

Užívání probiotik u akutních gastroenterokolitid

MUDr. Peter Mikolášek¹, MUDr. Lenka Krbková, CSc.¹, MUDr. Tomáš Habanec, Ph.D.¹, MUDr. Marta Trnková¹, MUDr. Jan Pavelka¹, MUDr. Lukáš Homola¹, Dr. Lenka Čadová²

¹Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN Brno

²Valosun, a. s., Brno

Indikace k užívání probiotik si postupně nachází své místo v denní praxi nejen pediatrických oborů. Doporučovány jsou z důvodu rekolonizace a pozitivního vlivu na mikroklíma a osídlení aborálních partií gastrointestinálního traktu s úpravou a podporou fyziologického metabolismu střeva. V poslední době se klade čím dál větší důraz na imunomodulační potenciál probiotik, prebiotik a paraprobiotik a tím jejich využití u dalších typů onemocnění. Nejvíce indikací však zatím zůstává v terapii gastroenterokolitid nejrůznější etiologie. Tuto indikaci a pozitivní efekt jsme ověřili i klinickou studií u dětských pacientů s akutní infekční gastroenterokolitidou různé etiologie použitím probiotického výrobku Biopron®9.

Klíčová slova: probiotika, gastroenterokolitida, imunomodulační potenciál, Biopron.

Using probiotics in acute gastroenterocolitis in children. Results of a clinical study

The use of probiotics is finding a place in routine practice not only in the field of pediatrics. Probiotics are recommended for recolonization and positive influence on microclimate and settlement of aboral parts of the gastrointestinal tract with modification and support of the physiological metabolism of the large intestine. Recently, a greater emphasis has been placed on immunomodulatory potential of probiotics, prebiotics and paraprobiotics and their use for other types of diseases. However, at the present most indications remain in the therapy of gastroenterocolitis of various etiology. We verified this indication and positive effect in a clinical study in pediatric patients with acute infectious gastroenterocolitis of various etiology by using the probiotics product Biopron®9.

Key words: probiotics, gastroenterocolitis, immunomodulatory potential, Biopron.

Pediatr. prax, 2012, 13(3): 124–126

Terminologie

Probiotika jsou živé mikroorganismy, které, jsou-li podávány v adekvátním množství, přispívají ke zlepšení zdravotního stavu hostitele.

Prebiotika jsou nestrukturální složka potravy, která podporuje růst nebo aktivitu specifických bakterií střevní mikroflóry a zlepšuje tak zdravotní stav konzumenta (s krátkým řetězcem: oligofruktóza, s dlouhým řetězcem: inulin, galakto-oligosacharidy).

Synbiotika jsou produkty s obsahem probiotik a prebiotik s očekávaným synergickým efektem (jogurt s bifidobakteriemi a oligofruktózou).

Paraprobiotika představují inaktivované mikrobiální buňky nebo buněčné frakce s imunomodulačním účinkem.

Epidemiologie

Akutní gastroenterokolitidy jsou stále celosvětovým problémem vysoké morbiditativy a mortality. Infekční průjemová onemocnění patří do první pětky nejčastějších příčin úmrtí celosvětově s největším výskytem v rozvojových zemích. Více než 50% dětských úmrtí připadá na africký kontinent, kde míra dětské úmrtnosti v některých krajinách dosahuje až 270/1 000 živě narozených dětí. V dětské úmrtnosti stojí průjemová onemocnění na 2. místě po respiračních infekcích. Krajiny třetího světa platí krutou daň pro nedostatečné

socioekonomické možnosti, zdravotní systém a omezené terapeutické možnosti v podobě 400 000 úmrtí ročně jen na rotavirové infekce, jejichž roční výskyt je srovnatelný s vyspělými krajinami. Na porovnání, roční úmrtnost na rotavirové infekce ve Evropě je kolem 230.

Etiologie gastroenterokolitid v našich zeměpisných šířkách dle EPIDATU je nejčastěji bakteriální, virová, parazitární, výjimečně mykotická. V roce 2010 bylo hlášených 21 161 infekcí kamylobakterem, 8 622 salmonelóz, 450 shigelových infekcí. Virových střevních infekcí bylo nahlášeno jen 8 615. Diagnostika a hlášení virových gastroenterokolitid je však v terénu značně nedostatečná, což naznačují výrazné diskrepance proti vyspělým krajinám a v rámci našeho území mezi jednotlivými kraji.

