

Probiotyki w leczeniu i zapobieganiu bieguncie u dzieci

Prof. dr hab. med. Hanna Szajewska
II Katedra Pediatrii AM w Warszawie



Definicja

Według jednej z definicji **probiotyki** to preparaty lub produkty zawierające ściśle zdefiniowane żywe drobnoustroje w odpowiedniej ilości, wpływające na mikroflorę określonego miejsca w ludzkim ustroju i dzięki temu wywierające korzystny efekt zdrowotny¹. Dostępne są w postaci preparatów farmaceutycznych, produktów fermentowanych, żywności probiotycznej (np. jogurtów), suplementów diety oraz w mleku modyfikowanym dla niemowląt.

Właściwości probiotyków

Dwie podstawowe cechy, którymi powinny charakteryzować się probiotyki to:

- bezpieczeństwo stosowania,
- korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka.

Drobnoustroje probiotyczne

Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzaju:

- *Lactobacillus*,
- *Bifidobacterium*².

Inne drobnoustroje tradycyjnie zaliczane do probiotyków to m.in.:

- *Enterococcus faecium*,
- *Lactococcus lactis*,
- *Streptococcus thermophilus*,
- drożdżaki *Saccharomyces boulardii*².

Jak ocenić skuteczność probiotyków?

Probiotykom przypisywane jest wiele korzystnych działań, ale tylko część z nich znalazła potwierdzenie w wynikach obiektywnych badań z randomizacją, czyli takich, w których pacjentów kwalifikuje się losowo do:

- ✓ grupy eksperymentalnej poddawanej ocenianej interwencji
- ✓ grupy kontrolnej³.

Ten rodzaj badania powszechnie uważany jest za najbardziej wiarygodny w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia lub profilaktyki^{4,5}.

Czy ważna jest znajomość szczepu probiotycznego?

Przybywa dowodów naukowych, że właściwości probiotyków są szczepozależne oraz, że nie ma podstaw naukowych do ekstrapolacji danych o szczepach, nawet blisko spokrewnionych⁶.

Praktycznie oznacza to, że aby racjonalnie stosować probiotyki niezbędna jest znajomość działania konkretnego szczepu probiotycznego, a nie tylko rodzaju lub gatunku.

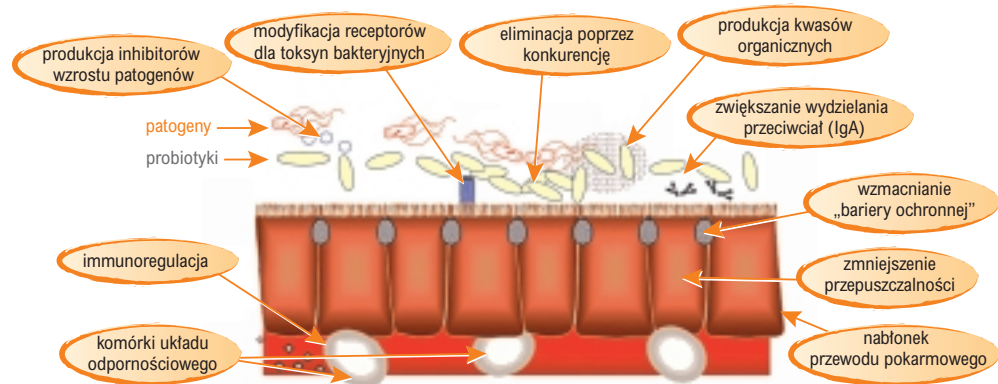
Każdy ze szczepów wymaga oddzielnych badań w celu określenia jego właściwości probiotycznych i skuteczności klinicznej w ściśle określonej jednostce chorobowej^{7,8}.

Mechanizm działania

Sposoby działania probiotyków nie zostały jeszcze dobrze poznane i nadal są przedmiotem dyskusji. Przypuszczalne mechanizmy (Ryc. 1) to:

- konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonka jelitowego⁹,
- wytwarzanie substancji, które hamują wzrost bakterii chorobotwórczych¹⁰,
- współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze¹¹,
- zakwaszanie treści jelitowej¹²,
- modyfikacja receptorów dla toksyn bakteryjnych na drodze enzymatycznej¹³,
- modulacja odpowiedzi immunologicznej poprzez m.in. stymulację fagocytozy¹⁴,
- pobudzanie syntezy przeciwciał¹⁵ i cytokin¹⁶,
- zwiększona synteza mucyn¹⁷.

Ryc. 1. Mechanizm działania probiotyków



Opracowano na podstawie: Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:5941-50.

