

Antimikrobno liječenje infektivnih proljeva i nekih crijevnih parazitoza

**Biserka TROŠELJ VUKIĆ, prof. dr. sc.,
dr. med., specijalist infektolog
Đurđica CEKINOVIĆ, dr. med.,
specijalizant infektologije**

Klinika za infektivne bolesti, KBC Rijeka

Ključne riječi

*infektivni proljev
liječenje
antibiotici*

Key words

*infectious diarrhea
treatment
antibiotics*

Primljeno: 2009–11–03

Received: 2009–11–03

Prihvaćeno: 2010–01–25

Accepted: 2010–01–25

Uvod

Infektivni proljev (IP) klinički je sindrom obilježen s tri ili više stolica neformirane konzistencije unutar 24 sata, katkad s primjesama sluzi i/ili krvi, praćen bolovima u truhu te drugim abdominalnim i općim simptomima, a infektivne je etiologije [1].

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje u svijetu od IP-a oboli preko milijardu ljudi, a morbiditet zbog IP-a najistaknutiji je među djecom. Djeca mlađa od 5 godina prosječno imaju 3 atake IP-a godišnje te je IP vodeći uzrok smrtnosti među djecom u zemljama u razvoju [2]. Iako se tijekom zadnjeg desetljeća zamjećuje pad stope mortaliteta uzrokovanog IP-om (primarno zbog široko korištenih mjera parenteralne rehidracije, poboljšane prehrane, boljih higijenskih uvjeta stanovanja), stopa morbiditeta i mortaliteta čini ovaj klinički sindrom najvažnijim svjetskim javnozdravstvenim problemom.

Patogeneza IP-a započinje ingestijom uzročnika te adherencijom istog na epitelne stanice probavne cijevi. Ovisno o patogenom uzročniku IP-a, može se, ali i ne mora, razviti upala, pa je tako ovaj klinički sindrom podijeljen

Pregledni rad

Infektivni proljevi kao najučestaliji uzrok pobola i smrtnosti u svijetu, predstavljaju najvažniji svjetski javnozdravstveni problem. Klinička i epidemiološka analiza bolesnika ključna je u odluci izbora načina liječenja infektivnih proljeva. Iako je osnova liječenja infektivnog proljeva nadoknada izgubljene tekućine i elektrolita, stroge su indikacije za primjenu antimikrobne terapije. U članku ćemo prikazati najnovije smjernice u antimikrobnom liječenju infektivnih proljeva uz naglasak na korist i/ili moguće negativne posljedice primjene antibiotika u ovom kliničkom sindromu.

Antimicrobial treatment of infectious diarrhea and some intestinal parasitic diseases

Review article

Infectious diarrhea as a major cause of morbidity and mortality worldwide, is the most important global public health issue. Critical point in the treatment of infectious diarrhea is the definition of the type and the severity of the disease, based on clinical and epidemiological evaluation of the patient. Although adequate fluid and electrolyte replacement and maintenance are crucial in managing infectious diarrheal illness, antimicrobial therapy is indicated in a growing number of cases. Here we will review the latest guidelines in the antimicrobial therapy of diarrhea with the emphasis on the benefits and potential side-effects of the use of antibiotics in this clinical syndrome.

u dva podtipa: upalni i neupalni IP, dok su uzročnici IP-a razvrstani u tri skupine: neupalne, upalne i invazivne patogene. Neupalni proljevi karakterizirani su poremećajem procesa apsorpcije i sekrecije, a bez narušavanja arhitekture enterocita i posljedične upale. Te proljeve uzrokuju patogeni koji luče enterotoksine koji djeluju kao sekundarni glasnici u poticanju sekrecije enterocita, dok struktura stanica ostaje očuvana. Upalni proljevi uzrokovani su patogenima koji nakon prijanjanja na površinu enterocita mogu direktno prodirati u stanicu, aktivirati vlastite citotoksine te svojim egzotoksinima poticati lučenje proupalnih citokina. Rezultat jest oštećenje stanica crijevnog epitela uz lokalnu upalnu reakciju [3].

