

การป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ด้วยโปรไบโอติก

Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea Using Probiotics

ภก.เชาวลิต มณฑล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

สามารถอธิบาย

1. บ่งชี้ความเสี่ยงและแนวทางการรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile*
2. ชนิดและกลไกการปกป้องทางเดินอาหารของโปรไบโอติก
3. ประสิทธิภาพของการป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ของโปรไบโอติก
4. ผลข้างเคียงและข้อควรระวังในการใช้โปรไบโอติกในการป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile*

บทคัดย่อ

โปรไบโอติกเป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ เมื่อได้รับในปริมาณที่เพียงพอ จะช่วยเสริมสร้างสุขภาพได้ ปัจจุบันได้มีการนำโปรไบโอติกมาใช้ในทางการแพทย์มากขึ้น โดยมีการวิจัยทางคลินิกที่นำโปรไบโอติกมาใช้ป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ที่อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงบางรายถึงขั้นเสียชีวิตได้ บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับอาการท้องเสียจากเชื้อ *C. difficile* โปรไบโอติก และงานวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนผลข้างเคียงและข้อควรระวังในการใช้โปรไบโอติก ซึ่งผลการวิจัยในภาพรวมยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดถึงประสิทธิภาพของโปรไบโอติกในการป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* เนื่องจากประสิทธิภาพของโปรไบโอติกขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิด สายพันธุ์ ขนาดและระยะเวลาการใช้โปรไบโอติก การใช้โปรไบโอติกไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง แต่ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ป่วยในระยะวิกฤติ ดังนั้น การนำโปรไบโอติกมาใช้ป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพของโปรไบโอติก สภาวะของผู้ป่วย และความคุ้มค่าในการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: ท้องเสีย, *Clostridium difficile*, โปรไบโอติก

บทนำ

ท้องเสีย (diarrhea) คือ อาการถ่ายอุจจาระเหลวหรือถ่ายเป็นน้ำตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง¹ โดยอาการท้องเสียเฉียบพลันจะทุเลาภายในระยะเวลา 72 ชั่วโมง ส่วนอาการท้องเสียเรื้อรังจะมีอาการนานกว่า โดยทั่วไปมักมีอาการมากกว่า 14 วัน² อาการท้องเสียเกิดจากหลายสาเหตุด้วยกัน หนึ่งในสาเหตุเหล่านั้นคือ การใช้ยา ตัวอย่างยาที่อาจก่อให้เกิดอาการท้องเสีย เช่น ยาระบาย, ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของแมกนีเซียม, ยารักษาโรคมาเร็ง, auranofin (gold salt), ยาปฏิชีวนะ (clindamycin, tetracyclines, sulfonamides, broad-spectrum antibiotics อื่นๆ), ยาลดความดันโลหิต (reserpine, guanethidine, methyl dopa, guanabenz, guanadrel, angiotensin-converting enzyme inhibitors), ยากลุ่ม cholinergics (bethanechol, neostigmine), ยารักษาโรคหัวใจ (quinidine, digitalis, digoxin), ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, ยา misoprostol, ยา colchicine, ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) และ H₂-receptor blockers เป็นต้น² อาการท้องเสียจากเชื้อ *Clostridium difficile* เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยจากการท้องเสียเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารก เด็ก และผู้สูงอายุ จะมีความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากอาการท้องเสียที่รุนแรงและเรื้อรัง³

อาการท้องเสียจาก *C. difficile*

C. difficile เป็นเชื้อบациลลัส แกรมบวกที่ไม่ใช้ออกซิเจน สามารถสร้างสปอร์และที่อกซินที่ทำให้ท้องเสียและลำไส้อักเสบ (colitis) มี 2 ชนิด คือ ที่อกซินเอ และที่อกซินบี ที่อกซินเอเป็นที่อกซินหลักที่ทำให้เกิดการหลั่งของเหลวในลำไส้มากขึ้น ทำลายเยื่อบุทางเดินอาหาร ก่อการอักเสบด้วยกระบวนการ actin disaggregation เพิ่มการหลั่งแคลเซียมภายในเซลล์ และทำลายเซลล์ประสาท ส่วนที่อกซินบี ทำให้เกิด depolymerization ของ filamentous actin และสามารถทำลายเยื่อของลำไส้ใหญ่ได้รุนแรงกว่าที่อกซินเอ⁴ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจทำให้เสียชีวิตได้⁵