Terapie

Terapii akutních gastroenterokolitid lze rozdělit na symptomatickou, kauzální a podpůrnou.

K symptomatické terapii patří především rehydratace (perorální nebo parenterální), iontová a acidobazická korekce a realimentace, antiemetika, antipyretika, spazmolytika.

Kauzální terapie představuje antibiotickou intervenci u septicky probíhajících infekčních onemocnění způsobených enteroinvazivními

patogeny. Dále ke kauzální terapii patří střevní dezinficiens (cloroxin, nifuroxazid), popřípadě adsorbens (Carbo medicinalis). V současné době se díky definování a pochopení nejen kolonizace, ale i imunomodulačního potenciálu na lokální i systémové úrovni do kauzální terapie začínají zařazovat i probiotika.

Z podpůrné terapie lze vyjmenovat prebiotika, vitaminoterapii, paraprobiotika, enzymoterapii a jiné výživové doplňky. Samozřejmostí jsou pak dietní a režimová opatření.

Účinky probiotik

- **Bariérový efekt:** produkce antimikrobiálních substancí, blokování adherence patogenů, produkce metabolitů prospěšných pro enterocyty (butyrát), syntéza defenzinů.
- **Redukce:** snížení kolonizace, invazivity, metabolismu a množení patogenních bakterií. Základem je kompetice o vazebná místa na epitelu a interní kompetice o živiny, produkce peroxidu vodíku, organických kyselin a dalších baktericidních látek.
- **Ovlivnění složení střevní mikroflóry** prostřednictvím poklesu pH, produkci metabolitů, ovlivnění aktivity mikrobiálních enzymů a ovlivnění střevní motility.
- **Imunomodulační účinky:** jak na lokální, tak na systémové úrovni podpora nespecifické

i specifické imunity, podpora fagocytózy, stimulace růstu plazmatických buněk a produkce sekrečních protilátek IgA, IgM, IgG. Syntéza protizánětlivých cytokinů a interleukinů, stimulace NK buněk, T-lymfocytů. Inhibice syntézy prozánětlivých mediátorů TNF α , interferon γ (1, 2).

- **Antikancerogenní účinek:** antimutační vliv na enterocyty pro schopnost vázat heterogenní aminy z potravy, které jsou jedním z kancerogenů. Inhibice β -glukuronidázy.
- **Cholesterol, LDL a HDL:** metaanalýza 5 studií potvrdila vliv krátkodobého užívání probiotik (2–8 týdnů) na snížení plazmatického cholesterolu o 4% a LDL cholesterolu o 5%. U dlouhodobého užívání delšího než 6 měsíců nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v koncentracích LDL, ale stoupla hladina HDL o 24% (3).
- **Krevní tlak:** několik malých studií potvrdilo pozitivní vliv na hypertenzi produkcí ACE inhibitorů jako peptid produkovaných při fermentaci (4).
- **Eradikace *Helicobacter pylori*:** součástí ATB terapie a blokátorů protonové pumpy.
- **Syndrom dráždivého tračníku a ulcerózní kolitida:** redukce symptomů.

Profil a cíl

Studie klinického efektu užívání probiotik u akutních gastroenterokolitid ve skupině 150 dětských pacientů, která proběhla na našem pracovišti, byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná. Cílem bylo zhodnotit dané parametry: určení patogenního původce, počet stolic každých 24 hodin, konzistence stolice, intenzita bolesti břicha, intenzita tenezmů, nauzea a zvracení, tělesná teplota, nutnost parenterální infuzní terapie, hmotnost pacienta, přechod na perorální příjem u pacientů s účinnou látkou proti placebo.

