

Znaczenie probiotyków w farmakoterapii AZS w pediatrii

Significance of probiotics in pharmacotherapy of atopic skin inflammation in paediatrics

Edyta Szalek¹, Zuzanna Kaczmarek², Edmund Grześkowiak¹, Aleksandra Głębocka³

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

² Wydział Lekarski II UM w Poznaniu, kierunek Dietetyka

³ Apteka Szpitalna Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

Streszczenie

Probiotyki to żywe mikroorganizmy obecne w pożywieniu, które po spożyciu w określonej ilości, wywierają korzystne działanie na organizm poprzez poprawę równowagi w zakresie ekosystemu jelitowego. Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Korzystne działanie probiotyków wykorzystywane jest w pediatrii w prewencji i leczeniu wielu schorzeń, m.in. atopowego zapalenia skóry (AZS). W aspekcie jednak pojedynczych doniesień o działaniach niepożądanych preparatów probiotycznych należy ostrożnie interpretować wyniki przeprowadzonych badań klinicznych, pamiętając również, że efekt kliniczny probiotyków jest szczepozależny i nie należy przenosić korzystnego działania jednego szczepu na inne. (*Farm Współ* 2009; 2: 192-196)

Słowa kluczowe: probiotyki, atopowe zapalenie skóry, pediatria

Summary

Probiotics are living organisms present in food. After intake of a certain amount, they are beneficial to the organism by improving the balance of the enteric ecosystem. The most important probiotic microorganisms are lactic acid bacteria of genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The beneficial effect of probiotics is used in paediatrics – in prevention and treatment of various medical conditions, such as atopic skin inflammation. However, as rare adverse effects of probiotics have been reported, one should be cautious when interpreting results of medical research, remembering that the clinical effect of probiotics is strain-dependant and one must not attribute beneficial effect of one strain to others. (*Farm Współ* 2009; 2: 192-196)

Keywords: probiotics, atopic skin inflammation, paediatrics

Już na początku XX w., w 1903 roku, Miecznikow wysunął koncepcję probiozy, dowodząc, że spożywanie mleka fermentowanego ma korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Dowiódł on, iż zawarte w tym mleku mikroorganizmy, oprócz przywracania prawidłowej mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego, hamują również rozwój bakterii chorobotwórczych, za co w roku 1907 otrzymał nagrodę Nobla. Termin probiotyki wywodzi się z greckiego słowa „*pro bios*”, oznaczającego „dla życia”. Probiotyki zatem, to żywe

mikroorganizmy obecne w pożywieniu, które po spożyciu w określonej ilości, wywierają korzystne działanie na organizm poprzez poprawę równowagi w zakresie ekosystemu jelitowego [1-3]. W przyszłości definicja probiotyku może ulec modyfikacji w związku z najnowszymi doniesieniami, które wskazują na analogiczny wpływ kultur probiotycznych poddanych działaniu radiacji, a nawet samego DNA wyizolowanego z bakterii [2,4]. Innymi substancjami, które nabierają coraz większego znaczenia w farmakoterapii są prebio-

tyki, będące niepodlegającymi trawieniu składnikami pożywienia, selektywnie pobudzającymi wzrost lub aktywność wybranych szczepów bakteryjnych. Są to pochodne galaktozy – galaktooligosacharydy (GOS) i fruktozy – fruktooligosacharydy (FOS) lub inuliny [1]. Naturalnym źródłem oligosacharydów i inuliny są m.in. banany, szparagi, karczochy, pory, cykoria, cebula i czosnek [5]. FOS są natomiast uzyskiwane dzięki biotechnologii w wyniku enzymatycznej syntezy z sacharozy [1]. Istnieje także preparat nazywany synbiotykiem, który to jest połączeniem bakterii probiotycznych z prebiotykami.

Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a także niepatogenne drożdże z rodzaju *Saccharomyces* [1]. W tabeli 1 przedstawiono mikroorganizmy najczęściej wykorzystywane w preparatach probiotycznych.