Etiologija infektivnih proljeva

Brojne bakterije, virusi i paraziti uzročnici su IP-a (tablica 1). Karakteristično je da u industrijaliziranim zemljama s višim životnom standardom, između 50 % i 80 % IP-a je uzrokovano virusima, među kojima su najzastupljeniji rotavirusi i norovirusi. Virusom uzrokovani IP-i su najzastupljeniji među djecom kod kojih jedan virus

Tablica 1. Uzročnici infektivnih proljeva**Table 1.** Etiology of infectious diarrhea

Bakterije/Bacteria	Virusi/Viruses	Paraziti/Parasites
<i>Sigella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC, EAaggEC, DAEC) <i>Vibrio cholerae</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Aeromonas</i> <i>Plesiomonas</i>	rotavirus calicivirus norovirus adenovirus (serotip 40/41) /adenovirus (serotype 40/41) coronavirus astrovirus	Protozoe/Protozoae: <i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Microsporidiosis</i> <i>Balantidium coli</i> Helminti/Helminths: <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Schistosoma spp.</i> <i>Ascaris lumbricoides</i>

može uzrokovati proljev u više navrata [4]. Za razliku od virusa, bakterijski uzrokovani IP-i su češći u odraslih te zajedno s parazitima predominiraju kao uzročnici IP-a u zemljama u razvoju. U razvijenim zemljama poseban javnozdravstveni problem čini IP uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* zbog učestale i u velikoj mjeri nekritične primjene antibiotika. Tijekom zadnjeg desetljeća zapažen je izraziti rast incidencije IP-a uzrokovanog klostrijumom *difficile*, a kao čimbenici rizika za razvoj infekcije ovom bakterijom opisuju se supresija lučenja želučane kiseline, primarno inducirana lijekovima, te korištenje fluorokinolonskih antibiotika. Težina kliničke slike te sklonost recidivima bolesti unatoč primjenjenoj terapiji čini ovaj oblik IP-a jednim od najvažnijih patogena današnjice, posebice u zdravstvenim ustanovama ili stacionarima [5]. Sveukupno gledajući, u razvijenim zemljama virusi i bakterije uzrokuju 2/3 svih slučajeva IP-a, ali ni paraziti se ne smiju zanemariti kao uzročnici ovog kliničkog sindroma.

Dijagnoza

Klinička slika IP-a se razvija naglo, najčešće unutar 12 – 48 sati od ingestije patogena ili njihovih toksina. Duža inkubacija bolesti može biti u IP-a uzrokovanih rotavirusima, kampilobakterom te niskom infektivnom dozom šigela.

Uz proljev kao glavni simptom, u bolesnika s IP-om može biti prisutno povraćanje, bolovi u trbuhu, febrilitet, opći simptomi te različit stupanj dehidracije. U kliničkoj procjeni težine kliničke slike bolesnika s IP-om u obzir se uzimaju broj, konzistencija i količina stolica te primjese sluzi i/ili krvi u stolici. Dehidracija je najvažnije zbivanje u IP-u, koje, ako se kasno prepozna, dovodi do poremećaja elektrolita, renalne insuficijencije i hipovolemičkog šoka. Znakovi dehidracije u odraslih na koje moramo obratiti

pozornost tijekom kliničkog pregleda bolesnika s IP-om jesu ubrzana srčana akcija (>90/min), posturalna hipotenzija, slabljenje ili izostanak perifernog pulsa, suh jezik, upale očne jabučice te oslabljen turgor kože. Uz navedene znakove, u dehidrirane djece nalazimo i pojačanu pospanost ili letargiju, pogled "zalazećeg sunca", uvučenu fontanelu i slabo sisanje kod dojenčadi, inapetenciju te produljeno kapilarno punjenje; duže od 2 sekunde. Prilikom ocjenjivanja stupnja dehidracije u djece analiziramo stanje budnosti (pojačana pospanost ili letargija), zanešen pogled, količinu unešene tekućine te duljinu kapilarnog punjenja pa tako umjeren stupanj dehidracije dokazujemo kod djeteta s pozitivnim jednim ili dva navedena znaka, dok djeca s teškim stupnjem dehidracije imaju više od dva pozitivna znaka [6].

Etiološka dijagnoza IP-a zasniva se na citološkom (u cilju dokaza upalnih elemenata), bakteriološkom (kultivacija) i parazitološkom pregledu stolice nativno (uočava se ameboidno gibanje vegetativnih oblika entameba), te u slučaju virusom uzrokovanih IP-a elektronskom mikroskopijom ili dokazom virusnih antigena u stolici.

Crijevni paraziti se u stolici mogu dokazati trokratnim pregledom guste stolice na ciste protozoa i jajašca helminta, pregledom jedne do dvije stolice nakon salinične provokacije, a antigeni parazita *E. histolytica*, *C. parvum* i *G. lamblia* se u stolici mogu dokazati i imunokromatografskim metodama. Serološke pretrage dokaza protutijela na histolitičnu entamebu provode se u svrhu potvrde dijagnoze težeg oblika crijevne ili izvancrijevnice amebijaze.