Metodika

Studie probíhala po dobu jednoho roku u 150 hospitalizovaných dětských pacientů (80 dívek, 70 chlapců) ve věkovém rozmezí 3–18 let, kteří byli přijati s akutní gastroenterokolitidou. Pacienti byli náhodně rozděleni do 2 skupin, ze kterých jedna dostávala kapsle Biopron 9 s účinnou látkou probiotik, obsahující 9 kmenů bakterií (*Bifidobacterium bifidum* NCIMB 30179 (PXN 23), *Bifidobacterium breve* NCIMB 30180 (PXN 25), *Bifidobacterium longum* NCIMB 30182 (PXN 30), *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30184 (PXN 35), *Lactobacillus casei* NCIMB 30185 (PXN 37), *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30187 (PXN 47), *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30188 (PXN 54), *Lactococcus lactis ssp. Lactis* NCIMB 30222 (PXN 63), *Streptococcus thermophilus* NCIMB 30189 (PXN 66), $4,5 \times 10^9$ CFU/tobolka). Kontrolní skupina dostávala placebo. Skupina s účinnou látkou obsahovala 85 pacientů a skupina placebo obsahovala 65 pacientů. Pacientům byla podávána 1–2 kapsle denně, redukované věkem a hmotností. Současně dostávali standardní terapii. Standardní doba podávání byla 4 dny a po tuto dobu byly monitorovány a hodnoceny dané parametry, fyziologické funkce a klinický stav pacientů.

Výsledky

Patogenní původce se mikrobiologicky podařilo potvrdit u 67 pacientů z celkového počtu 150 (graf 1).

U ostatních pacientů byla dle průběhu, klinického nálezu a laboratorních výsledků hodnocena etiologie onemocnění jako virová (65%) nebo bakteriální (33%) (graf 2).

Počet stolic: Při podávání Biopronu 9 oproti placebo byl zaznamenán signifikantní pokles počtu stolic bez ohledu na etiologické agens. Úbytek počtu stolic nastal již po 24hodinovém užívání (graf 3). Nejvýznamnější efekt Biopronu 9 na snížení počtu stolic byl zaznamenán u vi-

rových infekcí. Za prvních 48 hodin se snížila frekvence více jak o 50% při podávání účinné látky proti placebo (grafy 4, 5). U rotavirové gastroenterokolitidy se 4. den snížil počet stolic až o 85% proti placebo (graf 5). Užívání Biopronu 9 u bakteriálních infekcí nemělo tak výrazný vliv na snížení počtu stolic jako u virových infekcí. Z důvodu malého počtu pacientů bylo možno jen omezeně vyhodnotit vliv Biopronu 9 u kampylobakterové a salmonelové enterokolitidy (graf 6). U infekcí způsobených kampylobakterem byl zaznamenán jediný negativní efekt účinné látky proti placebo na frekvenci stolic. Tento údaj může být zkreslen malým souborem čítajícím 19 pacientů. Ve skupině salmonelových infekcí bylo hodnoceno 15 pacientů.

Konzistence stolice vykazovala dřívější přechod od vodnaté k formované u skupiny užívající probiotika.

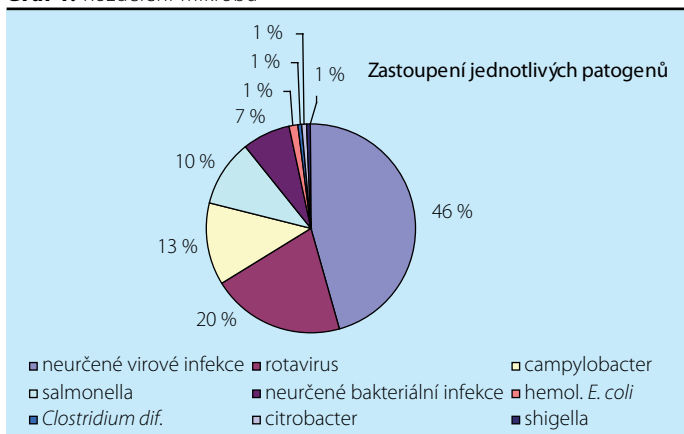
I další hodnocené parametry (jako *intenzita bolesti břicha*, *intenzita tenezmů*, *nauzea a zvracení*, *tělesná teplota*) se paralelně zlepšovaly společně s celkovou rychlejší klinickou úpravou stavu u pacientů s probiotickou terapií proti placebo. Zkrátala se i doba nutnosti podávání parenterální rehydratační terapie, s čímž následně souviselo i celkové zkrácení hospitalizace u pacientů, kterým byl současně podáván Biopron 9.

