

Prace oryginalne

Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka 2004, 6, 3, 295-299
ISSN 1507-5532

Ocena skuteczności preparatu Trilac® w leczeniu ostrej biegunki u niemowląt i małych dzieci – wielośrodkowe badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby z placebo

Efficacy of Trilac® in the treatment of acute diarrhoea in infants and young children
– a multicentre, randomized, double-blind placebo-controlled study

Kińska Kowalska-Duplaga¹, Krzysztof Fyderok¹, Hanna Szajewska², Radosław Janiak³

¹ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

² Klinika Gastroenterologii i Żywnienia Dzieci AM w Warszawie

³ Radwan Clinical Research Center, Warsaw, Poland

Streszczenie

Wprowadzenie: Wyniki wcześniejszych badań klinicznych wskazują, że określone probiotyki skracają czas trwania ostrej biegunki.

Cel pracy: Ocena skuteczności preparatu Trilac®, zawierającego 3 szczepy bakterii (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus*), w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.

Materiał i metodyka: Badaniem z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo objęto 176 dzieci do 4. r.ż. z ostrą biegunką trwającą <72 h. Dzieci hospitalizowane w 3 ośrodkach w Polsce przydzielono losowo do grup otrzymujących nawadnienie doustne lub dożylnie oraz 1 – Trilac® (1,6×10⁹ CFU) lub 2 – placebo, dwa razy dziennie przez 5 dni.

Wyniki: Analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem nie wykazała znamiennych różnic w czasie trwania biegunki niezależnie od jej etiologii w grupie otrzymującej Trilac® w porównaniu do placebo (54,6±30 h vs 61,8±34 h, p=0,15), jak również czasie trwania biegunki rotawirusowej (52±26 h vs 63,5±34, p=0,2). Analiza zgodnie z protokołem wykazała, że czas trwania biegunki bez względu na etiologię był krótszy w grupie otrzymującej Trilac® w porównaniu do grupy placebo (56,77±27,99 h vs 66,59±30,71 h; p=0,017, różnica średnich – 10 h; 95%CI – 18,8-0,9). Czas trwania biegunki o etiologii rotawirusowej był krótszy w grupie otrzymującej Trilac® niż w grupie placebo, ale różnica nie była znamienna statystycznie (53,78±25,45 h vs 66,9±30,8 h; p<0,15). Wyniki obu analiz wskazują, że podawanie Trilacu® nie miało wpływu na zmianę nasilenia biegunki, częstość wymiotów czy przyrost masy ciała. W czasie trwania interwencji nie stwierdzono działań niepożądanych.

Wniosek: Wyniki badania wskazują, że Trilac® jest bezpieczny i umiarkowanie skraca czas trwania ostrej biegunki u dzieci <4 r.ż. Efekt ten był znamienny statystycznie w analizie grup wyodrębnionych zgodnie z protokołem.

Słowa kluczowe: ostra biegunka, probiotyki, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus*

Abstract

Introduction: Previous studies suggest that some probiotics are effective in shortening the duration of acute diarrhoea. In this trial the clinical efficacy of Trilac®, probiotic preparation containing 3 strains of lactic acid bacteria: *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus* was assessed the treatment of acute diarrhoea in children.

Objectives: Double-blind placebo – controlled study was carried out in three therapeutic centres in Poland. One hundred seventy six children aged 1 month to 4 years with acute diarrhoea lasting <72 h were randomly allocated to receive oral or intravenous rehydration and (1) Trilac® (1.6×10⁹ CFU) or (2) comparable placebo, twice daily for 5 days.