นิยามของการติดเชื้อ *C. difficile* คือ การถ่ายเหลวตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปในระยะเวลา 24 ชั่วโมง การตรวจพบเชื้อหรือที่อกซินของเชื้อ *C. difficile* หรือ pseudomembranous colitis จากการส่องกล้องหรือการตรวจทางพยาธิวิทยา⁵ ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อนี้ ได้แก่ การใช้ยาปฏิชีวนะ (เช่น clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, ampicillin, amoxicillin)⁵⁻⁷ อายุที่มากขึ้น ระยะเวลาการนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มากขึ้น การใช้ยาเคมีบำบัด การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน การผ่าตัดทางเดินอาหาร การได้รับยาลดการหลั่งกรด (H₂ blockers หรือ PPIs) และการให้อาหารทางสายยาง (tube feeding)^{5,6,8}

การใช้ยาปฏิชีวนะสามารถทำลายเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ที่มีประโยชน์ต่อร่างกายในการป้องกันการติดเชื้อก่อโรค ดังนั้น การใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นจึงเพิ่มความเสี่ยงที่จะทำให้เชื้อก่อโรค เช่น *C. difficile* เกิดการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดอาการท้องเสียจากการติดเชื้อนี้ได้ ในกรณีของการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าคนปกติ ดังนั้น จึงมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ *C. difficile* มากขึ้น ในปี พ.ศ. 2555 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้ทบทวนรายงานวิจัยทางคลินิก จำนวน 23 เรื่องซึ่งรายงานถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะติดเชื้อ *C. difficile* รวมทั้งอาการท้องเสียจากเชื้อ *C. difficile* ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน PPIs และพบว่า ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น 1.4-2.75 เท่าในผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน PPIs แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงของการติดเชื้อกับขนาดยาหรือระยะเวลาการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน PPIs¹⁰ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน PPIs ยังเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อซ้ำของ *C. difficile* ได้ด้วย¹¹ แต่กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน PPIs ยังไม่เป็นที่แน่ชัดและข้อมูลยังมีความขัดแย้งกันอยู่^{12, 13}

ในปี พ.ศ. 2554 ประเทศสหรัฐอเมริกา พบผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 453,000 ราย และเสียชีวิต 29,000 ราย¹⁴ การศึกษาในประเทศสเปนระหว่างปี พ.ศ. 2553-2554 ในเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียเฉียบพลันจำนวน 250 ราย พบการติดเชื้อ *C. difficile* ร้อยละ 25.6 นอกนั้นเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น (ร้อยละ 28.6) และเชื้อไวรัส (ร้อยละ 45.8) สาเหตุของการติดเชื้อพบว่า มีความเกี่ยวข้องกับโรคที่มีการวินิจฉัยร่วม (comorbidity) การได้รับการรักษาพยาบาลหรือการเข้ารับการรักษาในแผนกไอซียู และการได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา¹⁵ ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาการระบาดของเชื้อนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2554 ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. difficile* จำนวน 15,461 ราย พบว่า ร้อยละ 65.8 เกิดจากการเข้ารับการรักษาพยาบาล โดยที่ร้อยละ 24.2 เท่านั้นที่แสดงอาการขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล การติดเชื้อนี้พบได้มากในเพศหญิง คนผิวขาว และผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป¹⁶ ในประเทศไทยมีการศึกษาความชุกของการติดเชื้อ *C. difficile* โดยการเก็บตัวอย่างอุจจาระจากผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วง จำนวน 433 ตัวอย่าง ระยะเวลาการเก็บตัวอย่างตั้งแต่ พ.ศ. 2549-2556 พบว่า มีเชื้อนี้ 63 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 14.55 ซึ่งพบผลบวกในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย¹⁷ และประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียจากยาปฏิชีวนะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จะพบการติดเชื้อ *C. difficile*³

ยาปฏิชีวนะตัวเลือกแรกของการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* คือ metronidazole โดยใช้รักษาการติดเชื้อในช่วงแรกที่แสดงอาการในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ส่วน vancomycin ใช้รักษาการติดเชื้อในช่วงแรกที่แสดงอาการในระดับรุนแรง อาการที่รุนแรงสามารถประเมินได้จากการให้น้ำหนักคะแนนตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้น

