

Probiotika v pediatrii, co je prokázané a co dosud není

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Probiotika se stala velmi populární během posledních dvou desetiletí pro schopnost měnit složení kmenzálních mikrobiot a ovlivňovat epiteliální a imunologickou odpověď hostitele. Podávání probiotik se ukazuje jako slibné v určitých klinických situacích, u kterých bylo nalezeno odchylné složení střevního mikrobiomu. Článek podává informaci o prevenci a léčbě některých onemocnění probiotiky, jako jsou akutní infekční průjemová onemocnění, nekrotizující enterokolitida, dráždivý tračník, prevence alergických onemocnění. Závěry vycházejí z metaanalýzy kvalitních randomizovaných dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studií, které jediné mohou prokázat účinnost probiotik v prevenci i léčbě určitých onemocnění.

Klíčová slova: probiotika, mikrobiom, mikrobiota, prevence, gastrointestinální onemocnění.

Probiotics in pediatrics, what is proven and what is not yet confirmed

Probiotics have become very popular over the last two decades for the ability to influence intestinal microbiota composition and to alter host epithelial and immunological responses. Certain probiotic interventions have shown promise in selected clinical conditions where aberrant microbiota have been reported, such as acute infectious diarrhea, necrotising enterocolitis, irritable bowel syndrome and prevention of atopic dermatitis. Conclusions are based on meta-analyses of double-blinded, placebo-controlled studies which can only demonstrate the efficacy of probiotics in prevention and treatment of certain diseases.

Key words: probiotics, microbiome, microbiota, prevention, gastrointestinal diseases.

Pediatr. praxi 2015; 16(2): 108–112

V posledních 2–3 dekáдах přibývá informací o rozdílných střevních mikrobiotech u zdravých a nemocných jedinců. Obecně je velká mikrobiální rozmanitost spojována se zdravím, zatímco menší rozmanitost se zdá být spojena s nemocí. V současné době je více než 25 onemocnění nebo syndromů uváděno v souvislosti s pozměněným střevním mikrobiomem. Střevní mikrobiota jsou nedílnou naší součástí a vzájemné ovlivňování mezi mikrobioty a hostitelem vede k celoživotnímu epigenetickému programování. Existuje také řada studií na zvířatech dokazujících vliv střevních mikrobiot na rozvoj onemocnění. Logickým vyústěním je potom použití probiotik v prevenci a léčbě onemocnění ve světle medicíny založené na důkazech, které přineslo v poslední době některé novější poznatky o jejich účinnosti. Na druhé straně je nutné zdůraznit, že současný nedostatek důkazů v některých situacích neznamená, že v budoucnosti takové důkazy nebudou podány v kvalitních studiích.

Podávání probiotik kojencům

Prevence nekrotizující enterokolitidy u novorozenců s nízkou porodní hmotností

Nekrotizující enterokolitida (NEC) je spojena s 30% mortalitou nedonošených dětí a to i při intenzivní konzervativní nebo chirurgické léčbě. Onemocnění může být obtížně diagnostikovatelné

ne dříve než se objeví střevní perforace. Na vzniku onemocnění se podílí nedonošenost, enterální výživa a bakteriální kolonizace. Metaanalýza 24 randomizovaných studií na více než 5 000 dětech ukázala, že preventivní podávání probiotik významně snižuje incidenci NEC na 43 % a mortalitu na 65 % u dětí s hmotností vyšší než 1 000 g (1). Podávání probiotik však neovlivnilo výskyt nozokomiálních sepsí. V žádné ze studií nebyla pozorována systémová infekce způsobená probiotikem. Nicméně v poslední době byla popsána bakteriemie u třech dětí způsobená *Bifidobacterium longum* podávaným jako probiotikum (2). Ve studiích byla použita různá probiotika, buď samotné laktobacily nebo v kombinaci s bifidobakteriemi. Před rutinním používáním probiotik u nedonošených dětí je však třeba zjistit, které probiotikum je nejúčinnější, a kdy a v jaké dávce a jak dlouho ho podávat. Důležité jsou také požadavky na kvalitu a bezpečnost preparátu s probiotikem. Poslední hodnocení výsledků studií podporuje důležitost změny dosavadní praxe v ošetřování nedonošených dětí. Nicméně kvůli bezpečnosti zatím Evropský a Americký výbor pro výživu zdůrazňuje potřebu velké, dobře uspořádané multicentrické studie než bude doporučeno rutinní používání probiotik pro novorozence s nízkou porodní hmotností (3).