Terapija

Osnova liječenja IP-a jest nadoknada izgubljene tekućine. Rehidracija *per os* najučinkovitiji je i najisplativiji način liječenja IP-a kako u razvijenim zemljama tako i u

Tablica 2. Indikacije za antimikrobno liječenje infektivnih proljeva (IP)**Table 2.** Indications for antimicrobial treatment of infectious diarrhea (ID)

Indicirano liječenje IP-a/ Indications for antimicrobial treatment of ID	Indicirano liječenje IP-a u stanjima/ Indications for antimicrobial treatment of ID
<i>Shigella spp.</i> toksigeni <i>Clostridium difficile</i> /toxicogenic <i>Clostridium difficile</i> <i>Vibrio cholerae</i> Amebijaza/amebiasis <i>Giardia lamblia</i> putnički proljevi/traveler's diarrhea	novorođenčad i dojenčad/newborns and children under the age of 1 year trudnice/pregnant women imunokompromitirani/immunocompromised patients teži oblik bolesti (predmijevana bakterijemija)/severe forms of ID (presumptive bacteraemia) kronične upalne bolesti crijeva/inflammatory bowel disease kronični artritis i artropatije/chronic arthritis and arthropaties bolesnici s koštanim i zglobnim implantatima/patients with prosthetic bones and joints bolesti srčanih zalistaka i vaskularni implantati/patients with heart valve disease and vascular grafts oboljeli od hemoglobinopatija/patients with hemoglobinopathies stariji od 60 god. (posebno oboljeli od teške ateroskleroze)/older than 60 years (especially with severe atherosclerosis)

zemljama u razvoju. Učestala je pogreška neuzimanja hrane dulje od 4 sata od početka simptoma što dodatno produbljuje stupanj dehidracije [6].

Iako je rehidracija zlatni standard liječenja IP-a, ipak se antibiotici preporučuju u rastućem broju slučajeva (tablica 2). Antimikrobno liječenje indicirano je u infektivnih proljeva uzrokovanih šigelama, proljeva uzrokovanih toksigenim sojem klostridijuma *difficile*, kolere, putničkih proljeva, amebijazi i proljevu uzrokovanom s *Giardia lamblia*.

Antimikrobno liječenje IP-a neophodno je u novorođenčadi (zbog prevencije meningitisa, sepse, pneumonije i urinarnih infekcija), trudnica, imunokompromitiranih bolesnika (transplantiranih pacijenata, oboljelih od AIDS-a, pacijenata pod imunosupresivnim lijekovima i drugih), težih kliničkih oblika bolesti s predmijevanom bakterijemijom, oboljelih od kroničnih upalnih bolesti crijeva (npr. Mb. Crohn, ulcerozni kolitis), pacijenata sa zglobnim i koštanim protezama, bolesnika s bolestima srčanih zalistaka kao i onih s vaskularnim implantatima, oboljelih od kroničnog artritisa, oboljelih od hemoglobinopatija te starijih od 60 godina (posebno oboljelih od ateroskleroze) [7].

Empirijska antimikrobna terapija IP-a u odraslih jesu kinolonski antibiotici.

Ciprofloksacin u dozi od 2×500 mg *per os* (p.o.) tijekom tri dana eradiciira većinu bakterijskih uzročnika IP-a. Često propisivani antibiotik umjesto ciprofloksacina jest i norfloksacin u dozi 2×400 mg. p.o. kroz isti vremenski period.

Nakon potvrđene etiološke dijagnoze antimikrobna terapija je usmjerena (tablica 3). Kod proljeva uzrokovanih *Shigella spp.* antibiotik izbora jest ampicilin ili trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX). Međutim,

porast rezistencije šigela na ampicilin i TMP-SMX doveo je do promjene smjernica liječenja pa nove preporuke u liječenju AIP-a uzrokovanog *Shigella spp.* preporučuju ciprofloksacin u standardnoj dozi, kao antibiotik izbora ili azitromicin [8]. S obzirom na štetnost ciprofloksacina u dječjoj populaciji (mogućnost razvoja artropatija) terapija šigeloznog IP-a u djece jest azitromicin. Također se kod djece može propisivati ceftriakson (tablica 4). Liječenje šigeloze u imunokompromitiranih, bez obzira na dob, zahtijeva dužu terapiju, minimalno od 7 do 10 dana.