ไป จากหัวข้อการประเมินต่อไปนี้ได้แก่ 1 คะแนน สำหรับผู้มีอายุมากกว่า 60 ปี อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 38.3 องศาเซลเซียส อัลบูมินน้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 15,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร และ 2 คะแนน เมื่อตรวจพบ pseudomembranous colitis หรือเข้ารับการรักษาในแผนกไอซียู¹⁸ กรณีของ metronidazole สามารถให้ในรูปแบบรับประทานขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง หรือ 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 10-14 วัน^{4, 5, 19, 20} หรือให้ในรูปแบบยาฉีดขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง²¹ ในกรณีของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา metronidazole หญิงตั้งครรภ์²² ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 10 ปี⁷ หรือในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง จะให้ vancomycin รูปแบบรับประทาน ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง นาน 10-14 วัน^{4, 5, 19, 20} โดยทั่วไปแล้วนิยมใช้ vancomycin รูปแบบยาฉีด แต่การใช้ vancomycin ในรูปแบบยาฉีดในผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* ไม่สามารถทำให้ระดับยาในทางเดินอาหารสูงพอที่จะกำจัดเชื้อได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ยา vancomycin ในรูปแบบรับประทาน^{4, 5, 19} ยา vancomycin ในรูปแบบรับประทานมีราคาสูงกว่า metronidazole และเพื่อเป็นการลดต้นทุน โรงพยาบาลบางแห่งจึงเตรียมยา vancomycin ในรูปแบบรับประทานจากยาผงปราศจากเชื้อสำหรับฉีด^{4, 5} นอกจากนี้ยังสามารถใช้ fidaxomicin รูปแบบรับประทาน^{19, 21} ครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพื่อรักษาอาการดังกล่าวได้ ยานี้มีเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *C. difficile* และชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ ทำให้ยาจะอยู่ในทางเดินอาหารในปริมาณมาก ส่งผลให้ยับยั้งเชื้อในทางเดินอาหารได้ดี

โพรไบโอติก

โพรไบโอติกเป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ เมื่อได้รับในปริมาณที่เพียงพอจะช่วยเสริมสร้างสุขภาพ จุลินทรีย์ในทางเดินอาหารมีบทบาทสำคัญหลายประการ เช่น ช่วยย่อยอาหาร ทำลายเชื้อก่อโรค และการสร้างวิตามิน โพรไบโอติกอาจจะเป็นส่วนผสมของเชื้อจุลินทรีย์หลายชนิด แบคทีเรียที่เป็นโพรไบโอติกที่พบได้บ่อยคือกลุ่ม *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* แต่ไม่ใช่แบคทีเรียในกลุ่มนี้ทุกชนิดจะมีคุณสมบัติเป็นโพรไบโอติกได้ นอกจากนี้แบคทีเรียแกรมบวกชนิดอื่น แบคทีเรียแกรมลบบางชนิด หรือยีสต์ *Saccharomyces boulardii* ก็สามารถแสดงคุณสมบัติของโพรไบโอติกได้เช่นกัน²³ เชื้อจุลินทรีย์ที่สามารถนำมาใช้เป็นโพรไบโอติกควรทนต่อกรด-ด่างในทางเดินอาหารและน้ำดี สามารถยึดเกาะกับทางเดินอาหารได้ดี นอกจากนี้โพรไบโอติกที่ดีควรมีเป็นพิษและไม่ก่อโรค อัตราการรอดชีวิตสูง มีประโยชน์ต่อสุขภาพ ดำรงชีวิตในทางเดินอาหารได้ดี เก็บไว้ได้นาน สามารถขยายขนาดการผลิตไปสู่ชั้นอุตสาหกรรมได้²⁴ ตัวอย่างของเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้เป็นโพรไบโอติกแสดงดังตารางที่ 1 ปัจจุบันมีการนำโพรไบโอติกมาใช้เพื่อป้องกันและรักษาความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารหลายโรค เช่น อาการท้องเสียจากยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated diarrhea) ถ้าใส่ใหญ่อีกเสบจากเชื้อ

C. difficile (*C. difficile* colitis) อาการท้องเสียจากการติดเชื้อ (infectious diarrhea) ลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) เป็นต้น²⁵

ตารางที่ 1 ตัวอย่างเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้เป็นโพรไบโอติก^{25, 26}

โพรไบโอติกเดี่ยว	โพรไบโอติกรูปแบบผสม
<i>Escherichia coli</i> 1917 Nissle	Actimel ประกอบด้วย
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC4331	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Bio-K+CL1285 ประกอบด้วย
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173010	Florajen3 ประกอบด้วย
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Clostridium butyricum</i> M588	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>Clostridium difficile</i> VP20621	VSL #3 ประกอบด้วย
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
	<i>Bifidobacterium breve</i>
	<i>Bifidobacterium longum</i>
	<i>Bifidobacterium infantis</i>
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Lactobacillus plantarum</i>
	<i>Lactobacillus casei</i>
	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>

