

Studie

k posouzení tolerance podávání **Normatylu**[®]
v dětském věku.

Hlavní zkoušející. **prim. MUDr. Jan Boženský**

Vitkovicka nemocnice a.s. Zalužanského 1192/15 703 84 Ostrava-Vítkovice
tel. 00420595 633 530, e-mail jan.bozensky@nemvitkovice.cz

1. Technické parametry studie

Název:

Studie k posouzení tolerance podávání Normatylu v dětském věku.

Cíle:

Zhodnocení případných nežádoucích účinků a posouzení tolerance podávání Normatylu v dětském věku.

Uspořádání studie:

Kontrolovaná prospektivní studie.

Plánovaný počet probandů:

Skupina 32 dětí.

Vstupní kritéria:

Děti ve věku od 3 let do 19 let věku s funkčním onemocněním zažívacího traktu, opakovanými infekty dýchacích cest nebo děti s nasazenou antibiotickou terapií.

Hlavní kritéria účinnosti:

Posouzení klinického stavu pacienta po dokončeném podávání Normatylu a vyplněním dotazníku jak ošetřujícím lékařem, tak i rodiči dítěte (ev. dítětem). V případě nevyplnění celého dotazníku jsou tito pacienti ze studie vyřazeni.

Hlavní kritéria bezpečnosti:

Sledování případných předem definovaných nežádoucích reakcí na podávání Normatylu a jejich konzultace s lékařem.

2. Charakteristika probiotik

Úvod

Jednou ze základních vlastností lidského organismu je snaha o udržení fyziologické rovnováhy ve všech jeho systémech. Výrazné změny v této rovnováze pak vedou ke stavu, který může zjednodušeně nazvat nemocí. V posledních letech je zřetelná snaha nejen laické veřejnosti o ovlivnění vzniku či průběhu mnoha nemocí pomocí kvalitativních i kvantitativních změn ve složení výživy. Mikroflóra trávicího traktu je komplexní systém, který zahrnuje více než 500 různých druhů bakterií, o jejichž existenci většinou víme díky možnosti vyšetření genetického materiálu stolice a střevní sliznice. Odhaduje se, že se zatím podařilo vykultivovat maximálně 40% z této střevní mikroflóry. Trávicí trakt člověka obsahuje mikroorganismy specifické pro každého jedince. Složení střevní mikroflóry se u různých jedinců může výrazně lišit. Sliznice trávicího traktu je jedna z velmi důležitých součástí imunitního systému organismu. Tělo se zde setkává s velkým množstvím cizorodých látek a učí se na ně správně reagovat. Osídlení sliznice trávicího traktu vhodnou mikroflórou je rozhodující pro nastavení vlastní imunitní reakce organismu. Je prokázáno, že střevní mikroflóra významným způsobem ovlivňuje zdravotní stav hostitelského organismu. Snahou je proto ovlivnit složení střevní mikroflóry tak, abychom dosáhli příznivého účinku na lidský organismus, jak preventivně, tak léčebně.

Probiotika

První definice probiotik se objevují již v 60. letech minulého století a z pohledu dnešních požadavků a znalostí jsme zatím používali definici, která charakterizuje probiotika jako skupinu živých organismů, převážně lidského původu, které v přiměřeném množství příznivě ovlivní lidský organismus. Můžeme však používat i jinou definici, která více akcentuje efekt probiotik na celý organismus. Dle této definice jsou probiotika látky nebo produkty obsahující v dostatečném množství životaschopné mikroorganismy, které po implantaci nebo kolonizaci změny mikroflóru v určitém anatomickém místě hostitele, což jim umožní projevit své příznivé účinky. To znamená, že probiotické působení takových mikroorganismů není omezeno jen na trávicí trakt, ale může se uplatnit např. i v močovém či pohlavním traktu. Mezi probiotika v současné době řadíme skupinu bakterií, jako jsou laktobacily, bifidobakterie, streptokoky, enterokoky a další někdy opomíjenou skupinu nepatogenních kvasinek typu – *Sacharomyces boulardii*.