Infektivni proljev uzrokovan sa *Salmonella spp.* antimikrobno se liječi samo u slučaju težeg oblika bolesti (više od 6 vodenastih stolica dnevno ili povišena tjelesna temperatura iznad 38°C u trajanju dužem od 5 dana, tenezmi, prisutnost krvi ili leukocita u stolici), bolesti sa sistemskim manifestacijama ili u indiciranim slučajevima (vidi tablicu 2). Antibiotici izbora jesu ciprofloksacin ili azitromicin. Intravenska terapija cefalosporinima III. generacije pokazala se posebno učinkovitom u sistemskim oblicima bolesti. Liječenje ovih oblika salmoneloza, posebice kod imunokompromitiranih bolesnika često je produženo pa tako terapija AIP-a u ovim slučajevima traje 14 ili više dana.

Iako pojedine studije pokazuju učinkovitost davanja antibiotika bolesnicima s IP-om uzrokovanim enterohemoragičnom *E. coli* [9], prema vodećim smjernicama antimikrobna terapija AIP-a uzrokovanog enterohemoragičnom *E. coli* se u većini slučajeva ne provodi upravo zbog povećanog lučenja enterotoksina [10, 11] i povećanog rizika razvoja hemolitično-uremičnog sindroma (najčešće kod infekcije serotipom O157:H7) [12]. U tu svrhu je zabranjeno i davanje antimotilitetnih lijekova koji se inače često propisuju bolesnicima s IP-om [13]. Antimikrobno liječenje ne iziskuje ni IP uzrokovan enteroagregativnom *E. coli*, dok se proljevi uzrokovani en-

Tablica 3. Antimikrobno liječenje infektivnih proljeva u odraslih
Table 3. Antimicrobial treatment of infectious diarrhea in adults

Uzročnik/Causative agent	Lijek izbora/Drug of choice	Doza/Dose
<i>Shigella spp.</i>	ciprofloksacin	2×500 mg p.o./3–5 dana
<i>Salmonella spp.</i>	azitromicin	1×500 mg p.o./1 dan, zatim 1×250 mg p.o./4 dana
enterotoksična <i>E. coli</i>	ciprofloksacin	2×500 mg p.o./5–7 dana
enteropatogena <i>E. coli</i>	azitromicin	1×1 g p.o./1 dan, zatim 1×500 mg p.o./6 dana
<i>Clostridium difficile</i>	TMP-SMX	2×1 tbl p.o. 3–5 dana
<i>Campylobacter jejuni</i>	metronidazol	3×500 mg p.o./10–14 dana
<i>Campylobacter coli</i>	vankomicin	4×125 mg p.o./10–14 dana
<i>Vibrio cholerae</i>	teikoplanin	2×400 mg p.o./10 dana
<i>Yersinia enterocolitica</i>	azitromicin	1×500 mg p.o./3 dana ili 1 g p.o. jednokratno
<i>Aeromonas</i>	eritromicin	2×500 mg p.o./5 dana
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	doksiciklin	300 mg p.o. jednokratno
<i>Giardia lamblia</i>	azitromicin	1×1 g p.o. jednokratno
trudnicama	doksiciklin	2×100 mg p.o.
<i>Entamoeba histolytica</i>	+ tobramicin ili gentamicin	5 mg/kg TT i.v. jednokratno
nakon provedene terapije (metro ili tinidazol)	TMP-SMX	2×1 tbl p.o./3 dana
teži oblici /vancrijeve infekcije	ciprofloksacin	2×500 mg p.o./3 dana
asimptomatski kliconoše	metronidazol	3×250 mg p.o./5 dana
<i>Cryptosporidium</i>	tinidazol	1×2 g p.o. jednokratno
imunokompetentni	paramomicin	4×500 mg p.o./7 dana
imunokompromitirani	metronidazol	3×500–750 mg p.o./10 dana
<i>Schistosoma spp.</i>	tinidazol	1×2 g p.o./3 dana
<i>Schistosoma japonicum</i>	paromomicin	25–35 mg/kg TT pod u 3 doze/7 dana
<i>Isoospora belli</i>	metronidazol	3×500–750 mg i.v./10 dana
imunokompromitirani	paramomicin	25–35 mg/kg p.o./dan kroz 7 dana
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	paramomicin	2×500 mg p.o. jednokratno
imunokompromitirani	nitazoksanid	2×500 mg p.o./3 dana
<i>Strongyloides stercoralis</i>	jedino učinkovita antiretrovirusna terapija	
<i>Trichuris trichiura</i>	prazikvantel	40 mg/kg p.o. u 2 doze/1 dan
<i>Balantidium coli</i>	prazikvantel	60 mg/kg p.o. u 3 doze/1 dan
<i>Microsporidiosis</i>	TMP-SMX	2×1 tbl p.o./10 dana
<i>Ascaris lumbricoides</i>	TMP-SMX	4×1 tbl p.o./10 dana, a potom 2×1 tbl/3 tj.
	TMP-SMX	2×1 tbl p.o./10 dana
	ivermektin	4×1 tbl p.o./10 dana, a potom 1tbl 3×/tj.
	tiabendazol	200 µg/kg TT p.o./dan kroz 2 dana ponoviti za 14 dana (diseminirana strongiloidoza/7 dana)
		50 mg/kg TT p.o./dan podijeljeno u 2 doze/2 dana (max. 3g/d) (diseminirana strongiloidoza/7 dana)
	albendazol	1×400 mg p.o./3 dana
	mebendazol	2×100 mg p.o./3 dana ili 500 mg p.o. jednokratno
	tetraciklini	4×500 mg p.o./10 dana
	albendazol	2×400 mg p.o./3 tj.
	albendazol	1×400 mg p.o. jednokratno
	mebendazol	2×100 mg p.o./3 dana ili 500 mg p.o. jednokratno