Uważa się, że cechy idealnego probiotyku to:

- pochodzenie ludzkie,
- odporność na działanie kwasu solnego i żółci,
- zdolność adhezji do komórek nabłonkowych jelita i kolonizacji układu pokarmowego,
- produkcja substancji przeciwdrobnoustrojowych,
- dobre właściwości wzrostowe,
- korzystne oddziaływanie na zdrowie człowieka,
- bezpieczeństwo stosowania [4-6].

Aby doszło do korzystnego oddziaływania probiotyków na organizm, ich podaż musi być odpowiednio duża. Przyjęto, że liczba bakterii powinna wynosić około 10^8 w 1 g preparatu. Mniejsza ilość drobnoustrojów może nie być wystarczająca do osiągnięcia efektu terapeutycznego, gdyż pewna ich część podczas pasażu przez przewód pokarmowy ulega zniszczeniu pod wpływem kwasu solnego i żółci [1]. Probiotyki naturalnie występują w mlecznych produktach fermentowanych, takich jak jogurt, kefir czy mleko acidofilne, jednak ich ilość zwykle nie jest wystarczająca

do uzyskania oczekiwanego efektu.

Korzystne działanie probiotyków wynika z wielu mechanizmów, które wciąż są dyskutowane i rozważane. Z poznanych dotychczas mechanizmów możemy wymienić następujące:

- konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonkowych, uniemożliwiający dostęp patogenów do nabłonka jelitowego,
- wytwarzanie związków o działaniu bakteriostatycznym/bakteriobójczym i przeciwwirusowym, szczególnie nadtlenu wodoru i kwasu piroglutaminowego,
- współzawodnictwo z innymi mikroorganizmami, również chorobotwórczymi, o składniki odżywcze,
- wytwarzanie substancji o właściwościach cytoprotekcyjnych, np. krótko-łańcuchowych kwasów tłuszczowych, argininy, glutaminy, cysteiny, acidofiluciny, acidofiliny, poliamin,
- zakwaszanie treści jelitowej, hamujące wzrost niektórych bakterii chorobotwórczych,
- modyfikacja receptorów dla toksyn na drodze enzymatycznej,
- eliminacja toksyn lub innych substancji (np. pałeczki kwasu mlekowego przetwarzając cholesterol w pochodne steroidowe, korzystnie wpływają na obniżenie stężenia cholesterolu we krwi),
- modulacja odpowiedzi odpornościowej, zarówno komórkowej jak i humoralnej (m.in. poprzez aktywację limfocytów, stymulowanie fagocytozy, pobudzanie syntezy przeciwciał np. IgA, IgG, stymulowanie produkcji cytokin),
- zwiększona sekrecja mucyn (glikoprotein, mających działanie ochronne w zakażeniach jelitowych) w wyniku stymulacji genu MUC-3,
- udział w trawieniu laktozy,
- zwalnianie motoryki przewodu pokarmowego,
- działanie przeciwwakrzepowe i przeciwnadciśnieniowe.

Tabela 1. Mikroorganizmy najczęściej wykorzystywane w preparatach probiotycznych [1]

Rodzaj <i>Bifidobacterium</i>	Rodzaj <i>Lactobacillus</i>	Pozostałe bakterie fermentacji mlekowej	Inne drobnoustroje probiotyczne
<i>B. bifidum</i>	<i>L. casei</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
<i>B. infantis</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>B. longum</i>	<i>L. johnsonii</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>B. breve</i>	<i>L. rhamnosus</i>		
<i>B. adolescentis</i>	<i>L. plantarum</i>		
	<i>L. reuteri</i>		

niowe [1,4-7],

Korzystne działanie probiotyków wykorzystywane jest w leczeniu wielu schorzeń, np.:

- bakteryjne i wirusowe biegunki infekcyjne,
- biegunki poantybiotykowe,
- biegunki „podróżnych”,
- zespół jelita drażliwego,
- nieswoiste zapalenia jelit,
- eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*,
- ostre zapalenie trzustki,
- otyłość,
- nietolerancja laktozy,
- wyprysk alergiczny,
- atopowe zapalenie skóry,
- zakażenia układu oddechowego,
- alergia pokarmowa.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą ze świądem oraz charakterystycznymi zmianami skórnymi o typowej lokalizacji i wyglądzie. Jest to jedna z najczęściej występujących chorób wieku dziecięcego. U dzieci, zwłaszcza niemowląt, najczęstszymi czynnikami wywołującymi AZS są alergeny pokarmowe, głównie białka mleka krowiego, jajek i zbóż. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że w 60% przypadków pierwsze objawy AZS pojawiają się przed ukończeniem pierwszego roku życia, a w 90% przypadków – do piątego roku życia.