Leczenie ostrej biegunki infekcyjnej

Nawadnianie doustnymi płynami nawadniającymi – postępowanie z wyboru w przypadku ostrej biegunki przebiegającej z odwodnieniem – jest niezwykle skuteczne, nie skraca jednak czasu utrzymywania się objawów. Poszukuje się więc leków, które mogłyby skrócić czas choroby i zmniejszyć liczbę oraz objętość stolców biegunkowych. Na podstawie wyników kilku metaanaliz^{18,19,20,21} (Tab. 1.) wydaje się, że korzystny efekt probiotyków w leczeniu ostrej biegunki jest:

- umiarkowany – probiotyki w porównaniu z placebo skracają czas trwania biegunki średnio o 17–30 godzin,
- szczepozależny – dobrze udokumentowany w odniesieniu do *Lactobacillus* GG²² oraz *Saccharomyces boulardii*²³,
- uzależniony od dawki – większy w przypadku dawki powyżej 10^{10} – 10^{11} jednostek tworzących kolonie (CFU),

- istotny klinicznie w biegunkach o etiologii wirusowej,
- największy, jeżeli leczenie rozpoczęto we wczesnym okresie biegunki.

Obecnie uważa się, że w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci mogą być stosowane probiotyki o **udokumentowanym** działaniu²⁴.

Tab. 1. Probiotyki w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej: wyniki metaanaliz badań z randomizacją

Punkt końcowy	Autor	RCT	Probiotyk(i)	Populacja	Miara efektu	Efekt (95% CI)	NNT (95% CI)
Biegunka ≥3 dni	Szajewska et al. ¹⁸	8 (731)	Różne	Dzieci	RR	0,4 (0,3–0,5)	4 (3–9)
	Allen et al. ²¹	15 (1341)	Różne	Dzieci i dorośli	RR	0,7 (0,6–0,8)	4 (4–7)
Czas trwania biegunki	Szajewska et al. ¹⁸	8 (731)	Różne	Dzieci	WMD	-18 h (-27; -10)	–
	Van Niel et al. ¹⁹	9 (675)	<i>Lactobacilli</i>	Dzieci	WMD	-17 h (-27; -10)	–
	Huang et al. ¹⁹	18 (1917)	Różne	Dzieci	WMD	-19 h (-26; -14)	–
	Allen et al. ²¹	12 (970)	Różne	Dzieci i dorośli	WMD	-30 h (-42; -19)	–
	Szajewska et al. ²²	7 (988)	<i>Lactobacillus GG</i>	Dzieci	WMD	-26 h (-46; -7)	–
	Szajewska et al. ²³	4 (473)	<i>S. boulardii</i>	Dzieci	WMD	-24 h (-31; -19)	–

RR – ryzyko względne – w badaniach skuteczności interwencji jest to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej, w której stosuje się ocenianą interwencję i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Ryzyko względne określa, jaka część ryzyka podstawowego „pozostała” po interwencji.

NNT – liczba pacjentów, których należy objąć leczeniem, aby u jednego zapobiec wystąpieniu niekorzystnego punktu końcowego.

WMD – różnica średnich ważonych: ujemny wynik oznacza, że czas trwania biegunki był krótszy w grupie otrzymującej probiotyk, w porównaniu z placebo.

95% CI – przedział, w którym z 95% pewnością znajduje się prawdziwa wartość danego parametru.

Zapobieganie bieguncie poantybiotykowej

Biegunka jest częstym powikłaniem występującym u chorych leczonych antybiotykami o szerokim spektrum działania. Szacuje się, że pojawia się u 5–30% chorych w okresie od rozpoczęcia antybiotykoterapii do 2. miesiąca po zaprzestaniu leczenia. Biegunka poantybiotykowa może mieć różny obraz kliniczny – od najczęściej występującej lekkiej, choć uciążliwej, nieswoistej dolegliwości (stolce luźniejsze i częstsze niż zwykle), poprzez biegunkę o cięższym przebiegu, wymagającą nawadniania i przerwania kuracji antybiotykowej, aż do ciężkiego zapalenia jelita grubego (w tym zapalenia rzekomobłoniastego wywołanego przez *C. difficile*), które stanowi zagrożenie dla życia. Zapobieganie bieguncie poantybiotykowej jest jednym z najbardziej oczywistych wskazań do stosowania probiotyków. Wynika to z faktu, że jednym z podstawowych mechanizmów patofizjologicznych biegunki poantybiotykowej są zaburzenia mikroflory jelitowej przewodu pokarmowego³².