Results: Intention to treat analysis showed shorter duration of diarrhoea in the Trilac® group compared with the placebo group, but the difference was not statistically significant (54.6±30 h vs 61.8±34 h, p=0.15). In rotavirus positive children, diarrhoea lasted 52±26 h in the Trilac® group compared with 63.5±34 in the

29

placebo group ($p=0.2$). The analysis per protocol revealed that the mean duration of diarrhoea was shorter in the group treated with Trilac® than in the placebo group (56.77 ± 27.99 h vs 66.59 ± 30.71 h; $p=0.017$). The duration of rotaviral diarrhoea was also shorter in the group receiving Trilac® compared to the placebo group, but the difference was not statistically significant (53.78 ± 25.45 h vs 66.9 ± 30.8 h; $p<0.15$, difference between mean - 10 h; 95%CI - 18.8-0.9). Both analyses showed no differences between the groups in the severity of diarrhoea, frequency of vomiting, weight gain, and duration of hospital stay. No adverse effects of the treatment were noted.

Conclusions: The results of this trial suggest that Trilac® is safe and only moderately effective in shortening the course of acute diarrhea in children up to 4 years of life. However, the beneficial effect was evident only in the per protocol analysis.

Key words: acute diarrhoea, probiotics, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus*

Wprowadzenie

Ostra biegunka jest jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań wśród małych dzieci. Podstawowym sposobem jej leczenia jest nawadnianie doustne lub pozajelitowe oraz wczesna realimentacja (1). Postępowanie takie zmniejsza jej nasilenia (w tym liczby stolców biegunkowych) oraz nie skraca czasu jej trwania. Wyniki wcześniejszych badań klinicznych wskazują, że określone probiotyki stosowane w uzupełnieniu terapii nawadniającej skracają czas trwania ostrej biegunki (2, 3). Probiotykem, którego skuteczność w ostrej biegunce rotawirusowej u niemowląt i małych dzieci potwierdzono w sposób powtarzalny jest *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53013), który skraca czas trwania biegunki średnio o 25 godzin (4). Jak dotąd lek ten nie jest powszechnie dostępny w Polsce. Spośród znajdujących się aktualnie na polskim rynku preparatów probiotycznych zawierających szczepy bakterii, żaden nie posiada udokumentowanego w prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych korzystnego wpływu na przebieg ostrej biegunki u dzieci.

Cel pracy

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Trilac® jako leczenia wspomagającego do standardowej terapii nawadniającej u dzieci z ostrą biegunką.

Materiał i metodyka

Badaniem z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo objęto dzieci w wieku od 1 do 48 m.z., u których ostra biegunka zdefiniowana jako oddawanie 3 lub więcej luźnych stolców w ciągu 24 godzin trwała nie dłużej niż 72 godziny przed włączeniem do badania. Rekrutacja pacjentów do badania odbywała się równolegle w trzech ośrodkach: w Krakowie (Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia CM UJ), w Kielcach (Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego) oraz w Warszawie (Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej). Po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców, u wszystkich dzieci spełniających kryteria włączenia do badania oceniano stopień odwodnienia, masę ciała, długość lub wysokość, temperaturę oraz pobierano próbki stolca w celu ustalenia etiologii biegunki (posiew stolca w kierunku *Salmonella*, *Shi-*

gella, *E. coli* i badania serologiczne na obecność antygenów rotawirusa). Z badania wyłączone pacjentów z ostrą biegunką w wywiadzie (do 14 dni wstecz), w trakcie leczenia antybiotykami, otrzymujących preparaty lub produkty probiotyczne do 7 dni przed włączeniem do badania, dzieci karmione wyłącznie piersią, chorujące na przewlekłe choroby przewodu pokarmowego lub z rozpoznanymi zespołami zaburzeń wchłaniania. W zależności od stanu klinicznego i stopnia odwodnienia, chorzy otrzymywali doustne płyny nawadniające lub dożylnie wlewy kroplowe, a następnie byli realimentowani zgodnie z polskimi i europejskimi zaleceniami (5, 6). Przez 5 dni dzieci otrzymywały ponadto (zgodnie z porządkiem chronologicznym włączania do badania) preparat aktywny (Trilac®) lub placebo 2 razy dziennie po 2 kapsułki.