terotoksičnom, enteroinvazivnom ili enteropatogenom *E. coli* liječe TMP-SMX ili ampicilinom koji je djelotvoran u slučaju AIP-a uzrokovanog enteropatogenom *E. coli*. U slučajevima rezistencije *E. coli* na TMP-SMX i ampicilin, lijek izbora je ciprofloksacin, a kod sistemskih oblika bolesti i cefalosporini III. generacije.

Kod IP-a uzrokovanog toksinom bakterije *Clostridium difficile* algoritam liječenja nalaže prekid antimikrobne terapije koja je uzrokovala otpuštanje toksina. Ako prekid nije moguć, u terapiju se dodaju metronidazol ili van-

komicin ili teikoplanin *per os*. U bolesnika s brojem leukocita nižim od $15 \times 10^9/L$ i normalnim vrijednostima kreatinina lijek izbora je metronidazol, dok se vankomicin daje bolesnicima s brojem leukocita većim od $15 \times 10^9/L$ ili kod vrijednosti kreatinina uvećane za 50 % normalne vrijednosti ($>187 \mu\text{mol/L}$) [8]. Vankomicin je također lijek izbora u ponavljajućim epizodama IP-a uzrokovanih toksigenim tipom *Clostridium difficile*. Studije su pokazale da u slučajevima tercijarnog relapsa, nakon inicijalne antimikrobne terapije vankomicinom mogu se djelotvorno

Tablica 4. Antimikrobno liječenje infektivnih proljeva u djece
Table 4. Antimicrobial treatment of infectious diarrhea in children

