

Probiotika v pediatrické praxi

MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie, Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Probiotika jsou živé mikroorganismy, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele. Hlavním mechanismem účinku probiotik je jejich vliv na funkci střevní slizniční bariéry a ovlivnění imunitní odpovědi hostitele. Při posuzování kvality probiotika je rozhodující průkaznost efektu konkrétního probiotického kmene v dané klinické situaci podpořené důkazy Evidence-based medicine. Z tohoto pohledu jsou účinná *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium* či *Saccharomyces boulardii*. Průkazný je pozitivní efekt probiotik u nekrotizující enterokolitidy, infekčních i postantibiotických průjemových onemocnění, v prevenci atopického ekzému, udržení remise u ulcerózní kolitidy a chronické pouchitidy.

Klíčová slova: probiotika, bifidobakterie, laktobacily, klostridia, randomizované kontrolované studie.

Probiotics in pediatric practice

Probiotics are live microorganisms which – applied in appropriate amount – positively influence health status of the recipient. Main mechanism of their effect is the influence on intestinal mucosal barrier and host immune response. It is necessary to consider effect of specific probiotic strain in a specific clinical situation by Evidence-based medicine. From this point of view, positive effect has been shown in *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium* or *Saccharomyces boulardii*. Positive effect of probiotics is proven in patients with necrotising enterocolitis, infectious and post-antibiotic diarrhoea, in the prevention of atopic eczema and in maintainance of remission in idiopathic proctocolitis and chronic pouchitis.

Key words: probiotics, bifidobacteria, lactobacilli, clostridia, randomised controlled trials.

Pediatr. prax, 2010, 11 (3): 106–108

Úvod a definice

Probiotika – jsou živé mikroorganismy, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele (1). Mezi probiotika jsou obvykle řazeny pouze organismy bakteriálního původu, které jsou za normálních podmínek přirozenou součástí lidské střevní mikroflóry. Vezmeme-li však v úvahu, že probiotický efekt byl prokázán i u kvasinek, je používán zastřešující pojem **bioterapeutická agens**. Některé definice řadí mezi probiotika i subcelulární složky bakterií, např. části bakteriální stěny či fragmenty jejich DNA.

Prebiotika – jsou nestravitelné látky, jejichž konzumace má příznivý fyziologický účinek na hostitele selektivní stimulací růstu nebo aktivity některých kmenů střevní mikroflóry. Mezi prebiotika se řadí např. laktulóza, inulin, frukto-oligosacharidy, galakto-oligosacharidy apod. V přirozené formě jsou prebiotika obsažena např. v cibuli, asparagu či banánech, ale ve významném množství jsou také jednou z nejdůležitějších složek mateřského mléka.

Synbiotika – jsou potraviny obsahující obě výše jmenované složky (probiotika + prebiotika). Obě tyto složky by měly být v účinném poměru a použité prebiotikum by mělo mít prokazatelně příznivý vliv na růst současně použitého probiotického kmene. Synbiotický účinek vykazují např. frukto-oligosacharidy v kombinaci s bifidobakteriemi nebo laktikol s laktobacily. Vědecké důkazy o jednoznačném klinickém efektu těchto složek však dosud chybějí.

Funkční potraviny – jedná se o potraviny, které mají pozitivní vliv na jednu nebo více fyziologických funkcí organismu. Tyto potraviny mají některou ze složek eliminovanou (např. bezlepková dieta) nebo naopak zvýšenu (fortifikace nestravitelnými oligosacharidy), nebo je do nich přidána složka, kterou dříve neobsahovaly (např. probiotika, antioxidanty) či je jedna z jejich složek nahrazena jinou (nízkotučné margaríny).

Ve střevě člověka bylo identifikováno více než 1 000 různých druhů bakterií – zejména anaerobních (*Bakteroidy*, *Eubakterie*, *Bifidobakterie*, *Peptostreptokoky* atd.). Některé z nich vykazují probiotické vlastnosti. Hlavním mechanismem účinku probiotik je jejich vliv na funkci slizniční bariéry (zejména střevní, ale i respiračního traktu, dásní, vaginy apod.) a na kůži a ovlivnění imunitní odpovědi hostitele (2, 3).

Jsou probiotika u dětí účinná?