ปัจจุบันมีรายงานวิจัยหลายบทความที่พยายามอธิบายกลไกการปกป้องทางเดินอาหารของโพรไบโอติกได้แก่

1. ปรับภูมิคุ้มกันของระบบทางเดินอาหาร
2. การยับยั้งการยึดเกาะผนังลำไส้ของแบคทีเรียก่อโรค
3. การเปลี่ยนแปลงแบคทีเรียประจำถิ่น (bacterial flora) โดยการเพิ่มความเป็นกรดของลำไส้ใหญ่ด้วยกระบวนการหมักสารอาหาร (nutrient fermentation)
4. การเพิ่มการป้องกันเยื่อทางเดินอาหาร (epithelial barrier function)
5. การเหนี่ยวนำ μ -opioid และ cannabinoid receptors ในเยื่อลำไส้
6. การลดความไวในการกระตุ้นของอวัยวะภายใน (visceral hypersensitivity) การสื่อสารแบบนำเข้าของไขสันหลัง (spinal afferent traffic) และการตอบสนองต่อความเครียด (stress response)²⁵

ดังนั้น โพรไบโอติกจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เพื่อป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* โดยประสิทธิภาพของโพรไบโอติกในการป้องกันโรคดังกล่าวจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป

งานวิจัยทางคลินิก

จากการทบทวนรายงานวิจัยทางคลินิก พบว่า บทความทางคลินิกของโพรไบโอติกในการป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก²⁷ จากงานวิจัยคลินิก meta-analysis พ.ศ. 2549 ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของโพรไบโอติก ได้แก่ *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG และ โพรไบโอติกสูตรผสม พบว่าการใช้โพรไบโอติกมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการท้องเสียจากเชื้อ *C. difficile* โดย pooled relative risk 0.59 (0.41-0.85) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% นอกจากนี้ยังพบว่า *S. boulardii* เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการท้องเสียจากเชื้อ *C. difficile* เมื่อเปรียบเทียบกับโพรไบโอติกชนิดอื่น²⁸ แสดงให้เห็นว่า ชนิดของโพรไบโอติกเป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการป้องกันโรค ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 มี meta-analysis ศึกษาผลของการใช้ *S. boulardii* และ โพรไบโอติกสูตรผสมของ *L. acidophilus* CL1285 และ *L. casei* LBC80R พบว่า pooled relative risk 0.39 (0.19-0.79) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% แสดงว่าโพรไบโอติกทั้งสองชนิดนี้สามารถป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ได้เช่นเดียวกัน²⁶ จากการศึกษาของ Johnston และคณะ ในปีเดียวกันได้ทำ systematic review และ meta-analysis โดยรวบรวมงานวิจัยจากฐานข้อมูลต่างๆ คัดเลือกจากงานวิจัย 1,659 บทความ จนเหลืองานวิจัยแบบ randomized, controlled trial ที่จะนำมาทบทวนอย่างเต็มรูปแบบจำนวน 20 บทความ ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้โพรไบโอติก (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, หรือ *Streptococcus* species) ในการป้องกันการติดเชื้อ *C.*