Za pierwotny punkt końcowy przyjęto czas trwania biegunki po włączeniu do badania (zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia interwencji terapeutycznej do momentu oddania przez dziecko ostatniego patologicznego stolca). Dodatkowo oceniano następujące wtórne punkty końcowe: 1) liczbę i charakter stolców, 2) wymioty, 3) przyrosty masy ciała, 4) czas hospitalizacji.

Charakterystyka badanego preparatu

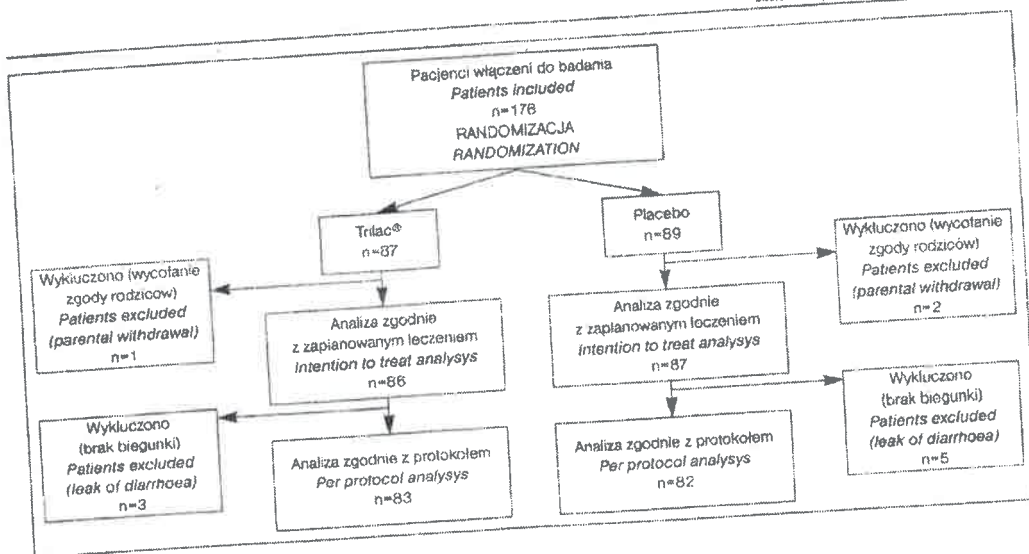
Trilac® (Allergon) jest preparatem probiotycznym zarejestrowanym w Polsce jako lek. Jedna kapsułka zawiera liofilizat 3 szczepów bakterii: *Lactobacillus acidophilus* (LaCH-5), *Lactobacillus bulgaricus* (Lb-Y 27) i *Bifidobacterium bifidum* (Bb-12) w ilości $1,6 \times 10^9$ jednostek tworzących kolonie (CFU). Placebo stanowiły kapsułki zawierające substancje pomocnicze bez dodatku bakterii. Badany preparat i placebo zostały przygotowane przez Allergon AB (Szwecja). Kapsułki oraz ich zawartość nie różniły się wyglądem zewnętrznym.

Obliczenie wielkości grupy

Za pierwotny punkt końcowy badania przyjęto czas trwania biegunki. Przy randomizacji 1:1 w celu stwierdzenia różnicy pomiędzy badanymi grupami w czasie trwania biegunki wynoszącej średnio co najmniej 24 godziny (odchylenie standardowe 48 h), przyjmując możliwość popełnienia błędu $\alpha=5\%$ i $\beta=10\%$ (moc 90%) obliczono, że do badania należy włączyć co najmniej 84 pacjentów w grupie kontrolnej i badanej (łącznie 168 dzieci).

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej do oceny częstotliwości zdarzeń użyto testu χ^2 . Do porównania zmiennych ciągłych



Ryc. 1. Etapy badania
Fig. 1. Participant flow diagram

w próbach niezależnych w zależności od ich rozkładu stosowano test t-Studenta albo Shapiro-Wilka. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Przeprowadzono analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem oraz analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (7).