Vlastnosti

Kritéria na probiotické vlastnosti bakterií jsou velmi přísná a musí splňovat předem definované podmínky. První z nich je klinicky prokazatelná prospěšnost podávání. Dále musí vykazovat určité stabilní mikrobiologické vlastnosti a splňovat náročné průmyslové parametry. Jedním z těchto parametrů je minimální koncentrace probiotik v doporučené denní dávce. Probiotický preparát musí obsahovat předem definované minimální množství prospěšných bakterií (kolonie tvořících jednotek – colony forming units - CFUs) na dávku. Dávky doporučené pro terapii a prevenci se proto výrazně liší. Za minimální denní dávku pro terapeutické účely se považuje dávka 10⁶ až 10⁹ CFUs. Efektivní účinek probiotik je tedy závislý nejen na specifickém kmenu, ale také na podané dávce. Pro léčebné použití je tedy nezbytné správné označení používaných preparátů. Pouze některé přípravky splňují požadovaná kritéria týkající se obsahu a druhu probiotické bakterie, jejich životaschopnosti a požadované stability a v neposlední řadě také požadovaného obsahu živých probiotických bakterií v doporučené denní dávce. Na výrobky určené pro lékařské účely jsou stanovena přísnější kritéria než pro potravinové nebo mlékařenské výrobky. Tento rozdíl musíme respektovat při doporučování vlastní probiotické terapie.

Tabulka 1. ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA PROBIOTIK

Měřitelná prospěšnost pro zdraví

Schopnost stabilizace střevní mikroflóry s antagonistickým vlivem na patogenní flóru

Schopnost imunomodulace s tvorbou antimikrobiálních substancí

Nepatogenní působení, geneticky stabilní s možností přesného taxonomického zařazení

Schopnost přežít a být metabolicky aktivní v trávicím ústrojí příjemce

Odolnost proti žaludeční kyselině i žlučovým kyselinám

Stabilita žádaných vlastností během výroby, transportu a skladování

Mechanismus působení

Probiotika produkují substance, které mohou inhibičně působit na G⁺ a G⁻ bakterie. Tímto mechanismem nejen snižují počet patogenních bakterií, ale i produkci jejich toxinů. Vysoká schopnost adherence na střevní epitel pak umožňuje obsazení velké části vazebných míst pro potencionální patogenní bakterie. Využíváním živin probiotickými bakteriemi pak může snížit dostupnost těchto živin pro případné střevní patogeny. Další udávanou vlastností probiotik je schopnost stimulovat specifickou i nespecifickou imunitu.

Tabulka 2. PŘEDPOKLÁDANÝ MECHANISMUS PŮSOBENÍ PROBIOTIK

Stabilizace střevní mikroflóry (kompetice s patogeny – vazebná místa, živiny)

Produkce mastných kyselin s krátkými řetězci (SCFA) s následným poklesem pH

Zvýšení rozpustnosti a vstřebávání minerálních látek (hlavně vápníku)

Omezení zpětné resorpce žlučových kyselin

Úprava střevní slizniční bariéry s modifikací toxinů a toxinových receptorů

Imunomodulační účinky

Léčebné indikace podávání probiotik

Při doporučování léčebných probiotik v rámci terapie či prevence jednotlivých onemocnění je vhodné používat závěry a doporučení kvalitních dvojité slepých randomizovaných studií. Existuje však i řada zajímavých, i když ne zcela metodicky jednotných studií, které se zabývají podáváním probiotik i u onemocnění, u kterých nebyl jejich příznivý efekt metodicky jednoznačně prokázán. V další části jsou tedy uvedena onemocnění, u kterých byl efekt terapie prokázán minimálně jednou dvojité slepou randomizovanou studií.

Probiotika v rámci antibiotické terapie

V průběhu antibiotické terapie dochází v závislosti na druhu podávaného antibiotika k narušení přirozené mikrobiální rovnováhy na sliznicích organismu. Jedním z nejčastějších projevů pak bývají průjemová onemocnění následkem antibiotiky navozené střevní dysmikrobie. Opakované a neuvážené podávání antibiotik může vést až k životu nebezpečné pseudomembranózní enterokolitidě vyvolané *Clostridium difficile*. Probiotika prokazatelně snižují výskyt uvedených komplikací antibiotické terapie, jejich podávání se v této indikaci doporučuje již od začátku podávání antibiotik a následně dále v délce dvou až tří týdnů.

Akutní průjemová onemocnění

Akutní průjemová onemocnění patří v dětském věku mezi z nejčastější onemocnění, které bývají příčinou nemocniční terapie. Patří také mezi jednu z častých nosokomiálních nákaz v kojeneckém a batolecím věku. Provedené studie pak jednoznačně prokazují signifikantní efekt probiotik při léčbě akutních průjemových onemocnění, převážně virového původu. Prokazatelně dochází ke snížení doby trvání průjemového onemocnění i následných komplikací v rámci postenterického syndromu. Efekt je vyšší při včasném zahájení terapie a to včetně možnosti zvýšení preventivního účinku.