Na trhu je k dostání nepřeberné množství výrobků, které deklarují, že obsahují kmeny s probiotickými vlastnostmi. Některé z nich jsou registrovány jako léčiva a jiné jsou potravinovými doplňky. Nezanedbatelným faktorem ovlivňujícím účinek je množství probiotických kmenů obsažených ve výrobku (tzv. colony forming units – CFU/g). Je třeba dbát zvýšené obezřetnosti a pečlivě zkoumat složení, formu a vlastnosti výrobku deklarované výrobcem. Ze zahraničních zkušeností je známo, že ne vždy je na konci doby použitelnosti výrobku přítom-

no takové množství živých a účinných bakterií, jaké výrobce deklaruje. V rámci České republiky je snaha o standardizaci metodiky posuzování složení probiotických preparátů. Tuto činnost si současně se snahou o zvyšování informovanosti laické i odborné veřejnosti o probioticích a prebioticích klade za cíl Společnost pro probiotika a prebiotika (www.probiotika-prebiotika.cz).

Termín „probiotikum“ je paralelou termínu „antibiotikum“, zahrnuje mnoho skupin biochemicky odlišných látek. Některá jsou vhodnější k prevenci či léčbě infekcí, jiná mají své místo v profylaxi či léčbě alergických či zánětlivých onemocnění. Při posuzování kvality probiotika je rozhodující průkaznost efektu konkrétního probiotického kmene v dané klinické situaci podpořené důkazy Evidence-based medicine (EBM). Za zlatý standard EBM jsou považovány dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studie (DB-PC-RCTs). Z tohoto pohledu mají prokazatelný klinický efekt v konkrétních indikacích *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium* či *Saccharomyces boulardii*. Bohužel na dětské populaci je dostupných kvalitních studií jen velmi omezené množství (4).

Probiotika mohou mít účinek preventivní, terapeutický nebo obojí. Randomizované studie provedené na stovkách dětí s **nekrotizující enterokolitidou** (5) prokazují celkové snížení mortality, incidence a závažnosti onemocnění a minimální riziko komplikací léčby ve skupinách léčených probiotiky (nejčastěji *Bifidobacterium*

infantis, *B. breve*, *B. bifidum*, *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus* či *Streptococcus thermophilus*).

Nejvíce klinických studií s probiotiky bylo dosud publikováno u infekčních a postantibiotických **průjmů** (6). Je prokázán **preventivní efekt** *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus thermophilus* u cestovatelských průjmů. Kvasinka *Saccharomyces boulardii* je účinná jak v prevenci postantibiotického průjmu, tak průjmu při podávání enterální výživy a cestovatelských průjmů (7). Prokázána je také snížená rekurence kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Lactobacillus GG* je účinný v **léčbě** akutního rotavirového průjmu i u průjmového onemocnění po léčbě erytromycinem a u klostridiové kolitidy. *Saccharomyces boulardii* je léčebně účinná u akutních průjmů dětí i dospělých (8) a u chronických průjmů dětí (včetně lamblózy a infekce HIV).

Probiotika jsou také extenzivně zkoumána u dětí s **atopickou dermatitidou** (AD). Ty mají již ve 3 týdnech života odlišné složení střevní mikroflóry ve srovnání se zdravými jedinci (9). V **prevenci** AD jsou nejslibnější výsledky při podávání *Lactobacillus GG* těhotným ženám s pozitivní alergologickou anamnézou a následně jejich kojencům po dobu několika měsíců (10). Tato suplementace významně a dlouhodobě snížila výskyt AD, ale zdá se, že ve skupině s probiotikem je tendence k vyššímu výskytu alergické rýmy a astmatu. Preventivní efekt u IgE asociovaného ekzému byl prokázán také u kmene *Lactobacillus reuteri* podávaného po celé kojenecské období. Naopak v **léčbě** AD se na základě metaanalýz dosud nepodařilo významný efekt probiotik prokázat i přesto, že některé DB-PC-RCTs prokazují synergický efekt léčby atopické dermatitidy kmenem *Lactobacillus rhamnosus GG* v kombinaci s eliminační dietou. U kojenců s projevy alergie na bílkovinu kravského mléka nebyl dosud efekt probiotik prokázán.

Probiotické studie u **idiopatických střevních zánětů** jsou většinou prováděny na dospělých pacientech. Za prokázáný je považován efekt probiotické směsi VSL#3 (4 kmeny laktobacilů, 3 kmeny bifidobakterií a *Streptococcus thermophilus*) v profylaxi rozvoje pouchitidy u pacientů po kolektomii (11). U ulcerózní kolitidy jsou některá probiotika stejně účinná jako mesalazin pro udržení remise onemocnění. Naopak u pacientů s Crohnovou nemocí nebyl dosud potenciál k navození ani udržení remise probiotiky spolehlivě prokázán. Při bakteriálním přerůstání v tenkém střevě (např. u syndromu slepé klíčky, střevních stenóz, divertiklů či při poruchách střevní motility) mohou být některé probiotické kmeny terapeutickým přínosem.