Wyniki

W okresie od września 2002 r. do grudnia 2003 r. do badania włączono 176 dzieci: 87 otrzymało Trilac®, a 89

placebo. Na rycinie 1 przedstawiono etapy badania. W analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem uwzględniono 173 dzieci: 86 otrzymujących Trilac® oraz 87 w grupie placebo. Z analizy zgodnej z protokołem wykluczono 9 dzieci, u których po randomizacji nie stwierdzono biegunki (brak możliwości oceny skuteczności zastosowanej interwencji). W tej analizie uwzględniono 165 dzieci: 83 otrzymało Trilac® a 82 placebo. W tabeli 1 przedstawiono ogólną charakterystykę kliniczną badanych grup przed rozpoczęciem interwencji. Obie badane grupy nie różniły się znacząco pod względem wieku,

Tabela 1: Charakterystyka kliniczna badanych grup dzieci przed włączeniem do badania (średnia \pm SD)
Table 1: Basic characteristics (mean \pm SD)

	Trilac® n=83	Placebo n=82
Wiek (miesiące) Age (months)	20 \pm 10,7 mediana = 18	19 \pm 12,5 mediana = 15,5
Płeć (dziewczynki/chłopcy) Sex (girls/boys) [%]	52/48	49/51
Masa ciała Weight [g]	11481 \pm 3004,9	11255 \pm 3395,1
Liczba stolców biegunkowych w ciągu 24 godzin poprzedzających hospitalizację Number of stools in 24 h prior to hospitalisation	6 \pm 3,0 min. = 2 (3 pacjentów / patients) max = 15 (2 pacjentów / patients)	6 \pm 3,8 min. = 0 (1 pacjent / patient) max = 25 (1 pacjent / patient)
Liczba wymiotów w ciągu 24 godzin poprzedzających hospitalizację Number of vomits in 24 h prior to hospitalization	5,6 \pm 2,97 min. = 0 (12 pacjentów / patients) max = 12 (1 pacjent / patient)	5,2 \pm 3,34 min. = 0 (22 pacjentów / patients) max = 15 (1 pacjent / patients)
Liczba chorych z gorączką $\geq 40^\circ\text{C}$ Patients with fever $\geq 40^\circ\text{C}$	6 (7,22%)	5 (6%)
Zakażenie rotawirusem Rotavirus infection [%]	31 (37,3%)	22 (26,8%)
Zakażenie bakteryjne Bacterial infection	6 (7,22%)	14 (17%)

297

Tabela II: Wyniki analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i analizy zgodnie z protokołem
Table II: Results (based on the intention to treat and per protocol analyses)

Punkt końcowy Outcome measure	Analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem Intention to treat analysis			Analiza zgodnie z protokołem Per protocol analysis		
	Trilac® n=86	Placebo n=87	p	Trilac® n=83	Placebo n=82	p
Czas trwania biegunki Duration of diarrhoea [h]	54,6±30	61,6±34	0,15	55,9±28	66,6±31	0,017
Czas trwania biegunki HRV Duration of HRV diarrhoea [h]	52,1±28	63,5±34	0,2	53,8±25,5	67±31	<0,15
Czas trwania biegunki HRV i o nieznannej etiologii Duration of HRV and undetermined diarrhoea [h]	51,5±28,8	61,1±33,9	0,97	55,1±27,1	64,6±31,5	0,06
Wymioty Vomiting [h]	32±29	40±41	0,2	30±28	48±42	0,2
Długość hospitalizacji Hospital stay [h]	113±33	120±57	0,4	112±32	122±58	0,2

plci i masy ciała. Podobny był również wywiad dotyczący zachorowania. W tabeli II przedstawiono wyniki obu analiz: w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem oraz w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem. Różnice w czasie trwania biegunki stwierdzono jedynie w analizie zgodnie z protokołem. Bez względu na metodę analizy nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do czasu trwania biegunki o etiologii rotawirusowej, wymiotów, przyrostu masy ciała oraz czasu hospitalizacji. Stosowane leczenie nie miało wpływu na zmianę ilości i charakteru stolców: w 5 dobie interwencji 3 lub mniej stolców patologicznych stwierdzano u 65% dzieci otrzymujących preparat aktywny i u 67% chorych z grupy placebo; w tym samym czasie 6 i więcej stolców oddawało odpowiednio 2,5% i 7% dzieci. W czasie trwania interwencji nie stwierdzono działań niepożądanych, ani skutków ubocznych stosowanego leczenia.