Mimo licznych badań, patogeneza AZS nie jest do końca poznana. Podstawowe znaczenie w rozwoju choroby ma nieprawidłowa odpowiedź układu immunologicznego na antygen zewnętrzny (alergen). Analiza mikrobiologiczna ekosystemu osób z chorobami alergicznymi pokazuje, że także bakterie jelitowe są odpowiedzialne za prawidłową reakcję immunologiczną na alergeny pokarmowe i zwierne. Zaobserwowano, że dzieci w wieku 2 lat chorujące na AZS mają mniejszą ilość bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Wykazano również wzrost *Clostridium* z jednoczesnym spadkiem *Bifidobacterium* u niemowląt z AZS. W związku z powyższym założono, że podaż probiotyków w okresie kształtowania się ekosystemu i dojrzewania układu immunologicznego może korzystnie wpłynąć na rozwój przeciwalergicznych mechanizmów [8]. I tak Kalliomaki i wsp. [9] zastosowali bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* GG, które podawano kobietom ciężarnym z wywiadem atopowym w dawce 10^{10} na dobę przez dwa do czterech tygodni przed terminem porodu.

Po porodzie kontynuowano podawanie probiotyku matkom i noworodkom przez następne sześć tygodni. Ocenę wpływu probiotyków na częstość występowania alergii przeprowadzono po dwóch i po czterech latach. W grupie otrzymującej probiotyki w drugim roku życia dwukrotnie rzadziej rozwinęło się AZS niż u dzieci otrzymujących placebo. AZS rozpoznano u 23% pacjentów otrzymujących probiotyk i u 46% otrzymujących placebo. W czwartym roku życia nadal utrzymywało się zmniejszone występowanie AZS w grupie leczonej probiotykami. Było to badanie z randomizacją, z użyciem placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badania Majama i Isolauri [10] również wykazały, że probiotyki mogą wpływać korzystnie na przebieg AZS, głównie u niemowląt i małych dzieci. Dzieciom z alergią na białka mleka krowiego podawano hydrolizaty białkowe, zawierające szczep LGG, a grupie kontrolnej placebo. Stan kliniczny dzieci oceniono wg skali SCORAD (*score for atopic dermatitis*). Jedynie w grupie otrzymującej probiotyki zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie indeksu SCORAD po miesięcznej kuracji. W kolejnym badaniu podawano dzieciom LGG lub *Bifidobacterium lactis* Bb-12, zawieszono w mieszankach hydrolizatów białkowych. Po dwóch miesiącach uzyskano istotny statystycznie spadek indeksu SCORAD w obu grupach otrzymujących probiotyki w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą placebo (odpowiednio 100% vs 100% vs 44,4%) [11]. Należy jednak podkreślić, że liczebność grup w obu badaniach była bardzo mała (po 15 dzieci w każdej grupie badanej w pierwszym badaniu i 9 w drugim badaniu).