Kojenecké koliky

Kojenecké koliky nebo nadměrný křik dítěte s neznámou příčinou postihují až 20 % kojenců

v prvních třech měsících života a velmi zatěžují celou rodinu. U dětí s kojeneckými kolikami je ve střevě přítomno méně laktobacilů a více koliformních bakterií než u dětí zdravých. Laktobacily mohou ovlivňovat motilitu a vnímání bolesti, proto se pozornost obrátila na mikrobiota jako na terapeutickou možnost v léčbě kojeneckých kolik.

Několik menších studií prokazovalo pozitivní léčebný účinek *L. reuteri*. Tyto studie však měly některá omezení v podobě vysoce selektovaných skupin kojenců. Žádná ze studií se nevěnovala nekojeným kojencům. V poslední větší studii, která byla zaměřena na děti kojené i nekojené však nebyl pozorován žádný pozitivní efekt *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Jsou proto potřeba další studie ke zjištění, u kterých podskupin kojenců s kolikami mohou být probiotika užitečným léčebným opatřením (4).

Alergická onemocnění

Prevalence alergických onemocnění u kojenců jejichž rodiče a sourozenci nemají alergické onemocnění je asi 10 % a dosahuje hodnoty 20–30 % u těch, kteří mají příbuzné prvního stupně s alergií. Ekzém postihuje asi 3,5 % populace s nejvyšší prevalencí v kojeneckém věku. Je známo, že alergická onemocnění jsou spojena s aberantními střevními mikrobioty. Způsob porodu (vaginální, císařský řez), použití antibiotik u novorozenců a kojenců a umělá výživa se podílejí na změnách střevního mikrobiomu

a mohou tak ovlivňovat vznik alergií. Na ekzém neexistuje účinný lék, ale podávání probiotik bylo navrženo jako preventivní opatření.

Ve velké randomizované, placebem kontrolované finské studii bylo prokázáno, že podávání probiotika *Lactobacillus rhamnosus* GG matce 4 týdny před porodem a 6 měsíců dítěti po porodu významně snižuje výskyt atopického ekzému ve 2, 4 a 7 letech. V Cochranově databázi z roku 2012 zaměřené na preventivní studie, ve kterých byla podávána probiotika asymptomatickým kojcům (12 studií, 1 876 kojců), bylo prokázáno významné snížení výskytu kojeneckého ekzému o 21 %. Účinnost byla stejná i pokud bylo hodnocení omezeno na pacienty s ekzémem a zvýšenou hodnotou IgE. Pozitivní vliv probiotik byl pozorován u rizikových i nerizikových kojců. Tento pozitivní efekt však nebyl zjištěn u žádných jiných alergických onemocnění. Nejčastěji byl používán *Lactobacillus rhamnosus* GG s reprodukovatelnými výsledky.

Nová metaanalýza 16 preventivních studií na 2 797 dětech v roce 2014 prokázala, že podávání probiotik snížilo incidenci ekzému na 74 %. Podávání probiotik během těhotenství a v kojeneckém věku vedlo tak k statisticky významnému poklesu výskytu onemocnění (5).