Omówienie

Wyniki przeprowadzonego badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z placebo wskazują, że Trilac® jest bezpieczny i skraca czas trwania ostrej biegunki u dzieci <4 r.ż. średnio o 10 godzin. Efekt ten był znamieny statystycznie w analizie grup wyodrębnionych zgodnie z protokołem. W grupie dzieci z zakażeniem rotawirusowym, czas trwania biegunki u chorych otrzymujących Trilac® w porównaniu do grupy placebo był wprawdzie krótszy średnio o 13 godzin, ale różnica nie była znamienna statystycznie. Analiza przeprowadzona w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem nie wykazała znamienego statystycznie skrócenia czasu trwania ostrej biegunki w całej badanej grupie. U dzieci z zakażeniem

rotawirusowym czas trwania biegunki był krótszy średnio o 10 godzin w grupie otrzymującej Trilac®, ale różnica nie była znamienna statystycznie.

Ocena roli probiotyków w leczeniu ostrej biegunki była przedmiotem wielu wcześniejszych badań. Wyniki trzech metaanaliz (4, 8, 9) sugerują, że korzystny efekt probiotyków w ostrej biegunce jest umiarkowany, szczerzopoleżny, uzależniony od dawki, istotny klinicznie w biegunkach o etiologii wirusowej oraz największy jeżeli leczenie rozpoczęto we wczesnym okresie biegunki. Wprawdzie stosowanie probiotyków nie jest konieczne, ale obserwowane w większości badań skrócenie czasu trwania biegunki (4, 9) może mieć znaczenie praktyczne. Reasumując, wyniki przeprowadzonego u dzieci badania wykazały, że podawanie preparatu Trilac® jest bezpieczne i skraca czas trwania ostrej biegunki u dzieci <4 r.ż., ale efekt ten był znamieny statystycznie tylko w analizie w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem.

Podziękowania

Autorzy dziękują następującym lekarzom, którzy włączali pacjentów do badania. Są to: M. Gruszka¹, B. Krobicka¹, A. Wędrychowicz¹, M. Armańska², E. Godowska², A. Konstantynowicz², M. Rogóż², W. Borowski³, J. Łodyga³, A. Kasprzycka³.

¹ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywności Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; ² Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Kielcach; ³ Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej im. Dzieci Warszawy w Warszawie.

Badanie sponsorowane przez firmę MultiPharma Sweden AB i Allergon AB.



trilac

monografia



wydawca: Krotex - Poland sp. z o. o., ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

opracowanie graficzne
Marian Murawski

skład komputerowy
Sławomir Radziszewski

konsultacja naukowa
dr n. med. Kinga Kowalska - Duplaga
dr Maciej Chylak

Wstęp

Probiotyki, to żywe drobnoustroje, które wykazują dobroczynny wpływ na stan zdrowia człowieka. Odgrywają one istotną rolę w kształtowaniu prawidłowego składu mikroflory przewodu pokarmowego, leczeniu wspomagającym ostrej biegunki, biegunki poantybiotykowej, tzw. „biegunki podróży” lub biegunki spowodowanej radioterapią. Probiotyki stosowane są także w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, zaparciu, nietolerancji laktozy i hipercholesterolemii oraz w leczeniu i zapobieganiu alergii (Anderson, 2001).

Na rynku w chwili obecnej dostępna jest szeroka gama produktów reklamowanych jako preparaty probiotyczne lub żywność funkcjonalna, zawierających żywe kultury bakterii. Jednak tylko nieliczne spośród tych produktów posiadają status leków probiotycznych i zostały wobec nich przeprowadzone prawidłowe badania kliniczne.