U dětí s přechodným deficitem laktázy (např. po infekčním průjmovém onemocnění) mohou

laktáza pozitivní kmeny (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus cremoris*) svým fermentačním účinkem přispět k lepší toleranci mléčných výrobků. Tyto probiotické kmeny jsou v přirozené formě obsaženy ve fermentovaných mléčných výrobcích (v jogurtech, kefiřech apod.).

V oblasti funkčních onemocnění gastrointestinálního traktu byl na základě metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií popsán příznivý efekt terapie probiotiky u pacientů se syndromem dráždivého tračníku. Efekt probiotik na střevní motilitu je také zkoumán u pacientů s obstrukcí.

Potencionálně probiotické kmeny v mateřském mléce

V posledních několika letech jsou probiotické kmeny předmětem velkého medicínského zájmu také z pohledu jejich možné přítomnosti v mateřském mléce člověka. Klíčové pro složení střevní mikroflóry je osídlení střeva bezprostředně po porodu (12). Za zdroj bakteriální kolonizace se považuje vaginální sliznice, střevní mikroflóra matky, nemocniční prostředí porodnice a diskutuje se také mateřské mléko matky. V mateřském mléce jsou popisovány zejména stafylokoky, streptokoky, laktokoky, enterokoky, laktobacily a bifidobakterie. Některé z těchto kmenů mohou vykazovat probiotické vlastnosti. Tato skutečnost je jistě vhodným polem pro další vědecké bádání, nicméně dosud jsou data velmi sporadická a neospravedlňují některá tvrzení o synbiotickém charakteru mateřského mléka a o klinickém benefitu těchto kmenů pro zdraví člověka v množství, ve kterém jsou v mléce přítomny. Nejistý je také původ těchto kmenů v mateřském mléce a jejich úloha v kolonizaci novorozence a utváření jeho střevní mikroflóry. Vzhledem k tomu, že mateřské mléko je zlatým standardem pro výživu kojenec, a tedy i vývoj kojenecského mléka, je do budoucna nezbytné objasnění úlohy bakterií přítomných v mateřském mléce a jejich vztahu k prebiotickým oligosacharidům.

Závěr

Výzkum probiotik směřuje do oblasti praktického výzkumu účinku konkrétních bakteriálních kmenů u konkrétních klinicky definovaných onemocnění. Pro to, abychom mohli probiotikem považovat v dané klinické situaci za skutečně účinné, musí být jeho efekt podpořen kvalitními vědeckými studiemi. Jen malý zlomek dostupných studií splňuje přísná kritéria EBM, proto nelze probiotika doporučovat paušálně. Vždy je třeba

dbát zvýšené obezřetnosti a pečlivě zkoumat složení, formu a vlastnosti výrobku deklarované výrobcem. Probiotika běžně nepředstavují pro pacienta žádné riziko. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u imunosuprimovaných pacientů, nedonošenců apod. Při indikaci probiotického léčiva u dětí hraje také významnou roli, v jaké formě je probiotikum nabízeno. Do 3 let věku by neměly být podávány tabletové či kapslové formy. Na trhu jsou v současné době dostupná probiotika jak ve formě kapslí, tak prášků či sirupů. Široká škála nabízených forem a chutí je v dětském věku důležitým faktorem i z hlediska compliance.

Podpořeno grantem VZ 64203/6903 (VZ FNM 2005).

Literatura

1. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: Rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutrition in Clinical Practice* 2007; 22: 351–365.
2. Favier CF, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and Environmental Microbiology* 2002; 68: 219–226.
3. Olivares M, Díaz-Ropero MA, Gómez N, et al. Oral administration of two probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT5711, enhances the intestinal function of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2006; 107(2): 104–111.
4. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, et al. Clinical Evidence for Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 126–141.
5. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birth-weight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614–1620.
6. Guarino A, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(5): 619–621.
7. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 365–372.
8. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 257–264.
9. Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, et al. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2001; 32: 1–7.
10. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129–134.
11. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114.
12. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol* 1984; 28: 975–986.

MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Oddělení dětské gastroenterologie
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
bronsky@email.cz