Uzročnik/Causative agent	Lijek izbora/Drug of choice	Doza/Dose
<i>Shigella spp.</i>	azitromicin	12 mg/kg p.o./1 dan, zatim 6 mg/kg/4 dana
<i>Salmonella spp.</i>	TMPX-SMPX u osjetljivih sojeva	6–20 mg TMP/kg p.o./dan pod. u 2 doze/5 dana
	mpicilin u osjetljivih sojeva	4×80–100 mg/kg p.o. ili i.v. (max. 2g)
	cefotaksim	4×100–200 mg/kg i.v./dan kroz 7–14 dana
	ceftriakson	75 mg/kg i.v./7–14 dana
enterotoksična <i>E. coli</i>	ampicilin	4×100 mg/kg i.v./5–7 dana
	kloramfenikol	4×50–100 mg/kg p.o. ili i.v./5–14 dana
enteropatogena <i>E. coli</i>	TMP-SMX	6–20 mg TMP/kg p.o./dan pod. u 2 doze/5 dana
<i>Clostridium difficile</i>	metronidazol	30–50 mg/kg p.o. pod. u 3 doze/7–10 dana
	vankomicin	40 mg/kg p.o. pod. u 3 ili 4 doze/7–10 dana
<i>Campylobacter jejuni</i>	azitromicin	20–30 mg/kg p.o. jednokratno
<i>Campylobacter coli</i>	eritromicin	30–50 mg/kg p.o./dan pod. u 3 doze tijekom 5 dana
<i>Vibrio cholerae</i> neovisno o dobi	azitromicin	20 mg/kg p.o. jednokratno (max. 1 g)
	kloramfenikol	4×50–100 mg/kg p.o. ili i.v./4 dana
mlađi od 9 god.	TMP-SMX	8–10 mg/kg TMP + 40 mg/kg SMX p.o. podijeljeno u dvije doze/3 dana
	eritromicin	40 mg/kg p.o. dnevno (max. 2 g/d)/3 dana
stariji od 9 god.	furazolidon	5–8 mg/kg p.o. dnevno (max. 400 mg/d)/3 dana
	tetraciklinski antibiotik	50 mg/kg dnevno p.o. pod. u četiri doze/3 dana
<i>Yersinia enterocolitica</i>	doksiciklin	5 mg/kg p.o. jednokratno (max. 200 mg/dan)
	TMP-SMX	6–20 mg TMP/kg p.o./dan pod. u 2 doze
<i>Giardia lamblia</i> stariji od 3 god.	cefalosporini III. generacije	
	metronidazol	15 mg/kg p.o. podijeljeno u 3 doze/5–7 dana
<i>Entamoeba histolytica</i> asimptomatski kliconoše	tinidazol	50 mg/kg p.o. u jednokratnoj dozi
	nitazoksanid	
	12–48 mjeseci	2×100 mg p.o./3 dana
	4–12 god.	2×200 mg p.o./3 dana
<i>Cryptosporidium</i> 1–3 god.	stariji od 12 god.	2×500 mg p.o./3 dana
	metronidazol	35–50 mg/kg u tri doze p.o./7–10 dana
<i>Schistosoma spp.</i> <i>Schistosoma japonicum</i>	tinidazol	50 mg/kg (max. 2 g) p.o./3 dana
	iodokvinol	30–40 mg/kg (max. 2g) u 3 doze p.o./20 dana
<i>Isospora belli</i>	paramomicin	25–35 mg/kg u tri doze p.o./7 dana
<i>Cyclospora cayatanensis</i>	nitazoksanid	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1–3 god.	2×100 mg p.o./3 dana
	4–11 god.	2×200 mg p.o./3 dana
<i>Trichuris trichiura</i>	prazikvantel	20–60 mg/kg p.o. u 2 doze/1 dan
	prazikvantel	60 mg/kg p.o. u 3 doze/1 dan
<i>Balantidium coli</i> stariji od 9 god.	TMP-SMX	5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX p.o./10 dana
	tetraciklinski antibiotik	5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX p.o./7–10 dana
<i>Aeromonas</i>	TMP-SMX	200 µg/kg p.o./2 dana ponoviti za 14 dana
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ivermektin	50 mg/kg (max. 3 g) u dvije doze p.o./2 dana
<i>Ascaris lumbricoides</i>	tiabendazol	1×400 mg p.o./3 dana
	albendazol	2×100 mg p.o./3 dana ili 500 mg jednokratno
<i>Microsporidiosis</i>	mebendazol	200 µg/kg p.o./3 dana
	ivermektin	35–50 mg/kg p.o. u tri doze/5 dana
<i>Microsporidiosis</i>	metronidazol	40 mg/kg (max. 2 g) p.o. u četiri doze/10 dana
	tetraciklinski antibiotik	50–100 mg/kg/d u pod. u 1 ili 2 doze
<i>Microsporidiosis</i>	cefalosporini III. generacije	10–50 mg TMP/kg/d p.o. pod. u 2 doze
	TMP-SMX	
<i>Microsporidiosis</i>	albendazol	1×400 mg p.o. jednokratno
	mebendazol	2×100 mg/3dana ili 1×500 mg p.o. jednokratno
<i>Microsporidiosis</i>	ivermektin	150–200 µg/kg p.o. u jednokratnoj dozi
	albendazol	15 mg/kg p.o. podijeljeno u 2 doze p.o./7 dana

primjeniti rifaksim u dozi 400–800 mg p.o. kroz 14 dana ili nitazoksanid u dozi 2 × 500 mg p.o. kroz 10 dana [14], međutim ovi lijekovi nisu odobreni od strane FDA (Food

and Drug Association) u SAD-u. Metronidazol u kombinaciji s vankomicinom propisuje se kod bolesnika s postoperativnim ileusom ili u teškom obliku bolesti; kod

bolesnika s razvijenim toksičnim megakolonom. Metro­nidazol se u ovim slučajevima može primjenjivati i intraven­skim putem, ako bolesnik ne može uzimati terapiju *per os*, dok vankomicin primjenjen i.v. nema učinka na *C. diffi­cille*.

