

# PROBIOTIKA A JEJICH VYUŽITÍ U DĚTÍ

## ÚVOD

V poslední době směřuje pohled na problematiku probiotik od teoretických úvah do oblasti praktického výzkumu účinku konkrétních bakteriálních kmenů u konkrétních klinicky definovaných onemocnění. Dnes je již téměř nepochybné, že hlavním mechanismem účinku probiotik je jejich vliv na funkci střevní bariéry a ovlivnění imunitní odpovědi hostitele. V této souvislosti je třeba podotknout, že imunitní tkáň trávicího traktu obsahuje asi 80 % imunitně aktivních buněk organismu.

Ve střevě člověka bylo dosud identifikováno více než 400 různých druhů bakterií (podle některých prací až 1 000 druhů). Celkový počet bakterií ve střevě člověka převyšuje počet vlastních buněk lidského těla. Nejvíce jsou zastoupeny anaerobní bakterie (rodu *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus* aj.), které se vyskytují v koncentraci nejméně  $10^8$  na 1 gram stolice. I přesto, že mezi střevními bakteriemi člověka je řada potenciálních patogenů a střevní sliznice má tloušťku menší než 1 mm, je za běžných okolností lidský organismus před onemocněním způsobeným těmito bakteriemi chráněn. Mezi funkce střevní mikroflóry patří ochrana střevní sliznice před kolonizací dalšími patogenními mikroorganismy, ovlivnění střevní peristaltiky, dekonjugace žlučových kyselin, enterohepatální oběh a podíl na metabolismu nestrávených sacharidů. Bakterie střevní mikroflóry ovlivňují střevní imunitní systém, produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem a hrají roli při metabolické degradaci, transformaci a syntéze některých léků a vitaminů. Na složení střevní mikroflóry má vliv i antibiotická léčba.

## DEFINICE

**Probiotika** jsou živé mikroorganismy, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele. 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 účinek 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, chřestu 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

**MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.,**  
**Oddělení dětské gastroenterologie,**  
**Pediatrická klinika**  
**2. LF UK a FN Motol, Praha**

*Probiotika jsou živé mikroorganismy, které po požití modifikují složení střevní mikroflóry člověka a přinášejí mu tím zdravotní prospěch. Termín „probiotikum“ se v odborné literatuře objevuje již od 60. let 20. století, avšak teprve v posledních několika letech je dosahováno významného pokroku ve výzkumu probiotik a jejich klinických účinků na lidský organismus.*

na růst současně použitého probiotického kmene. Synbiotický účinek vykazují např. fruktooligosacharidy v kombinaci s bifidobakteriemi nebo laktikol s laktobacily. Vědecké důkazy o jednoznačném klinickém účinku těchto složek však dosud chybějí.

**Funkční potraviny** jsou potraviny, které mají příznivý 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).

## MECHANISMY ÚČINKU

Aby byl probiotický kmen účinný, musí splňovat následující podmínky:

- organismy musí být připraveny, skladovány a podávány v živé formě – v tomto smyslu je důležitá termostabilita – uchování v chladu pro garanci dvouleté expirační doby;
- musí být bezpečný i při podávání ve vysokých dávkách;
- musí přežít v gastrointestinálním traktu (zejména rezistence k žaludeční kyselině, žluči a pankreatickému sekretu);
- musí být rezistentní k většině běžně podávaných antibiotik;
- klinický účinek by měl být multifaktoriální (např. inhibice adheze patogenů, působení jako antibakteriální substance, imunomodulace působením na toxiny nebo jejich receptory, kompetice o živiny s patogenními kmeny).

Nezanedbatelným faktorem ovlivňujícím účinek je množství probiotických kmenů obsažených ve výrobku (tzv. colony forming units – CFU/g) – za minimum se obvykle považuje  $10^9$  mikroorganismů. Probiotika mohou mít účinek preventivní, terapeutický, nebo obojí. Cílovým orgánem působení pro-

biotických kmenů je obvykle gastrointestinální trakt – slizniční bariéra a imunitní systém –, ale probiotické bakterie mohou příznivě působit také na kůži, respirační trakt, dásně, vaginální sliznici apod.