Opublikowano 4 metaanalizy badań z randomizacją^{25,26,27,28} dotyczące skuteczności różnych rodzajów szczepów, różniące się nieco kryteriami kwalifikacji badań (zdecydowana większość dotyczyła dorosłych) i zakresem przeszukiwania piśmiennictwa (Tab. 2.). Ich wyniki zgodnie dowodzą, że doustne stosowanie probiotyków podczas leczenia zmniejszało średnio o ok. 60% ryzyko wystąpienia biegunki (różnie zdefiniowanej) związanej z antybiotykoterapią. Podobne wyniki uzyskano poddając analizie badania przeprowadzone wyłącznie u dzieci: stosowanie probiotyków, w porównaniu z grupą kontrolną, powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki średnio o ok. 60%^{29,30}. Aby zapobiec biegunce poantybiotykowej u jednego dziecka, probiotyk należałoby zastosować u 7 dzieci („number needed to treat” NNT=7, 95% CI 5–10). W Polsce z probiotyków o udokumentowanym działaniu w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej dostępne są *Lactobacillus* GG, *S. boulardii* oraz *B. lactis* Bb12 (w mleku modyfikowanym dla niemowląt).

Tab. 2. Probiotyki w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej – wyniki metaanaliz

	Probiotyk	Liczba badań z randomizacją (n)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
D'Souza i wsp. ²⁵	<i>Lactobacillus</i> sp.	5 (384)	0,3 (0,2–0,6)	Brak danych
	<i>S. boulardii</i>	4 (830)	0,4 (0,3–0,6)	11 (8–20)
	Ogółem	9 (1214)	0,37 (0,3–0,5)	11 (8–18)
Cremonini i wsp. ²⁶	<i>Lactobacillus</i> sp.	4 (446)	0,5 (0,4–0,7)	9 (7–17)
	<i>S. boulardii</i>	3 (435)	0,6 (0,4–0,9)	14 (8–108)
	Ogółem	7 (881)	0,4 (0,3–0,6)	9 (7–14)
Szajewska i wsp. ²⁷	<i>S. boulardii</i>	5 (1076)	0,4 (0,2–0,8)	10 (7–16)
Szajewska i wsp. ²⁹	Różne	6 (766)	0,4 (0,3–0,8)	7 (5–10)

RR, NNT, 95% CI – jak w Tab. 1.

Zapobieganie biegunce szpitalnej

Biegunka szpitalna stanowi poważny problem szczególnie w oddziałach pediatrycznych, wydłużając czas hospitalizacji i koszty leczenia, stąd duże zainteresowanie możliwościami jej zapobiegania. Jak dotychczas tylko w czterech badaniach z randomizacją oceniano skuteczność probiotyków (*Lactobacillus* GG – dwa badania^{31,32}; *Bifidobacterium lactis* i *Str. thermophilus* – dwa badania^{33,34}), uzyskując wykluczające się wyniki. Nie ma więc podstaw naukowych do rutynowego stosowania wymienionych probiotyków w zapobieganiu biegunce szpitalnej u dzieci.

Zapobieganie zakażeniom przewodu pokarmowego i układu oddechowego u zdrowych dzieci

Według niektórych badaczy, dodanie probiotyków do diety niemowląt żywionych sztucznie może, poprzez modyfikację mikroflory jelitowej, zmniejszyć częstość występowania chorób infekcyjnych, w tym schorzeń przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Wyniki badań sugerują skuteczność m.in. *Lactobacillus* GG³⁵ oraz dostępnych w Polsce *L. reuteri*³⁶, *Bifidobacterium lactis* Bb12 i *Str. thermophilus*³⁷, *L. casei* DN-114 001³⁸. Należy jednak podkreślić, że stwierdzone w niektórych badaniach różnice były wprawdzie istotne statystycznie, ale znaczenie kliniczne obserwowanych wyników bywa dyskusyjne.

Biegunka podróży

„Biegunką podróży” nazywa się epizod ostrej biegunki, który wystąpił podczas podróży, najczęściej do kraju rozwijającego się, o niskim standardzie sanitarnym. Zwykle spowodowana jest zakażeniem enterotoksycznym szczepem *Escherichia coli* (ETEC), rzadziej – *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*^{39,40,41}. Stoso-

wanie profilaktyki farmakologicznej budzi kontrowersje. Podejmowane są próby zapobiegania bieguncie za pomocą probiotyków, ale wyniki badań nie uzasadniają ich rutynowego stosowania^{42,43,44}.

Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Probiotyki powszechnie uważane są za bezpieczne. Na podstawie kilku opublikowanych prac stwierdzono, iż ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi jest znikome oraz, że spożycie preparatów zawierających probiotyki jest bezpieczne nawet dla osób z upośledzoną odpornością⁴⁵.

Stosować probiotyki czy ich nie stosować?