Z těchto posledních výsledků je možno pozorovat určitý nárůst údajů o pozitivním vlivu probiotik a synbiotik na výskyt kojeneckého ekzému. Existují však i studie, které neprokázaly jejich pozitivní účinek. Vysvětlení rozdílných výsledků v různých studiích lze hledat ve skutečnostech, že studie jsou prováděny s různými probiotiky, v různých obdobích a režimech podávání s různě definovanými rizikovými skupinami. Nejsou rovněž určeny podmínky podávání, které kmeny jsou nejvhodnější, zda podávat jeden nebo více kmenů a jak dlouho. Výsledky může ovlivnit také geneticky podmíněná vnímavost, geografická oblast a strava.

Současné důkazy o účinnosti podávání probiotik se však dosud nepovažují za dostatečně přesvědčivé k tomu, aby pediatrické společnosti doporučily rutinní podávání probiotik jako prevenci alergického onemocnění. Nicméně ve vyjádření Světové organizace pro alergii (WAO) z roku 2015 se podmíněně doporučuje podání probiotik těhotným ženám, kojícím ženám a jejich dětem s vysokým rizikem alergického onemocnění, neboť na základě dosud provedených studií je pravděpodobný jejich přínos v prevenci ekzému (i když kvalita důkazů je zatím nízká) (6). Potřeba dalších kvalitních klinických studií tak stále trvá. Otázka je, jak dlouho pozitivní efekt bude trvat. Ve švédské studii, ve které byl zprvu pozorován pozitivní vliv na výskyt ekzému (ve 13 měsících byl ekzém pozorován u 11 %

děti s probiotikem a u 22 % dětí bez probiotika) po podávání *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* F19 v době odstavení dítěte. Tento pozitivní efekt však již nebyl patrný u školních dětí, probiotikum také nemělo žádný vliv ani na ostatní alergická onemocnění. Podávání probiotika bylo účinné pouze v prevenci časně manifestace ekzému (7).

Léčba atopického onemocnění

Metaanalýza 12 randomizovaných kontrolovaných studií na dětech neprokázala účinnost probiotik v léčbě atopického ekzému. Je proto potřeba dalších studií s novými probiotiky (8).

Probiotika v kojenecké mléčné výživě

Děti do 4–6 měsíců života

Přípravky kojenecké mléčné výživy jsou v posledních letech ve stále větším měřítku obohacovány o probiotika, prebiotika a synbiotika. Do kojeneckých mlék jsou přidávány *B. lactis*, *B. bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus helveticus*, *B. longum* BL 999 a *L. rhamnosus* LPR. Výbor pro výživu Evropské společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) konstatoval v roce 2011, že tato probiotika podporují růst zdravých donošených dětí a některá (*Lactobacillus rhamnosus* GG) zvyšují frekvenci stolice. Dosud však nebyl v této věkové skupině prokázán žádný pozitivní vliv na výskyt gastrointestinálních onemocnění, respiračních onemocnění, na použití antibiotik, výskyt kojeneckých kolik a na alergická onemocnění. Výsledky jsou však ovlivněny velmi malým počtem dosud provedených studií a skutečností, že studie bývají příliš malé a jejich výpovědní hodnota je proto slabá.

Starší kojenci

Starší kojenci živení kojeneckou mléčnou výživou obohacenou o probiotika normálně rostou a probiotika nemají žádné vedlejší účinky. Některé výsledky ukazují, že kojenecká mléčná výživa obohacená *B. lactis* samotným nebo v kombinaci se *Streptococcus thermophilus*, případně ještě s *Lactobacillus helveticus*, snižuje riziko gastrointestinálních infekcí u dětí. Studie s ostatními probiotiky zatím nelze hodnotit. Dosud provedené studie s probiotiky v kojenecké výživě neprokázaly snížený výskyt respiračních onemocnění, pozitivní studie s *L. salivarius* byla příliš malá, aby bylo možno z ní dělat závěry.

Existují omezená data, která udávají, že při suplementaci *B. lactis* a *S. thermophilus* nebo *L. rhamnosus* ATCC, 55730 bylo pozorováno méně časté použití antibiotik. Kombinace *B. lactis* a *Streptococcus thermophilus* vedla také ke sniže-

nému počtu kolik. Důkazy o dlouhodobé prospěšnosti probiotik v kojenecké mléčné výživě jsou však v současné době považovány za nepostačující a proto komise pro výživu ESPGHAN dosud nedoporučila jejich rutinní použití (9).