Mimo licznych badań potwierdzających korzystne działanie probiotyków istnieją także takie, które ich skuteczności nie potwierdzają. Brak oczekiwanego działania preparatów probiotycznych w zapobieganiu schorzeniom o podłożu alergicznym wykazano m.in. w badaniu Brouwer i wsp. [12] oraz Soh i wsp. [13]. Wzrost alergicznej nadwrażliwości u dzieci przyjmujących *Lactobacillus acidophilus* udowodnia Taylor i wsp. [14]. Należy pamiętać, że probiotyki podane dzieciom uczulonym na białka mleka krowiego nie powinny zawierać nawet śladowych ilości mleka [15-17]. Moneret-Vautrin i wsp. [17] opisali przypadek dziecka z alergią na białka mleka krowiego, któremu podano probiotyk zawierający alergeny mleka, co spowodowało objawy anafilaktyczne (uogólniona pokrzywka, obrzęk krtani). Inne rejestrowane przypadki działań niepożądanych probiotyków dotyczyły

infekcji wywołanych przez *Lactobacillus rhamnosus* [18,19], fungemii powodowanej przez *Saccharomyces boulardii* [20], infekcji o etiologii *Bacillus subtilis* [21,22]. Również badanie przeprowadzone przez Kopp i wsp. [23], którego głównym celem była ocena skuteczności stosowania LGG w prewencji atopowego zapalenia skóry (AZS) u dzieci, wykazało wzrost ryzyka wystąpienia świszczącego zapalenia oskrzeli w pierwszych dwóch latach życia analizowanych pacjentów. Kontrowersyjne wyniki uzyskano również w badaniu Taylor i wsp. [14] oceniających skuteczność stosowania *Lactobacillus acidophilus* przez dzieci z grupy ryzyka rozwoju atopii, u których finalnie wykazano wzrost alergicznej nadwrażliwości ocenianej testami skórnymi i brak redukcji występowania AZS.

Nie wszystkie przedstawione badania są randomizowane z użyciem *placebo* i podwójnie ślepej próby, a liczebność analizowanych grup jest często bardzo

mała, co istotnie obniża ich wiarygodność. Należy więc bardzo ostrożnie interpretować wyniki przedstawionych badań klinicznych, pamiętając również, że efekt kliniczny probiotyków jest szczepozależny i nie należy przenosić korzystnego działania jednego szczepu na inne. Wpływ probiotyków na układ immunologiczny jest oczywiście niepodważalny, jednak w aspekcie pojedynczych doniesień o ich działaniach niepożądanych należy zachować ostrożność w ich stosowaniu u niektórych pacjentów.

Adres do korespondencji:
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań
E-mail: czechow73@wp.pl
Tel.: (+48 61) 668 78 53

Piśmiennictwo

1. Ignyś I, Piątkowska P, Cichy W. Probiotyki i prebiotyki w żywieniu i leczeniu dzieci. *Ped Pol* 2008;83:68-75.
2. Cichy W, Ignyś I. Probiotyki i prebiotyki w pediatrii. *MATIO* 2006;2: 6-9.
3. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting London, Ontario, Canada, 30 April – 1 May, 2002.
4. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal disease in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-75. Review.
5. Krawczyński M. Probiotyki, prebiotyki i żywność funkcjonalna w praktyce pediatrii i lekarza rodzinnego. *Przew Lek* 2003;2:110-5.
6. Szajewska H. Probiotyki w leczeniu i profilaktyce ostrej biegunki i alergii pokarmowej u dzieci. *Mikrobiol Med* 2002;2:3-8.
7. Tomaszewski J. Probiotyki w profilaktyce zakażeń. *Puls Med* 2008; 10:12-7.
8. Cukrowska B, Ceregra A, Rosiak I. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Zakażenia* 2006;6:55-6,58,60.
9. Kalliomaki M, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;361:1869-71.
10. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
11. Isolauri E, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10.
12. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
13. Soh SE, Aw M, Gerez I, Chong YS, Rauff M, Ng YP, et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy* 2009;39:571-8. Epub 2008 Dec 9.
14. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91. Epub 2006 Oct 13.
15. Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudouin E, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:746-7.
16. Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Fasoli E, Boner AL. Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics. *Acta Paediatr* 2009;98:321-3.
17. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codréanu F, Kanny G. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy* 2006;61:507-8.

18. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, Koskela M. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999;28:1159-60.
19. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999 May;5:290-2.
20. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:16-20.
21. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol* 1998;36:325-6.
22. Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, Daneau D, Meunier F. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:783-5.
23. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation. *Pediatrics*. 2008;121:e850-6. Epub 2008 Mar 10.