## ÚČINNOST PROBIOTIK

Abychom mohli probiotikum považovat v dané klinické situaci za skutečně účinné, musí být jeho účinek podpořen kvalitními vědeckými studiemi. Za zlatý standard se považují **dvojitě zaslepené randomizované studie** kontrolované placebem (DBPCRCTs). V tomto smyslu mají prokazatelný klinický účinek v konkrétních indikacích např. *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Enterococcus faecium* či *Saccharomyces boulardii*. Vzhledem k tomu, že některé výrobky obsahující probiotické kmeny jsou registrovány jako léčiva a jiné jsou na trhu dostupné jako potravinové doplňky, je třeba dbát zvýšené obezřetnosti a pečlivě zkoumat složení, formu a vlastnosti výrobku deklarované výrobcem. 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 ve formě prášků či sirupů. Široká škála nabízených forem a chutí je v dětském věku důležitým faktorem i z hlediska compliance.

Probiotika jsou zkoumána v souvislosti s prevencí i léčbou onemocnění řady orgánových systémů. Bylo sice publikováno velké množství vědeckých prací na téma probiotik, avšak jen malý zlomek z nich splňuje přísná kritéria **EBM (evidence-based medicine)** – tedy **medicíny založené na důkazech**. Proto je dosud u řady klinických obtíží úloha probiotik nejasná, a nelze je tedy paušálně doporučovat. Doufejme, že probíhající výzkum účinek probiotik v dosud sporných případech potvrdí. Je také třeba mít na paměti, že ne každé probiotikum je pro léčbu v dané klinické situaci vhodné, a proto by mělo být vždy přihlédnuto k tomu, zda konkrétní kmen ve formě a dávce přítomné v přípravku je podle výsledků odborných studií skutečně pro dané onemocnění prokazatelně prospěšný. Následuje přehled nejčastějších klinických indikací a dostupných vědeckých důkazů o účinnosti probiotických agens.

## Nekrotizující enterokolitida

Nekrotizující enterokolitida (NEC) je závažné onemocnění, které postihuje zejména nedonošené novorozence (až 10 % u dětí pod 1 500 g). Jejím důsledkem může být odumření části střeva s nutností okamžité intenzivní péče, či se dokonce může vyvinout syndrom krátkého střeva – zbývající tkáň není schopna zajistit plnou výživu jedince. Vyvolávající faktory tohoto onemocnění nejsou dosud zcela známy. Předpokládá se vliv celkové nezralosti organismu, absence přirozené enterální výživy, ale také bakteriální kolonizace střeva. V souvislosti s probiotiky jsou výsledky v experimentech u dětí

s nekrotizující enterokolitidou slibné. Provedená metaanalýza prokázala výrazné snížení rizika těžké NEC a mortality u nedonošenců léčených probiotiky.

### Průjmová onemocnění

Nejvíce provedených studií zkoumá účinek probiotik v prevenci postantibiotického průjmu, průjmu cestovatelů a průjmu způsobeného *Clostridium difficile*. Z léčebného hlediska je pozornost zaměřena na akutní a chronická průjmová onemocnění dětí a dospělých, včetně průjmů způsobených *Giardia lamblia* a průjmů u pacientů s AIDS.

V tomto smyslu je na základě EBM prokázán příznivý vliv *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. bifidum* a *S. thermophilus* v prevenci cestovatelských průjmů, účinek *L. casei* GG v léčbě akutního průjmu u dětí i dospělých a vliv na zkrácení trvání rotavirového průjmu. Účinnost téhož kmene byla prokázána také u průjmového onemocnění po léčbě erythromycinem a u klostridiové kolitidy. Průkazné jsou rovněž práce potvrzující příznivý vliv *S. thermophilus* a *B. bifidum* v prevenci průjmových onemocnění.