Podávání probiotik dětem

Akutní infekční průjemová onemocnění

Prevence

Výsledky studií podávání probiotik k prevenci nozokomiálních infekcí jsou smíšené. Některé studie prokazují mírný pozitivní vliv podávání probiotik v prevenci akutních infekčních gastrointestinálních onemocnění u jinak zdravých dětí, některé však byly bez efektu. Nejčastější příčinou onemocnění byly rotaviry. Tři studie celkem na 1 043 dětech testovaly *Lactobacillus rhamnosus* GG a prokázaly signifikantní pokles nozokomiálních rotavirových průjmů (10).

Většina studií byla provedena v dětských kolektivních zařízeních. Jako probiotika byly použity *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei* DN 114 001, *Bifidobacterium lactis* a *Lactobacillus reuteri* v mléce, jogurtech nebo jako potravinový doplněk. Výsledky metaanalytických studií ukazují, že přibližně 7 dětí musí dostávat *Lactobacillus rhamnosus* GG, aby jedno bylo uchráněno před rotavirovou infekcí. V současné době však tyto dosud dostupné pozitivní informace nejsou považovány za dostatečné k obecnému doporučení rutinního podávání probiotik k prevenci průjemových onemocnění. Nicméně za určitých okolností preventivní použití probiotik v zařízeních s dlouhodobým pobytem může být užitečné. Ačkoliv probiotika ukazují pozitivní efekt na výskyt nozokomiálních průjemových infekcí, nejsou v současné době doporučována pro kriticky nemocné hospitalizované pacienty. Z výše uvedeného vyplývá potřeba velkých kvalitních studií.

Léčba

Existuje řada kvalitních velmi dobře dokumentovaných randomizovaných studií, které ukazují, že probiotika snižují počet průjemových stolice a zkracují dobu trvání onemocnění přibližně o jeden den. Účinek je závislý na použitém probiotiku a dávce. Dávka probiotika nemá být menší než 10^{10} CFU. Probiotika jsou účinnější, jsou-li podána brzy na počátku onemocnění a mají být podávána po dobu 5 dní. Podávání probiotik je účinné u vodnatých průjmů způsobených virovými onemocněními, není ale účinné u invazivních bakteriálních průjmů. Terapie probiotiky může být proto vhodným doplňkem v léčbě akutních průjemových onemocnění

(11). Protože neexistuje důkaz o účinnosti všech probiotik, je doporučeno používat jen ta s prokázaným účinkem, jako je např. *Lactobacillus rhamnosus* GG a *Saccharomyces boulardii*.

Průjemová onemocnění spojená s léčbou antibiotiky

Prevence průjemových onemocnění při léčbě antibiotiky

Metaanalýza 16 studií randomizovaných kvalitních studií na 3 432 dětech ukázala, že probiotika jsou významně účinná v prevenci průjemového onemocnění při léčbě antibiotiky. Souhrnně lze říci, že preventivní podávání probiotik při léčbě antibiotiky snižuje výskyt průjemového onemocnění téměř o polovinu. Nejčastěji byly použity kmeny *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Laktobacily a bifidobakterie je potřeba podávat s antibiotiky v intervalu dvou hodin.

Léčba průjemového onemocnění při terapii antibiotiky

Není známa studie zkoumající účinnost probiotik v léčbě průjemového onemocnění při podávání antibiotik a proto jejich podávání v této indikaci nelze v současné době doporučit. Podobně není známa u dětí studie podávání probiotik u průjemového onemocnění způsobeného infekcí *Clostridium difficile* při terapii antibiotiky.

