius toksinus, mikroorganizmus, tulžies druskas, druskos rūgštį ir kt. (1g=100 m²)
- **Kontraindikacijų nėra**

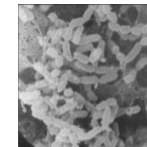
DIOCTAHEDRALSMECTITUM - SMECTA

**Smecta neįtakoja ligonio, sergančio
ūmia diarėja, elektrolitų
(Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻)
apykaitos**

(I.Narkevičiūtė et al. Eur J Gastroenterol Hep 2002; 14: 419-429)

EPSGHAN GAIRĖS 2014

Oficialios IŠVADOS



- **Peroralinė rehidracija** su hipoosmoliariniais tirpalais- pagrindinis gydymo metodas
- **Aktyvi terapija** gali sumažinti diarėjos sunkumo laipsnį.

Efektyvumas pasiekiamas naudojant specifinius *probiotikus* kaip Lactobacillus GG ar Saccharomyces boulardii, *diosmectite* or *racecadotril*

Šios rekomendacijos :

- Atsako į pagrindinį ŪGE klausimą .
- Tai susitarimo dokumentas daugumoje ES šalių
- Naudojama pažangiausia metodologija ir objektyvūs duomenys

GUARINO A. JPGN 2014;59: 132–152

Děkui už děmesj