Z nebakteriálních bioterapeutických agens má na základě EBM prokázáný účinek *S. boulardii*, a to v prevenci jak postantibiotického průjmu, tak průjmu při podávání enterální výživy a cestovatelských průjmů. Prokázána je také snížená recurence kolitidy způsobené *C. difficile*. Z léčebného hlediska je *S. boulardii* průkazně účinná při akutních průjmech u dětí i dospělých a chronických průjmech u dětí (včetně lambliózy a infekce HIV).

### Alergická onemocnění

Podle tzv. **hygienické hypotézy** je nedostatečná expozice mikrobiálním antigenům jedním z rizikových faktorů vzniku alergií.

Jedním z nejčastějších klinických projevů je atopický ekzém (AE). Je známo, že děti s AE mají již ve třech týdnech života odlišné složení střevní mikroflóry ve srovnání se zdravými jedinci. V prevenci AE je prokázáno, že podávání probiotik po dobu 6 měsíců dětem s vysokým rizikem AE snižuje výskyt tohoto onemocnění na polovinu. Zdá se, že význam má i podávání prenatální. Naopak v léčbě AE se na základě metaanalýz dosud nepodařilo významný účinek probiotik prokázat i přesto, že např. některé DBPCRCTs prokazují synergický účinek léčby atopické dermatitidy kmenem *L. casei* GG v kombinaci s eliminační dietou.

Nejčastější formou potravinové alergie v kojeneckém věku je alergie na bílkovinu kravského mléka, která postihuje až 3 % dětí. Typickým projevem je eozinofilní proktokolitida. Vzhledem k tomu, že předpokladem pro rozvoj potravinové alergie je postup antigenu přes slizniční membránu, je možný ochranný účinek některých probiotických kmenů.

### Nespecifické střevní záněty

Výzkum probíhá také u pacientů s idiopatickými střevními záněty, kde jsou probiotika zvažována jako jedna z alternativ udržovací léčby. Na základě

výsledků DBPCRCTs jsou u ulcerózní kolitidy považována probiotika v tomto smyslu za stejně účinná jako mesalazin. U Crohnovy nemoci naopak na základě metaanalýz nebyl prokázán účinek probiotik v prevenci relapsu. Navíc je třeba podotknout, že většina studií je prováděna na dospělých pacientech. Také u pouchitidy (pooperační komplikace u pacientů po kolektomii se základní diagnózou ulcerózní kolitidy) je snaha o obnovení bakteriální rovnováhy kombinací antibiotik, prebiotik a probiotik. Na základě DBPCRCT bylo prokázáno, že přípravek složený z několika probiotických kmenů byl účinný v prevenci relapsů chronické pouchitidy.

### Nesnášenlivost laktózy

Snížená aktivita střevní laktázy se vyskytuje u přibližně 10–15 % bělochů a objevuje se v období adolescence a časně dospělosti. U dětí může být přechodný nedostatek laktázy například důsledkem situace po proběhlém infekčním střevním onemocnění. Nesnášenlivost laktózy se projevuje střevními obtížemi po požití již malého množství laktózy. V takové situaci mohou laktáza-pozitivní kmeny (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) svým fermentačním účinkem přispět k lepší toleranci mléčných výrobků gastrointestinálním traktem. Tyto probiotické kmeny jsou v přirozené formě obsaženy ve fermentovaných mléčných výrobcích (v jogurtech, kefírech apod.). Jedná se zejména o *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis* a *Streptococcus cremoris*. Klinické využití těchto fermentovaných výrobků je z praktického hlediska bohužel omezené vzhledem k nutnosti jejich skladování v chladu, limitované životnosti, nutnosti konzumace velkých dávek k dosažení klinického účinku a chabé rezistenci přítomných bakterií vůči žaludeční kyselině, žluči a antibiotikům (i v případě jejich intravenózní aplikace).