Probiotika v prevenci infekce způsobené *Clostridium difficile*

Infekce *Clostridium difficile* je jednou z nejčastějších nozokomiálních infekcí, jejichž výskyt se výrazně zvýšil v posledních desetiletích. Infekce je důsledkem antibiotické léčby, která poškozuje střevní mikrobiom. Probiotika podávaná preventivně mohou výrazným způsobem snížit výskyt tohoto onemocnění až o 64 %. Jako probiotika byly použity *Saccharomyces boulardii* a směsi probiotik obsahující laktobacily (12).

Průjemová onemocnění cestovatelů

Přibližně až 40–60 % turistů do rozvojových zemí onemocní průjemovým onemocněním, které obvykle samo o sobě ustane, největším nebezpečím je však dehydratace. Nejrizikovější je Asie, Afrika, Jižní a Střední Amerika a Mexiko. Nejčastějším vyvolavatelem onemocnění jsou enterotoxigenní a enteroadherující *E. coli*. Metaanalýza 12 studií prokázala, že probiotika významně snižují riziko cestovatelských průjmů. Probiotika byla podávána po dobu 2–3 týdnů, s aplikací je třeba začít již několik dní před pláno-

vanou cestou. Nejúčinnější byly *Saccharomyces boulardii* a kombinace *Lactobacillus acidophilus* a *Bifidobacterium bifidum*. V jiné studii *Lactobacillus rhamnosus* GG snižoval incidenci průjmů, naopak samotný *Lactobacillus acidophilus* byl bez efektu.

Idiopatické střevní záněty (ISZ)

Příčina onemocnění je neznámá. Za nejpravděpodobnější se považuje teorie o dysregulaci imunitní odpovědi na běžné bakteriální antigeny. Předpoklad je, že modulování komensálních střevních mikrobiot může zmenšit zánětlivou odpověď. Střevní mikrobiota hrají proto důležitou roli u ISZ. Probiotika jsou potom logickou volbou ve snaze ovlivnit klinický stav pacientů.

Léčba ulcerózní kolitidy

V roce 2014 byla provedena metaanalýza 23 studií u pacientů s ISZ, z toho devět studií analyzovalo podání probiotik u akutní UK při použití bifidobakterií, *E. coli* Nissle 1917 a VSL#3 (obsahuje *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, a *Strp. thermophilus*). Celková analýza prokázala užitečnost probiotik, která zvyšovala o 80 % remisi onemocnění, při bližším hodnocení se však ukázalo, že účinné bylo jen VSL#3 (13). *E. coli* Nissle 1917 je jedno z mála probiotik zařazených mezi léky. Po první nadějně pozitivní pediatričké studii s *E. coli* Nissle 1917 nebyla však další pediatričká studie s tímto probiotikem provedena. U dospělých pacientů některé studie prokazovaly srovnatelný účinek tohoto probiotika s mesalazinem v udržení remise UK, nicméně později provedená metaanalýza více studií neprokázala jeho účinnost.

Otázkou je, zda mohou být probiotika užitečná při udržování remise onemocnění, které bylo dosaženo farmakologicky. Pět studií na dospělých pacientech však neprokázalo větší účinnost než placebo. Nicméně v pediatričké studii se účinnost VSL#3 prokázala. Děti s lehčími formami kolitidy byly zprvu léčeny prednisonem, mesalazinem a současně s VSL#3 nebo placebem. Když bylo dosaženo remise onemocnění, byly děti léčeny mesalazinem s VSL#3 nebo mesalazinem s placebem. Ve skupině s probiotikem bylo méně relapsů a endoskopické nálezy byly také podstatně lepší (14). Probiotika tak mohou, pokud jsou přidána ke konvenční léčbě UK, přispět k navození remise a jejímu udržení.

V jiné pediatričké studii se prokázala účinnost podávání *L. reuteri* ATCC 55730 ve formě klyzmat u pacientů proktosigmoiditidou. Další studie na větším počtu pacientů a po delší dobu podávání jsou proto nutné.