Drobnoustroje probiotyczne to przede wszystkim bakterie należące do rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, ale także *Streptococcus thermophilus* oraz grzyby *Saccharomyces boulardii*.

Należy pamiętać, że sama przynależność rodzajowa nie przesądza jeszcze o właściwościach probiotycznych określonego szczepu, a tym samym preparatu, który ten szczep zawiera. Wszelkie wyniki badań zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* odnoszą się tylko i wyłącznie do badanego szczepu i efektu jego działania w określonych okolicznościach. Zatem wyników tych nie można rozszerzać na całą grupę bakterii.

Poniższe opracowanie zawiera informacje dotyczące probiotyków i ich wpływu na stan zdrowia człowieka oraz przedstawia dane na temat zarejestrowanego w Polsce preparatu probiotycznego - Trilac[®], zawierającego trzy szczepy bakterii.

1. Przewód pokarmowy jako bariera ochronna organizmu człowieka

Przewód pokarmowy jest miejscem bardzo specyficznym, mającym do spełnienia szeregu ważnych życiowo zadań. Stanowi naturalną granicę pomiędzy otoczeniem i środowiskiem wewnętrznym, a tym samym jest główną drogą penetracji czynników zakaźnych i potencjalnie szkodliwych. Odgrywa rolę swoistej bariery chroniącej organizm przed niekorzystnymi wpływami zewnętrznymi. Pierwszą linię obrony tworzą: soki trawienne (kwaśne pH soku żołądkowego i zasadowe pH treści dwunastnicy), enzymy proteolityczne, lizozym, laktoferyna, śluz, naturalna flora jelitowa oraz duże ilości wydzielniczej IgA (S-IgA). Kolejne bariery anatomiczne i czynnościowe to: nabłonek i błona śluzowa jelit oraz układ immunologiczny związany z przewodem pokarmowym (GALT- gut-associated lymphoid tissue).

1.1 Skład mikroflory przewodu pokarmowego

Przewód pokarmowy człowieka stanowi naturalne siedlisko wielu gatunków bakterii. Na powierzchnię około 400 m² nabłonka przewodu pokarmowego, głównie w jelicie grubym, bytuje blisko 500 szczepów bakterii o łącznej masie 1 - 1,5 kg (Tannock, 1999). Proces kolonizacji przewodu pokarmowego rozpoczyna się tuż po urodzeniu. W tym okresie kształtuje się flora jelitowa noworodka. Jej skład zależy między innymi od drogi porodu, sposobu karmienia oraz warunków środowiskowych. Skład jakościowy i ilościowy mikroflory ustala się mniej więcej około 2. r.ż. i u zdrowego człowieka podlega niewielkim wahaniom. Do drobnoustrojów naturalnie kolonizujących jelito grube człowieka należą bakterie beztlenowe z rodzaju: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, a także beztlenowe i tlenowe paciorkowce (głównie *Enterococcus*) i pałeczki *Enterobacteriaceae*. W nieco mniejszych ilościach w organizmie zdrowego człowieka występują pałeczki kwasu mlekowego - *Lactobacillus* oraz laseczki *Clostridium*. Dominującą grupę Gram-dodatnich pałeczek beztlenowych zasiedlających jelito grube tworzą bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*. Stanowią one 60 - 90% wszystkich drobnoustrojów występujących w treści kałowej niemowląt karmionych piersią. Przewaga ta jest widoczna zwłaszcza w okresie poporodowym i maleje wraz z wiekiem i zmianą nawyków żywieniowych.

Prawidłowo ukształtowana mikroflora chroni organizm gospodarza przed działaniem czynników chorobotwórczych, takich jak: *Clostridium*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* czy *Candida albicans* (Salminen, 1995).