Campylobacter jejuni i *Campylobacter coli* kao uzročnici IP-a liječe se u slučaju teže kliničke slike ili u imunokompromitiranih bolesnika, a lijekovi izbora jesu azitromicin ili eritromicin. Naša iskustva, kao i iskustva ostalih Klinika govore u prilog jednake učinkovitosti liječenja azitromicinom u jednokratnoj dozi od 1 grama u odraslih u odnosu na standardnu trodnevnu terapiju [15].

Vibrio cholerae liječi se doksiciklinom, azitromicinom ili fluorokinolonima. *Vibrio parahaemoliticus* ne zahtijeva antimikrobno liječenje, osim u slučaju teške kliničke slike kada su lijekovi izbora doksiciklin, fluorokinoloni ili cefalosporini III. generacije. U liječenju AIP-a uzrokovanog bakterijom *Yersinia enterocolitica*, u slučaju teže kliničke slike kombinacija terapije doksiciklinom uz intraven­ski gentamicin ili tobramicin jest terapija izbora. Alternativna terapija jesu TMP-SMX ili fluorokinoloni.

TMP-SMX lijek je izbora i u liječenju IP-a uzroko­vanog *Aeromonas* ili *Plesiomonas shigelloides*, dok se u slučaju rezistencije propisuju fluorokinoloni.

Proljev uzrokovan protozomom *Giardia lamblia* liječi se metronidazolom, tinidazolom, furazolidonom ili albenda­zolom, dok je paramomicin lijek izbora za liječenje ovog proljeva u trudnica. Metronidazol se također primjenjuje za liječenje IP-a uzrokovanog entamebom histolitikom, dok se asimptomatsko cistonoštvo entamebe liječi para­momicinom.

IP uzrokovan protozomom *Cryptosporidium* prema novim smjernicama možemo liječiti paramomicinom ili nitazoksanidom u slučaju trajanja simptoma duže od 2 tjedna. Problem liječenja ovog patogena jest neučinkovi­lost antimikrobne terapije bez obzira na imuni status bolesnika [16].

Schistosoma spp. kao uzročnik IP-a liječi se prazikvan­telom, dok su TMP-SMX ili pirimetamin u kombinaciji sa sulfadoksinom lijekovi izbora u AIP-u uzrokovanom s *Iso­spora belli*. TMP-SMX je lijek izbora i u liječenju IP-a uzrokovanog s *Cyclospora cayetanensis*, a u bolesnika u kojima je dokazana preosjetljivost na TMP-SMX primje­njuje se ciprofloksacin. Liječenje strongiloidoze pred­stavlja ozbiljan problem, jer za razliku od drugih hel­mintičnih infekcija, invazija strongiloidima mora biti pot­puno eradicirana, da ne bi došlo do smrtonosne disemi­nacije kod imunosupresivnih stanja [17, 18, 19, 20]. Naj­pouzdanijim lijekom se još uvijek smatra stari benzimida­zolski derivat tiabendazol [17]. Zbog čestih nuspojava se nerado propisuje, pa se za nediseminiranu strongiloidozu preporučuje ivermektin [18]. Albendazol se zbog slabog učinka (manje od 38 % izlječenja) ne preporučuje u lije­

čenju strongiloidoze [17, 18]. Za liječenje preplavljujuće (diseminirane) strongiloidoze preporučuje se tiabendazol ili ivermektin kroz 7 dana [17, 19, 20, 21]. Albendazol je učinkovit i u liječenju mikrosporidioze, dok su u liječenju *Trichuris trichiura* učinkoviti i albendazol i mebendazol. *Balantidium coli* kao uzročnik IP-a liječi se tetraciklinima, dok su lijekovi izbora u liječenju IP-a uzrokovanog *Ascaris lumbricoides* albendazol ili mebendazol. Prema novim smjernicama, alternativna terapija u liječenju askarioze uključuje ivermektin ili nitazoksanid.

S obzirom na štetnost fluorokinolona u dječjoj dobi, ovi antibiotici su kontraindicirani u liječenju IP-a kod djece. Smjernice liječenja IP-a u novorođenčadi, djece i adolescenata su navedene u tablici 4.