Závěr

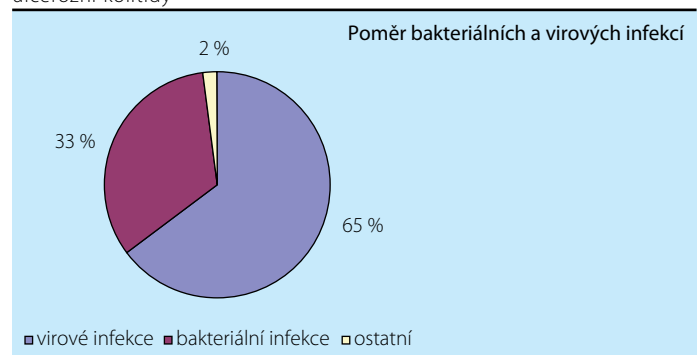
Komplexní hodnocení různých účinků probiotik mnohdy naráží na nedostatek kvalitních studií s dostatečným počtem pacientů a vědomím, že ne všechny účinky probiotik lze studiem objektivně doložit. Proto další studie probiotik na poli mikrobiologickém, imunologickém či klinickém jsou nevyhnutelným postupem pro přesnou verifikaci účinku a specifikaci indikací v klinické praxi.

V naší studii se u akcesorní terapie probiotiky v dětském věku při akutních gastroente-

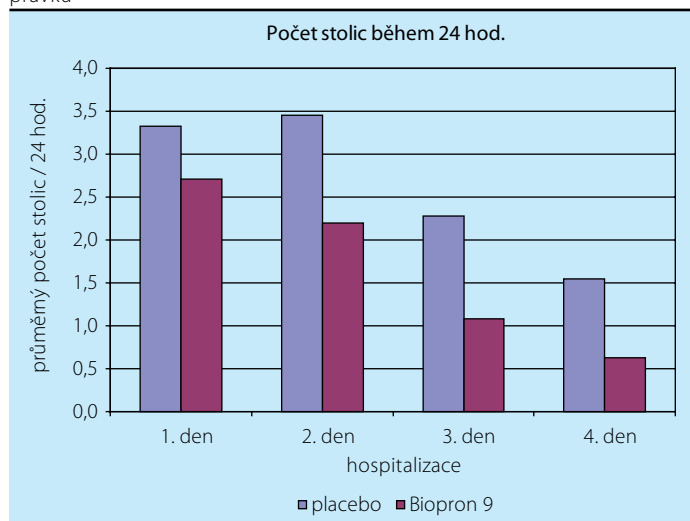
Graf 1. Rozdělení mikrobů



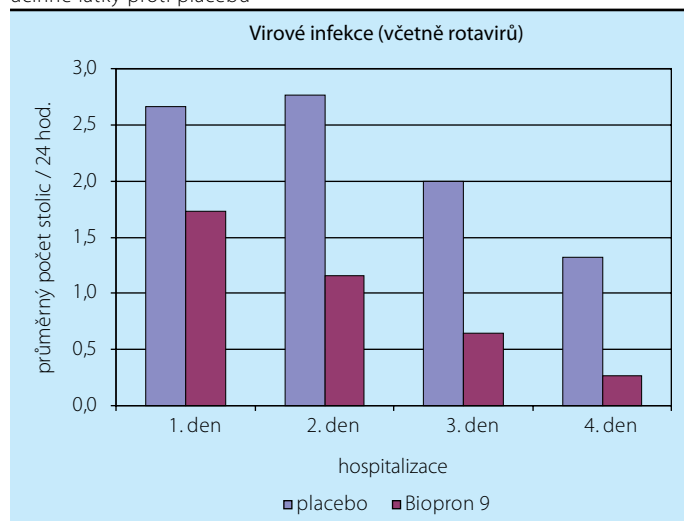
Graf 2. Virové infekce 65%, bakteriální infekce 33%, v 1 případě se jednalo o smíšenou infekci (campylobakter, rotavirus a adenovirus), 1x se jednalo o dekompenzaci a klinické projevy Crohnovy nemoci a 1x projevy ulcerózní kolitidy