Prevence alergie

Hygienická hypotéza předpokládá, že nízká mikrobiální expozice v kojeneckém a batolecím věku vede k pomalejšímu vyhrávaní imunitního systému a nerovnováze mezi Th1 a Th2 imunitou. Tato nerovnováha je pak rozhodující pro klinickou manifestaci alergie. Je prokázán rozdíl mezi střevní flórou u atopických a zdravých dětí. U atopických dětí se vyskytuje více klostridií a méně bifidobakterií. Imunomodulační efekt probiotik vede při dlouhodobém podávání ke snížení projevů atopické dermatitidy. K prokázání signifikantního efektu probiotik na další projevy alergických onemocnění (astma, alergická rýma nebo potravinové alergie) bude potřeba dalších studií.

Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

H. pylori je gastroduodenální patogen, který je spojen s výskytem chronické gastritidy, peptických vředů a žaludečních malignit. Standardní terapie infekce *H. pylori*, která je založena na kombinaci inhibitorů protonové pumpy se dvěma antibiotiky, se dnes potýká se zvýšenou rezistencí hlavně na makrolidová antibiotika. Tím následně dochází ke zvyšování počtu neúspěšných eradikací. Klinické studie u dospělých i dětí prokázaly signifikantní efekt podávaného probiotika při eradikační terapii *H. pylori*.

Závěr

Podávání probiotik se v dnešní době jeví jako relativně bezpečná možnost doplnění stávající medikamentózní terapie některých onemocnění. Jednoznačně prokázány se jeví účinek při terapii virových gastroenteritid, průjemovém onemocnění způsobeném *Clostridium difficile*, průjemovém onemocnění indukovaném antibiotickou terapií, při eradikaci *H. pylori* a v rámci terapie některých alergických onemocnění. Velmi slibně se jeví možnosti terapie nespecifických střevních zánětů, funkčních poruch trávicího traktu a v pooperační péči po resekčních výkonech na trávicím traktu. V oblasti prevence se ukazuje možnost ovlivnění střevních nosokomiálních nákaz nejen ve zdravotnických zařízeních. Diskutovanou otázkou zatím zůstává možnost snížení incidence kolorektálního karcinomu. Možnosti genetické analýzy, kvalitní studie a pokračující výzkum v oblasti probiotik mohou během několika málo let výrazně rozšířit spektrum jejich léčebného využití.

4. Vyhodnocení studie

1. Počet pacientů	32 (2 vyřazení)
2. Průměrný věk	9,83 let
3. Počet pacientů s ATB terapií	15 (50%)
4. Nežádoucí účinky	0 (0%)
5. Zkušenosti s užíváním probiotik	25 (83%)
6. Preference tablet rozpustných v ústech	24 (80%)
7. Hodnocení chutě Normatylu (jako školní známkování 1-5)	1,5

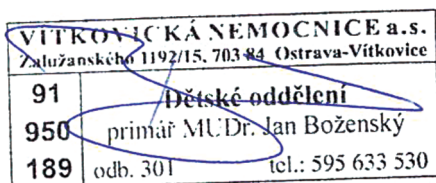
5. Závěr

Ve studii jsme hodnotili toleranci podávání Normatylu u dětské populace. Během studie nebyly zaznamenány žádné vedlejší nežádoucí účinky, pro které by byl ze studie některý z pacientů vyřazen. U dvou dětí se nám nepodařilo získat zpět vyplněné dotazníky a tak byly v souladu s podmínkami studie vyřazeny.

Zajímavým poznatkem je fakt, že 83% pacientů mělo zkušenosti s podáváním probiotik v minulosti a 80% pacientů preferuje podávání preparátů rozpustných v ústech.

Normatyl se stal i díky své naprosto unikátní kombinaci probiotik, prebiotik, vitamínu C a zinku, špičkovým produktem v oblasti léčebných probiotik. Jeho složení pak umožňuje tento preparát doporučovat nejen k preventivnímu podávání, ale i k podávání v období velké fyzické i psychické zátěže, v období rekonvalescence a může velmi příznivě ovlivnit průběh a komplikace chřipkových onemocnění. Příjemná chuť sladového extraktu pak zajistí bezproblémové podávání již u dětí od 3 let věku.

V Ostravě dne 8. 1. 2010



prim. MUDr. Jan Boženský

Vitkovicka nemocnice a.s. Zalužanského 1192/15 703 84 Ostrava-Vítkovice
tel. 00420595 633 530, e-mail jan.bozensky@nemvitkovice.cz