Pouchitis

Pro chirurgickou léčbu UK a familiární adenomatózní polypózy je proktokolektomie s vytvořením ileálního pouče s anální anastomózou metoda, které je dána přednost před trvalou ileostomií, protože zachovává střevní kontinuitu a funkci svěračů a odstraňuje téměř všechnu kolorektální sliznici. Nejčastější dlouhodobou komplikací tohoto výkonu je akutní nebo chronický zánět ileálního reservoiru, tzv. pouchitis. Onemocnění postihuje v prvním roce po operaci asi 20 % a v pátém roce 50 % pacientů, ale jen méně než 1 % pacientů s kolektomií pro adenomatózní polypózu. Probiotika ve srovnání s placebem významným způsobem snížila počet relapsů chronické pouchitis. Použit byl preparát VSL#3, který snižoval výskyt relapsů onemocnění více než o 80 %. Probiotika jsou v současné době považována za účinný prostředek k prevenci a udržování remise u pacientů s chronickou pouchitis, i když další studie jsou nutné.

Léčba Crohnovy nemoci

V současné době žádná ze studií neprokázala větší pozitivní vliv probiotik než placebo na prevenci relapsů onemocnění. To platí jak pro studie na dospělých pacientech, tak pro studie na dětech.

Dráždivý tračník

Dráždivý tračník je velmi časté onemocnění postihující až 20 % dětí a adolescentů, je charakterizován bolestmi břicha a měněním se charakterem stolic při nepřítomnosti organického onemocnění. Změny v gastrointestinální motilitě, interakce mezi centrálním nervovým systémem a gastrointestinálním traktem, viscerální hypersezitivita a změněný mikrobiom přispívají různým podílem ke vzniku onemocnění. Dráždivý tračník často vzniká po prodělané gastroenteritidě („postinfekční dráždivý tračník“). Léčebné možnosti jsou nedostatečné. U dospělých pacientů existuje několik menších studií s pozitivními výsledky podávání probiotik, u dětí však randomizovaná klinická studie chybí. *L. plantarum* 299 pomáhal omezit flatulenci, podobné výsledky byly pozorovány po podávání VSL#3, zatímco *Lactobacillus rhamnosus* GG může přispět k omezení průjmů. Použito bylo i *E. coli* Nissle 1917 s pozitivním výsledkem. Při hodnocení jednotlivých studií se ukazuje, že probiotika snižují nejvýraznější projevy dráždivého tračníku nejméně u 20 % pacientů.

Probiotika a bolesti břicha

Metaanalýza 9 studií podávání probiotik na funkční bolesti břicha u dětí ukázala, že podávání *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*

DSM 17938 a VSL#3 signifikantně zlepšilo výsledky léčby funkčních bolestí břicha u dětí a zvláště u těch, které měly současně střevní symptomatologii. Podávání probiotik neprokázalo žádný pozitivní vliv na léčbu dětí se zácpou nebo naopak s funkčním průjemovým onemocněním (15).

Terapie infekce *Helicobacter pylori*

Existují randomizované studie, ve kterých je patrný pozitivní efekt probiotik jako přídavné terapie. Podávání fermentovaného mléka s probiotikem *L. casei* DN-114 001 signifikantně zlepšovalo eradikaci *Helicobacter pylori* u dětí s gastritidou, které byly léčeny obvyklou terapeutickou trojkombinací. V roce 2008 byla publikována studie, která hodnotila efekt přidání *Saccharomyces boulardii* k tradiční trojkombinaci u 90 dětí. Nežádoucí účinky antibiotické léčby byly pozorovány u 31 % pacientů ve skupině bez probiotika a jen u 8 % ve skupině s probiotikem. Byl tak prokázán příznivý efekt přidání *Saccharomyces boulardii* do schématu terapie *Helicobacter pylori* při zachování účinnosti tradiční antibiotické léčby. Podávání probiotik při léčbě infekce *H. pylori* zvyšuje procento eradikace, snižuje procento nežádoucích vedlejších účinků a zlepšuje compliance k léčbě, což je i jedním z vysvětlení lepší eradikace infekce (16).