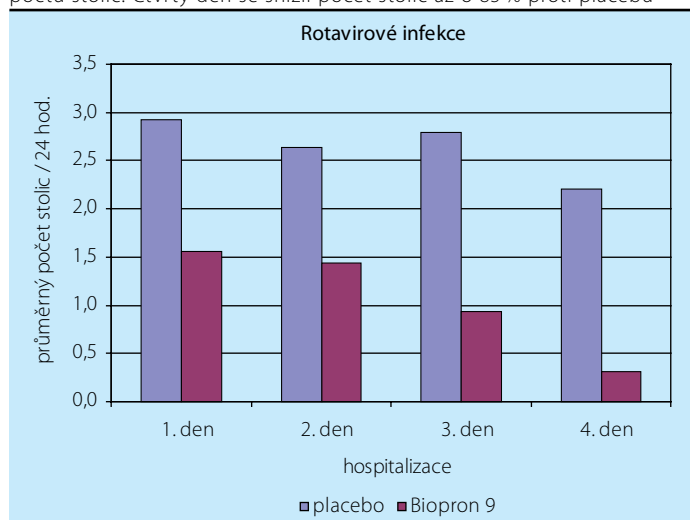
Graf 3. Hodnocení průměrného počtu stolic všech pacientů bez ohledu na infekční agens či etiologii potíží za každých 24 hodin od podání přípravku



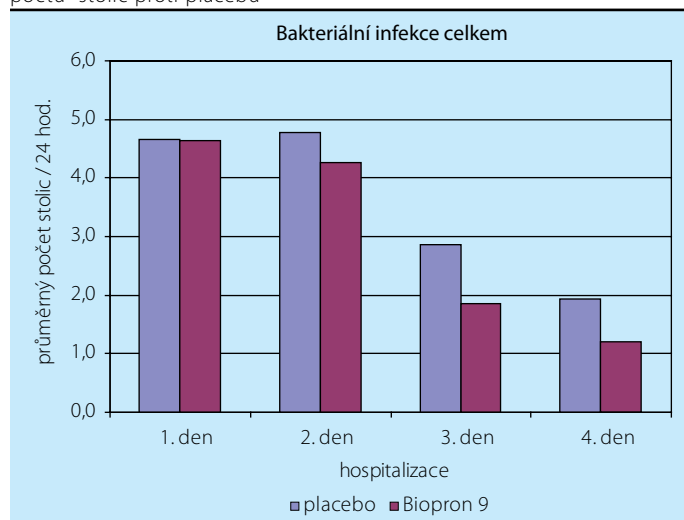
Graf 4. U virových infekcí byl zaznamenán nejsignifikantnější pokles počtu stolic. Za prvních 48 hodin klesla frekvence stolic více jak o 50 % při podávání účinné látky proti placebo



Graf 5. U rotavirové gastroenterokolitidy byl zaznamenán výrazný pokles počtu stolic. Čtvrtý den se snížil počet stolic až o 85 % proti placebo



Graf 6. U bakteriálních infekcí měl Biopron 9 jen mírný efekt na snížení počtu stolic proti placebo



rokolitidách potvrdil efekt užívání probiotik ve formě výrobku Biopron 9 ve zlepšení všech hodnocených parametrů s výjimkou užívání u kampylobakterových infekcí. U virových, speciálně rotavirových infekcí jsou probiotika i dle mnohých studií zcela indikovanou terapeutickou skupinou (5, 6). Již předchozí studie potvrzují mimo jiné vzestup sérové koncentrace specifických IgA protilátek proti rotavirům a kratší dobu vylučování rotavirů stolicí. Snížená prevalence průjemových onemocnění byla zaznamenána i ve studii u dětí, kterým bylo obohacováno mléko o *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus thermophilus* (7). Tyto výstupy řady studií se potvrdily i v klinickém hodnocení našich pacientů s rotavirovými infekcemi léčenými Biopronem 9, kteří jeví nejvýraznější posun zlepšení zdravotního stavu proti skupině s placebem. Celková rychlejší úprava klinického

stavu se sníženým počtem stolic, zlepšením konzistence, ale i rychlejším ústupem febrilií, či nižší pozorované nauzey a počty zvracení souvisí nejen s kolonizací a zlepšením mikrobiální nálože střeva, ale i s již zmiňovaným imunomodulačním potenciálem na úrovni sliznice s přesahem do systémového účinku.

Literatura

1. Reid G, Jass J, Sebelsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16(4): 658–672.
2. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 82(1–4): 279–289.
3. Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short term intervention studies. *Eur Clin Nutr* 2002; 54: 856–860.
4. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr* 2000 (2S Suppl); 130: 384–390.

5. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340.

6. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684.

7. Saavedra JM, Bauman NA, Quang I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046–1049.

MUDr. Peter Micolásek

Klinika dětských infekčních nemocí
LF MU a FN Brno
Černopolská 9, 625 00 Brno
petermicolasek@yahoo.com