difficile ในเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ มีกลุ่มตัวอย่าง 3,818 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำนวน 1,974 และ 1,844 ราย ตามลำดับ จากการศึกษาประสิทธิภาพของ โพรไบโอติกเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า pooled relative risk (ระดับความเชื่อมั่น 95%) เท่ากับ 0.34 (0.24-0.49)²⁹ ในปีต่อมามีผลงานตีพิมพ์ของ นักวิจัยกลุ่มเดียวกันนี้ ได้ทบทวนงานวิจัย 31 บทความ มีกลุ่มตัวอย่าง 4,492 ราย จากการศึกษาประสิทธิภาพของ โพรไบโอติกเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า pooled relative risk (ระดับความเชื่อมั่น 95%) เท่ากับ 0.36 (0.26-0.51)³⁰ จากการศึกษาทั้งสองแสดงให้เห็นว่า โพรไบโอติกมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า การใช้โพรไบโอติกจะมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในขนาดสูงกว่า 10×10^9 CFU/วัน²⁹ โพรไบโอติกมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และคุณภาพของ หลักฐานเชิงประจักษ์อยู่ในระดับปานกลาง^{29,30} และสอดคล้องกับ meta-analysis ของ Hempel และคณะ (2012) ซึ่งพบว่า โพรไบโอติก (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* และ/หรือ *Bacillus*) มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ได้ โดย pooled relative risk (ระดับความเชื่อมั่น 95%) เท่ากับ 0.29 (0.17-0.48) และ $p < 0.001$ ³¹ แต่จากการศึกษาของ Allen และคณะ ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2556 มีผลการศึกษาที่แสดงถึงการไร้ประสิทธิภาพของโพรไบโอติกในการป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาปฏิชีวนะ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเป็น 2 กลุ่ม เป็นกลุ่มตัวอย่างที่อยู่ในการศึกษา จนครบระยะเวลา คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 1,471 ราย และกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกสูตรผสม (*L. acidophilus* 2 สายพันธุ์ คือ *B. bifidum* และ *B. lactis*) ที่มีปริมาณ 6×10^{10} เชื้อ/วัน นาน 21 วัน จำนวน 1,470 ราย ผลการศึกษาพบว่า โพรไบโอติกไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (relative risk 0.71 (0.34-1.47) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%, $p = 0.35$)³² ซึ่งการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Xie และคณะ ที่ว่า โพรไบโอติกไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้สูงอายุได้³³ ทั้งนี้ ผลที่แตกต่างกันนี้เกิดจากปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิด สายพันธุ์และขนาดของโพรไบโอติกที่ใช้ และระยะเวลาการให้โพรไบโอติก นอกจากนี้ความยากลำบากของการรวบรวมข้อมูลซึ่งมีความหลากหลาย การขาดหายไปของกลุ่มตัวอย่างบางส่วน และการใช้กลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ทำให้หลักฐานเชิงประจักษ์ไม่มีคุณภาพมากพอที่จะสรุปถึงประสิทธิภาพของโพรไบโอติกในภาพรวมได้อย่างชัดเจน^{27,34} แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอที่จะสนับสนุนให้มีการใช้โพรไบโอติกร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*^{27,35,36} แต่มีข้อสังเกตว่า การใช้โพรไบโอติกควบคู่กับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* นั้น โพรไบโอติกต้องมีความต้านทานต่อยาปฏิชีวนะในระดับหนึ่ง เพื่อที่จะสามารถรอดชีวิตและทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ผลข้างเคียงและข้อควรระวังในการใช้โปรไบโอติก

จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ผลข้างเคียงของโปรไบโอติกเมื่อเทียบกับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน^{29,30} โดยรายงานวิจัย 2 บทความมีค่า pooled relative risk (ระดับความเชื่อมั่น 95%) ใกล้เคียงกัน คือ 0.82 (0.65-1.05)²⁹ และ 0.89 (0.64-1.24)³⁰ การศึกษาของ Allen และคณะ ไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงของโปรไบโอติกเมื่อเทียบกับยาหลอก ยกเว้นการผายลมและการใช้สายให้อาหาร จะพบได้มากในกลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติก โดยที่ relative risk เท่ากับ 1.26 (1.00-1.59) และ 8.06 (1.01-64.48) และ *p* value เท่ากับ 0.045 และ 0.019 ตามลำดับ³² มีบางรายงานกล่าวถึงการติดเชื้อราในกระแสเลือด (fungemia) จากการใช้ *S. boulardii* (subtype ของ *S. cerevisiae*) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงคือ การใช้ IV catheter และการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนหน้า³⁷ บางรายงานพบว่า การใช้ *Lactobacillus* อาจทำให้เกิดเยื่อหัวใจอักเสบ (endocarditis) หรือเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia) หรือ sepsis ได้^{25, 38} การใช้โปรไบโอติกในกลุ่มผู้ป่วยที่อาจเกิด severe acute pancreatitis ไม่สามารถลดอัตราการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการตาย (relative risk 2.53 (1.22-5.25) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%)³⁹ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้โปรไบโอติกในผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ป่วยในระยะวิกฤติ³⁷ นอกจากนี้บางตำรับมีการเติม lactose จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้โปรไบโอติกบางตำรับในผู้ที่แพ้ lactose และควรหลีกเลี่ยงการใช้โปรไบโอติกที่มีส่วนผสมของ *S. boulardii* ในผู้ที่แพ้ยีสต์