1.2 Czynniki wpływające na skład prawidłowej flory przewodu pokarmowego

Mikroflora jelitowa stanowi stabilny ekosystem. Jej skład ilościowy i jakościowy jest charakterystyczny dla każdego człowieka. Przyczyną zmiany mikroflory jelitowej są najczęściej:

- zakażenia przewodu pokarmowego
- skutki uboczne: antybiotyków, chemioterapeutyków, leków immunosupresyjnych lub zmieniających pH przewodu pokarmowego
- radioterapia narządów jamy brzusznej
- stres

- zmiana warunków środowiskowych
- zmiana sposobu odżywiania

1.3 Błona śluzowa i nabłonek jelitowy

Anatomiczną barierę ochronną pomiędzy środowiskiem zewnętrznym i wewnętrznym przewodu pokarmowego tworzą ściśle przylegające do siebie komórki nabłonka jelitowego, warstwa śluzu oraz białka nabłonkowe o właściwościach przeciwbakteryjnych.

Komórki nabłonka jelitowego to: enterocyty (w jelicie cienkim) i kolonocyty (w jelicie grubym) oraz komórki kubkowe i komórki Panetha. Tzw. połączenia ściśle pomiedzy komórkami zmniejszają możliwość przenikania bakterii chorobotwórczych do położonych niżej tkanek i krwiobiegu, a tym samym tworzą rodzaj bariery zapewniającej ochronę przed rozprzestrzenianiem się zakażenia. Jak ważna jest właściwa przepuszczalność nabłonka jelitowego może świadczyć fakt, że szczelność tej bariery jest zdecydowanie mniejsza u niemowląt i małych dzieci. Ułatwia to przenikanie poprzez strukturę nabłonka cząsteczek alergizujących, co sprzyja częstszemu występowaniu alergii pokarmowych w tym okresie życia.

Powierzchnię komórek nabłonka pokrywa warstwa śluzu produkowanego głównie przez komórki kubkowe. Zawarte w śluzie oligosacharydy i glikokonjugaty upośledzają zdolność bakterii patogennych do adhezji, będącej często podstawą do inicjacji procesu zapalnego (Dai, 2000).

Kolejnym elementem chroniącym błonę śluzową przed uszkodzeniem jest obecność produkowanych przez nabłonek substancji białkowych. Dobrze poznana rola α -defensyn i kryptydyn (Ganz, 2000; Ouillette, 1999; Hornef, 2004) oraz angio-genin (Hooper, 2004), białek produkowanych przez komórki Panetha i wydzielanych do światła jelita. Wykazują one aktywność naturalnych antybiotyków działających przeciwko drobnoustrojom znajdującym się w świetle jelita.

W różnych stanach chorobowych może dojść do zmniejszenia produkcji śluzu czy zwiększenia przepuszczalności błon śluzowych, czyli w efekcie do przerwania bariery ochronnej.

1.4 Układ odpornościowy związany z przewodem pokarmowym

Układ immunologiczny jest złożonym zbiorem komórek, tkanek i narządów, które na drodze wzajemnych oddziaływań, poprzez produkcję rozmaitych substancji, cząsteczek lub komórek zapewniają organizmowi kompleksową ochronę. Przewód pokarmowy, a w zasadzie jelita stanowią największy narząd limfatyczny organizmu człowieka. Tkanika limfoidalna związana z jelitem (GALT) zawiera 80% wszystkich komórek produkujących przeciwciała, których masa osiąga 40 mg/kg mc/dobę. W przewodzie pokarmowym bezapelacyjnie dominuje immunoglobulina A (IgA). Jej rola polega przede wszystkim na wiązaniu antygeny i eliminowaniu go z nabłonka jelitowego bez wywoływania procesu zapalnego. Zasadniczym zadaniem jelitowego układu immunologicznego jest reakcja na dostające się tą drogą antygeny (nie tylko szkodliwe) tak, by nie dochodziło do nadmiernej indukcji odpowiedzi immunologicznej. Układ immunologiczny odpowiada także za zapewnienie tolerancji. Kępkę Peyera są głównym miejscem w przewodzie pokarmowym, do którego dostarczane