### Poruchy lipidového metabolismu

Léčba poruch lipidového metabolismu u dětí má ve srovnání s dospělými pacienty svá specifika. U dětí do dvou let věku není zásadně doporučováno jakékoliv omezování tuku ve stravě. Následně až do počátku adolescence je léčba téměř výhradně nefarmakologická. V tomto ohledu je výzkum probiotik jako možné alternativy v léčbě dyslipidemií dětského věku velmi omezený a dostupné poznatky nejsou dostatečně přesvědčivé.

### Střevní peristaltika

Na základě metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií byl popsán příznivý účinek terapie probiotiky u pacientů se syndromem dráždivého tračnicku. Také u pacientů s obštipací byl na základě analýzy řady studií účinek probiotik na střevní motilitu a frekvenci stolic označen za „pravděpodobný“. Mnohem přesvědčivější jsou v tomto smyslu důkazy o příznivém vlivu prebiotické vlákniny na konzistenci stolice. U pacientů s bakteriálním přerůstáním v tenkém střevě (např. u syndromu

slepé kličky, střevních stenóz, divertikulů či při poruchách střevní motility) mohou být některé probiotické kmeny terapeutickým přínosem.

### KONTRAINDIKACE

Vzhledem k výše uvedené definici je zřejmé, že probiotika jsou ve své podstatě velmi bezpečná. Mezi kontraindikace jejich podání tedy patří zejména některá dílčí rizika, jako je přecitlivělost na složky přípravku apod. Většina probiotických kmenů se za fyziologických okolností běžně vyskytuje v trávicím traktu člověka a tyto kmeny běžně nepředstavují pro svého hostitele žádné riziko. U chronicky nemocných nebo jinak oslabených pacientů může i běžná střevní flóra být rizikovým faktorem vzniku infekce. Podávání probiotických kmenů za této situace představuje pouze velmi malé navýšení tohoto rizika. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát u nedonošenců, imunosuprimovaných pacientů apod. V literatuře jsou popsány ojedinělé případy endokarditidy či sepse při léčbě laktobacily, či případy katetrových sepsí u pacientů léčených *S. boulardii*. Ve většině případů nebylo možno jednoznačně prokázat příčinný vztah mezi podávaným bioterapeutickým agens a vzniklou komplikací. Často se jednalo o těžce nemocné jedince s oslabenou obranyschopností.

### ZÁVĚR

Vzhledem k velké nabídce probiotických přípravků různé kvality na našem trhu je nutná obezřetnost v paušálním doporučení probiotik u různých patologických stavů. Je třeba mít na paměti, že rozhodující je průkaznost účinnosti konkrétního probiotického kmene v dané klinické situaci podpořená důkazy EBM. U dětí je situace navíc komplikována nedostatečným množstvím dostupných kvalitních studií. Obecně lze říci, že průkazný příznivý účinek mají probiotika v případě nekrotizující enterokolitidy, prevence atopického ekzému, infekčních i postantibiotických průjmových onemocnění, relapsu ulcerózní kolitidy a chronické pouchitidy, intolerance laktózy a syndromu dráždivého tračnicku.

Z farmakologického hlediska je třeba vzít v úvahu vlastnosti nabízeného přípravku – zda splňuje základní požadavky pro úspěšné přežití probiotického kmene mimo lidský organismus i při průchodu trávicím traktem a zda je deklarované množství dostatečné pro klinický účinek. Na základě získaných poznatků je léčba probiotiky bezpečná a riziko vzniku komplikace je velmi nízké. V současné době jsou pod záštitou Společnosti pro probiotika a prebiotika (SPP) vyvíjeny snahy o standardizaci kontrolních mechanismů, které by měly zajistit dostatečné kvalitní složení probiotických výrobků na našem trhu (viz [www.probiotika-prebiotika.cz](http://www.probiotika-prebiotika.cz)).

**Tato práce byla podpořena VZ 64203 a IGA MZ NR/8310-5.**