สรุป

อาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* เป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตได้ ซึ่งการติดเชื้อนี้เกิดจากหลายสาเหตุด้วยกัน ปัจจุบันรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ด้วยยาปฏิชีวนะยังคงให้ผลการรักษาที่ดี นอกจากนี้ยังมีความพยายามที่จะนำโปรไบโอติกมาใช้เพื่อป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะด้วย แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปผลถึงประสิทธิภาพของโปรไบโอติกได้อย่างชัดเจน เนื่องจากประสิทธิภาพของโปรไบโอติกขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิด สายพันธุ์ ขนาดและระยะเวลา การใช้โปรไบโอติก เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงจากการใช้โปรไบโอติก ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการใช้โปรไบโอติกในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ป่วยในระยะวิกฤติ ซึ่งการค้นหาโปรไบโอติกที่มีประสิทธิภาพสูงและการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลของประสิทธิภาพของโปรไบโอติกในการป้องกันอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ยังคงต้องดำเนินต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: : a manual for physicians and other senior health workers (online). Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf> (24 March 2016).
2. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. Chapter 23. Diarrhea. *Pharmacotherapy Handbook*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. 200-5.
3. Putsathit P, Kiratisin P, Ngamwongsatit P, et al. *Clostridium difficile* infection in Thailand. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015; 45(1): 1-7.
4. Martin S, Jung R. Chapter 91. Gastrointestinal infections and enterotoxigenic poisonings. In: DiPiro JT, RL T, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2014.
5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2010; 31(5): 431-55.
6. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46(Supplement 1): S19-S31.
7. ณรงค์ ลักขมาณา, จินดารัตน์ เขียวเกษฎากุล. Antibiotic associated diarrhea. *จุลสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย* 2552; 17(83): 25-39.
8. Pupaibool J, Khantipong M, Suankratay C. A study of *Clostridium difficile*-associated disease at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2008; 91(1): 37-43.
9. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *The Lancet Infectious Diseases* 2009; 9(4): 237-44.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) (online). Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (24 March 2016).
11. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Internal Medicine* 2015; 175(5): 784-91.

12. Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomedical Journal* 2014; 37(4): 178-83.
13. Oitment C. Probiotics: A new recommendation with proton pump inhibitors? *Australian Medical Student Journal* 2014; 4(2): 87-8.
14. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(16): 1539-48.
15. Santiago B, Guerra L, García-Morín M, et al. *Clostridium difficile* isolation in children hospitalized with diarrhoea. *Anales de Pediatría* 2015; 82(6): 417-25.
16. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(9): 825-34.
17. ปิยะดา หวังรุ่งทรัพย์, ธนิตชัย คำแถลง, และคณะ. การศึกษาความชุกของเชื้อ *C. difficile* โดยวิธีเพาะเลี้ยงเชื้อและตรวจแยกชนิดของ toxin genes โดยวิธี multiplex polymerase chain reaction (mPCR). *วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่* 2557; 47(2): 97-106.
18. Traugott K. Chapter 33. *Clostridium difficile* infections. In: Attridge RL, Miller ML, Moote R, Ryan L, editors. *Internal medicine: A guide to clinical therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2013.
19. Gerding DN, Johnson S. *Clostridium difficile* infection, including pseudomembranous colitis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
20. Hedge DD, Strain JD, Heins JR, et al. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(5): 949-64.
21. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, et al. Chapter 39: Gastrointestinal infections. *Pharmacotherapy handbook*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. 361-7.
22. Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *American Family Physician* 2005; 71(5): 921-8.
23. National Center for Complementary and Integrative Health. Probiotics: In depth (online). Available at <https://nccih.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm> (18 March 2016).
24. Azizpour K, Bahrambeygi S, Mahmoodpour S, et al. History and basic of probiotics. *Research Journal of Biological Sciences* 2009; 4(4): 409-26.

25. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2010; 3(5): 307-19.
26. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases* 2012; 16(11): e786-e92.
27. Carmo J, Marques S, Chapim I, et al. Leaping forward in the treatment of *Clostridium difficile* infection: Update in 2015. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology* 2015; 22(6): 259-67.
28. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2006; 101(4): 812-22.
29. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2012; 157(12): 878-88.
30. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 31(5).
31. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307(18): 1959-69.
32. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2013; 382(9900): 1249-57.
33. Xie C, Li J, Wang K, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2015; 13(2): 128-34.
34. Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 2015; 29(1): 135-44.
35. Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1): CD004611.
36. Ollech JE, Shen NT, Crawford C, et al. Use of probiotics in prevention and treatment of patients with *Clostridium difficile* infection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2016; Accepted manuscript: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.01.002>.

37. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: A comprehensive review. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41: 1559-68.
38. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83: 1256-64.
39. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 371(9613): 651-9.