Antimikrobno liječenje IP-a u trudnica primjenjuje se prvenstveno zbog sprječavanja razvoja bakteriemije, pri čemu sistemska infekcija majke može izazvati i septički pobačaj. U najvećem broju slučajeva lijek izbora su ce­falosporini 3. generacije, a mogu se davati i amoksicilin u slučajevima IP-a uzrokovanih salmonelom, azitromicin kod IP-a uzrokovanih kampilobakterom, ampicilin u slučaju proljeva uzrokovanog jersinijom, dok se kod IP-a uzrokovanog šigelom trudnicama daje ampicilin. Trud­nice s IP-om uzrokovanim *C. difficile* liječe se isključivo metronidazolom, dok je vankomicin u trudnoći kon­traindiciran zbog svog teratogenog učinka na n. vestibulo­cochlearis fetusa. Isto tako, IP-i uzrokovani parazitima, u trudnica se ne liječe zbog teratogenog učinka antihel­mintika, te se liječenje odgađa do poroda.

Primjena antimikrobnih lijekova u liječenju IP-a treba biti racionalna. Iako antimikrobno liječenje može skratiti trajanje bolesti, smanjiti morbiditet u crijevnim infekcija­ma i spriječiti progresiju izvancrijevnih komplikacija, nekritično korištenje antibiotika u slučajevima gdje an­timikrobna terapija nije indicirana, može, štoviše, pro­duljiti trajanje bolesti (pseudomembranozni kolitis uzro­kovan *Cl. difficile*), produljiti kliconoštvo (akutni proljevi uzrokovani salmonelama), te svakako poskupljuje troško­ve liječenja.

Zaključno, antimikrobna terapija IP-a primjenjuje se u strogo indiciranim slučajevima, jednostavno rečeno kada sigurno koristi, a ne šteti bolesniku.

Literatura

- [1] Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed., Churchill Livingstone 2009.
- [2] Van Damme P, Guaiquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. REVEAL Study Group Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL Study. J Infect Dis 2007; May 1.195 Suppl 1:S4–S16.
- [3] Petri WA Jr., Miller M, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. J Clin Invest 2008; 118(4):1277–90.

- [4] Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD. Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15(3):155–68.
- [5] Calfee DP. *Clostridium difficile*: a reemerging pathogen. *Geriatrics* 2008; 63(9):10–21.
- [6] WGO practice guidelines: Acute diarrhea, World Gastroenterology Organisation, 2008.
- [7] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS i sur. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):331–51.
- [8] Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM i Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 39th Ed, Antimicrobial Therapy, Inc 2009.
- [9] Cimolai N, Carter JE, Morrison BJ, Anderson JD. Risk factors for the progression of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis to hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1990; 116:589–592.
- [10] Karch H, Strockbine NA, O'Brien AD. Growth of *Escherichia coli* O157:H7 in the presence of trimethoprim sulfamethoxazole facilitates detection of Shiga-like toxin-producing strains by colony blot assay. *FEM Microbiology Letter* 1986; 35:141–145.
- [11] Waterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, Cleary TG. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin. *Infection* 1992; 20:25–29.
- [12] Pavia AT, Nichols CR, Green DP i sur. Hemolytic-uremic syndrome during an outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections in institutions for mentally retarded persons: clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1990; 116:544–551.
- [13] Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *New Engl J Med* 2000; 342(26):1930–6.
- [14] Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, Melgarejo NA, Garud S, Hamill RJ. *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(4):705–10.
- [15] Beus A, Makek N i Desnica B. Racionalna primjena antimikrobne terapije kod akutnih infektivnih proljeva u odraslih (algoritam). *Infektološki glasnik* 1999; 19:1, 13–15.
- [16] Hunter PR, Huges S, Woodhouse S i sur. Health sequelae of Human Cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *CID* 2004; 39:504–510.
- [17] Beus A. Poredbeno ispitivanje tiabendazola i mebendazola u strongiloidozi. *Liječ Vjesn* 1989; 111(3):98–101.
- [18] Datry A, Hilmarsdottir I, Mayorga-Sagastume R, Lyagoubi M, Gaxotte P, Biligui S, Chodakewitz J, Neu D, Danis M, Gentilini M. Treatment of *Strongyloides stercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(3):344–5.
- [19] Ramanathan R, Nutman T. *Strongyloides stercoralis* Infection in the Immunocompromised Host. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10(2): 105–110.
- [20] Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41(12):1992–2001.
- [21] Pinatelle P, De Monbrison F, Bedock B. Disseminated strongyloidiasis with parasitemia in a patient under corticosteroid-treatment. *Med Mal Infect* 2009; 39(4):267–9.