Stosowanie jest całkowicie uzasadnione, ale tylko pod warunkiem, że przepisany jest produkt zawierający probiotyk o dobrze udokumentowanym zapobieganiu lub leczeniu danej jednostki chorobowej⁴⁶.

Podejmując decyzję o stosowaniu probiotyku zawsze warto przeprowadzić bilans korzyści (np. umiarkowane, ale być może istotne dla pacjenta i/lub jego rodziców skrócenie czasu trwania choroby oraz łatwość i bezpieczeństwo stosowania preparatu) i strat (np. dodatkowe koszty poniesione na terapię).

Brak badań klinicznych z danym probiotykiem nie oznacza, że jest on nieskuteczny. Brakuje wtedy jednakże podstaw naukowych do jego stosowania. Czy takie postępowanie jest etyczne? Czy warto narażać pacjentów na dodatkowe koszty, jeżeli preparat nie ma udokumentowanego działania?

PIŚMIENNICTWO

1. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
2. Holzapfel W, Geisen P, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 365S-73S. 3. [Bez autorów], Słownik podstawowych pojęć. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2005; 4: 81-4. 4. Guyatt G, Rennie D (red.). *Users' guides to the medical literature. American Medical Association* 2002. 5. Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 6. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, et al. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl.): 430S-36S. 7. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr* 2000; 130: 396S-402S. 8. Goldin BR, Salminen S. Lactic acid bacteria and gut mucosal barrier function. *Gastroenterology Int* 1998; 11: 69-73. 9. Sarem-Damerjili LO, Sarem F, Marchal L. In vitro colonization ability of human colon mucosa by exogenous *Lactobacillus* strains. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 131: 133-137. 10. Silva M, Jacobus NV, Deneke C. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Agents Chemother* 1987; 31: 1231-1233. 11. Wilson KH, Perini I. Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by colonic mikroflora. *Infect Immun* 1988; 56: 2610-2614. 12. Vanderbergh PAA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev* 1993; 12: 221-238. 13. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA. Saccharomyces boulardii inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993; 104: 1108-1115. 14. Perdigon G, De Macias MEN, Alvarez S. Effect of orally administered lactobacilli on macrophage activation in mice. *Infect Immun* 1986; 53: 404-410. 15. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H. Improved immunogenicity of oral D_x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13: 310-312. 16. De Simone C. The role of probiotics in modulation of the immune system in man and in animals. *Int J Immunother* 1993; 1: 23-28. 17. Mack DR, Michail S, Wei S. Probiotics inhibit gastropatogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Amer J Physiol* 1999; 276: 941-950. 18. Szajewska H, Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 17-25. 19. Van Niel C, Feudtner C, Garrison MM, et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84. 20. Huang J S, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34. 21. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. 22. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 (w druku). 23. Szajewska H, Skórka A, Durrain A, Albanio F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir R, Szajewska H. The ESPGHAN/ESPID Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 (złożone do publikacji). 25. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *Br Med J* 2002; 324: 1361-4. 26. Cremonini F, Di Caro S, Nisa EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7. 27. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 365-72. 28. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51-6. 29. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*; 149: 367-372. 30. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhoea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006 Aug 15; 175(4): 377-83. Erratum in: *CMAJ*. 2006 Sep 26; 175(7): 777. 31. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J, et al. *Lactobacillus GG* in prevention of diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5. 32. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, et al. *Lactobacillus GG* and breast feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastr Nutr* 2002; 35: 527-31. 33. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-9. 34. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 288-92. 35. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial. *Br Med J* 2001; 322: 1-5. 36. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9. 37. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 261-267. 38. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 568-71. 39. Black RE. Pathogens that cause traveler's diarrhea in Latin America and Africa. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (Suppl 2): S131-35. 40. Gorbach SL, Kean BH, Evans DG, Evans D, Bessudo D. Traveler's diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1975; 292: 933-6. 41. Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, Thornton S, McQueen C, Echeverria P. Treatment of travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 731-4. 42. Mrukowicz J, Szajewska H. Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniu na ostrą biegunkę u dzieci – systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Pediatria Współczesna – Gastroenterologia, Hepatologia i Żywność Dziecka*. 2002; 4: 1: 71-7. 43. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ i wsp. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl.): 430S-36S. 44. Kollaritsch von H, Holst H, Grobara P i wsp. Prevention of traveler's diarrhea by *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Fortschritte der Medizin* 1993; 111: 153-6. 45. Borrillo SP, Hammes WP, Holzapfel W. Safety of probiotics that contain *Lactobacilli* or *Bifidobacteria*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 775-780. 46. De Simone C. Impact of probiotics and probiotics on enteric flora. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 540.