Intolerance laktózy

Intolerance laktózy je geneticky podmíněný deficit beta-galaktosidázy vedoucí k neschopnosti hydrolyzovat laktózu na monosacharidy glukózu a galaktózu. Laktóza je potom štěpena v kolon bakteriálními enzymy, což vede k osmotickému průjmu. Získaný a obvykle reverzibilní deficit laktázy bývá důsledkem infekčních průjemových onemocnění především rotaviry. Po skončení infekce se aktivita laktázy obecně znovu upraví řádově v několika dnech. *S. thermophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* používané k výrobě jogurtů mají schopnost štěpit laktózu pro přítomnost beta-galaktosidázové aktivity. V jedné studii podávání *Lactobacillus casei* Shirota a *Bifidobacterium breve* Yakult po dobu jednoho měsíce mělo pozitivní efekt, který přetrvával ještě tři měsíce po ukončení podávání probiotika.

Mimostřevní onemocnění

Prevence běžných infekčních onemocnění

Střevní mikrobiota mají schopnost navodit rezistenci vůči mimostřevním patogenům pravděpodobně zvýšenou bariérovou funkcí, produkcí působků proti patogenům a zlepšenou imunitní funkcí. Metaanalýza 10 studií celkem na 3 451 jedincích prokázala účinnost probiotik v prevenci

akutních infekcí horních cest dýchacích. V jiných studiích bylo prokázáno, že probiotika omezila trvání a závažnost chřipkovitých symptomů u dětí (17, 18). V komunitní studii v USA bylo zjištěno, že mléko obsahující probiotika snížilo výskyt akutních průjemových onemocnění o 24 % a výskyt akutních infekcí horních cest dýchacích o 18%. Neovlivněna zůstala incidence infekcí dolních dýchacích cest. Tyto studie naznačují, že probiotika u jinak zdravých jedinců mohou omezit výskyt běžných infekčních onemocnění.

Léčba extraintestinálních onemocnění

V současné době neexistuje studie, která by prokázala u dětí účinnost probiotik v léčbě mimostřevních onemocnění.

Vakcíny

Některá probiotika mohou měnit funkci monocytů a NK buněk a zvýšit protilátkovou odpověď na očkování. Probiotika se tak mohou stát novým adjuvantním prostředkem při očkování.

Nadváha a obezita

Existuje studie, která prokazuje, že ve vzorcích stolice kojenců s normální hmotností je více bifidobakterií než ve stolici dětí s nadváhou. U kojenců s nadváhou bylo také nalezeno zvýšené množství *Staphylococcus aureus* ve srovnání s dětmi s normální hmotností. Změněné složení mikrobiomu předcházelo vzniku nadváhy (20). V jiné studii perinatální intervence probiotiky zmírňovala excesivní růst hmotnosti dětí a to zejména těch, které se později staly obezními. Potvrzení tohoto nového pozorování bude vyžadovat další epidemiologické a klinické studie.

Dutina ústní

Ve většině studií orální probiotika zlepšovala zdraví dutiny ústní a významně snižovala množství patogenů působících zubní kazy a periodontální onemocnění. Jedna studie, která byla provedena na dětech, prokazovala významné snížení kazivosti u předškolních dětí po 7měsíčním podávání mléka obohaceného o probiotika. Tato první zjištění vyžadují provedení dalších studií, než bude možno vytvořit klinické doporučení.

Infekce močových cest (IMC)

Recentní randomizovaná dvojité slepá studie u premenopauzálních žen s recidivující infekcí močových cest ukázala, že lokální aplikace *Lactobacillus crispatus* CTV-05 ve formě vaginálních supositorií redukovala významně recidivy IMC asi o 50 %. Autoři uzavírají, že efekt je analogický podávání antimikrobní profylaxe.

Podobná studie však dosud nebyla provedena na dětech a proto i zde jsou žádány další kontrolované studie. Vzhledem k vysoké incidenci IMC by efekt probiotik představoval významnou změnu ve strategii prevence recidiv IMC.

Vedlejší účinky a bezpečnost probiotik

Dosud používaná probiotika jsou považována za bezpečná a většinou patří mezi nepatogenní komenzální mikroorganismy. Podávání probiotik může být někdy provázeno nadýmáním a flatulencí. Riziko sepse vyvolané způsobené patogenními bakteriemi a s rizikem onemocnění. Probiotika mohou vyvolat patologické infekce u imunosuprimovaných a kriticky nemocných pacientů. Laktobacily vyvolaly bakteriemii u pacientů s krátkým stresem. Pozitivní hemokultury byly pozorovány při aplikaci *Saccharomyces boulardii* pacientům s centrálním žilním katétre – u těchto pacientů je proto podávání *Saccharomyces boulardii* kontraindikováno. Fungémie však nebyla nikdy pozorována u ambulantních pacientů s normálně fungujícím imunitním systémem.

Pro možnou interakci se doporučuje podávat probiotika (laktobacily a bifidobakterie) a antibiotika v intervalu dvou hodin. *Saccharomyces boulardii* nemá být podáváno současně s antimykotickými léky. Opatrnosti je třeba při imunomodulační léčbě (cyklosporin, tacrolimus, azathioprin, cytostatika). Teoretické riziko přenosu antibiotické rezistence nebylo dosud prokázáno. Podávání laktobacilů je kontraindikováno u pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka, aplikace *Saccharomyces boulardii* je kontraindikována u pacientů s alergií na kvasinky.

Závěr

Určité vědecké důkazy o účinnosti probiotik v prevenci a léčbě některých stavů se zdají dostatečné, zatímco v jiných situacích jen slibné nebo naopak rozporuplné. Nicméně vývoj probiotik je na začátku a kvalitní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie jsou pro další vývoj nezbytné. Určit je třeba, která probiotika, v jaké dávce a u kterých pacientů mají největší efekt za současného poznání jejich bezpečnosti a možnosti v prevenci nebo léčbě určitých onemocnění. Větší znalost specifické role střevních mikrobiot pomůže ve více cílené manipulaci s nimi. Zejména je třeba doložit jejich dlouhodobý pozitivní vliv na vyvíjející se imunitní systém. V současné době někdy **neoprávněná zdravotní tvrzení uváděná na některých probiotických potravinových doplňcích potom**

diskreditují celý koncept probiotik. Problémem je také skutečnost, že v současné době je většina probiotik ve formě potravinových doplňků s nezaručenou kvalitou a jen minimum je zařazeno do kategorie léků.

Literatura

1. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014; 9(3): 584–671.
2. Zbinden A, Zbinden R, Berger Ch. Case Series of Bifidobacterium longum Bacteremia in Three Preterm Infants on Probiotic Therapy. *Neonatology* 2015; 107: 56–59.
3. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012; 31: 6–15.
4. Sung V, Hiscock H, Mimi L K, et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g2107.
5. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper, et al. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med.* 2014 Jun; 179 (6): 580–592.
6. Fiocchi A, Pawankar R, Cuervo-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease prevention (GLAD-P: Probiotics. *World Allergy Organization Journal* 2015; 8: 4.
7. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8–9 years of age. *Allergy.* 2013; 68(8): 1015–1020.
8. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD006135.
9. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2): 238–250.
10. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(9): 1079–1087.
11. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11): CD004827.
12. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. 2013; 5: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
13. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(1): 21–35.
14. Miele E, Pascarella F, Giannetti, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(2): 437–443.
15. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne).* 2014; 1: 23.
16. Li S, Huang XL, Sui J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(2): 153–161.
17. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities in children: community-based, randomized double-blind, controlled trial. *PloS One (Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't)* 2010; 5: e12164.
18. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Probiotics effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatric (Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't)* 2009; 124: e172–179.
19. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122(1): 8–12.
20. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3): 534–538.

Článek doručen redakci: 16. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2015

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol,
Praha
V Úvalu 84, 15 06 Praha 5
jiri.nevoral@seznam.cz