są antygeny. Na ich powierzchni znajdują się tzw. komórki nabłonkowe (M), które wiążą antygeny obecne w świetle jelita i przekazują do komórek prezentujących antygeny limfocytom T lub B. Zaktywowane limfocyty T rozwijają się w limfocyty pomocnicze Th1 lub Th2. Pierwsze z nich pobudzają limfocyty B do produkcji IgA, a drugie wpływają na różnicowanie ich i produkcję IgE. Z licznych badań wynika, że na regulację wytwarzania przeciwciał IgA wpływają także IFN- γ oraz cytokiny IL-5, IL-6 oraz IL-1 (Lasek, 2000).

W inicjowaniu oraz podtrzymaniu swoistej odpowiedzi immunologicznej biorą również udział drobnoustroje zasiedlające przewód pokarmowy. Niektóre szczepy bakterii posiadają zdolność do produkcji i uwalniania peptydów drobnocząsteczkowych, które stymulują odpowiedź immunologiczną (Isolaari, 2001). Prawidłowa mikroflora przewodu pokarmowego wpływa na dojrzewanie GALT, oraz powoduje że jest on gotowy do odpowiedzi na stymulację antygenową pod postacią intensywnej produkcji wydzielniczej IgA. Ponadto niektóre szczepy Bifidobacterium stymulują nieswoistą odpowiedź immunologiczną: wzrost leukocytów, głównie limfocytów i fagocytów, oraz produkcję prozapalnych cytokin.

1.5 Ochronne działanie prawidłowej mikroflory przewodu pokarmowego - mechanizm

Prawidłowo zbilansowana mikroflora przewodu pokarmowego zapewnia swojemu gospodarzowi ochronę przed różnymi zakażeniami. Zwierzęta pozbawione naturalnej flory bakteryjnej (tzw. germ-free) są niezwykle podatne na wszelkie infekcje. Również działania, których skutkiem jest zubożenie mikroflory przewodu pokarmowego (np. antybiotykoterapia lub radioterapia), zwiększają ryzyko rozwoju zakażeń (Guarner, 2003).

Fizjologiczna flora jelitowa, a zwłaszcza bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, zapobiega rozwojowi bakterii potencjalnie chorobotwórczych i wzmacnia odporność. Zachodzi to na drodze następujących mechanizmów:

- konkurencja o miejsce wiązania z receptorami na powierzchni komórek nabłonka (zazwyczaj wstępem do zakażenia jest przyleganie bakterii chorobotwórczych do nabłonka)
- produkcja kwasu mlekowego, co powoduje obniżenie pH środowiska i zapobiega rozwojowi flory patogennej
- współzawodnictwo o składniki odżywcze
- stymulacja wytwarzania przeciwciał
- produkcja bakteriocyn, naturalnych czynników działających bakterioobójczo
- wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), niezbędnych w odżywianiu kolonocytów

2. Probiotyki – informacje podstawowe

2.1 Definicja

Słowo „probiotyk” pochodzi z języka greckiego („πρобиотικ”) i oznacza „dla życia”. W 1989 roku Fuller zdefiniował probiotyki jako „żywe drobnoustroje, które dodane do pożywienia wpływają korzystnie na stan zdrowia człowieka lub zwierzęcia poprzez poprawę równowagi mikrobiologicznej w jego przewodzie pokarmowym”. Na przestrzeni lat kolejni badacze proponowali uzupełnienie tej klasycznej definicji o stwierdzenie, że działanie probiotyczne mogą wykazywać zarówno pojedyncze szczepy jak i działająca synergistycznie mieszanka kilku szczepów (Havenaar, 1992) oraz podkreślali zależność efektu probiotycznego od dawki (czyli ilości spożytych drobnoustrojów), (Guarner, 1998). Obecnie najczęściej akceptowana jest definicja zaproponowana przez Salminen (1999), zgodnie z którą probiotyki to produkty zawierające komórki drobnoustrojów lub ich fragmenty, które wywierają korzystny wpływ na stan zdrowia człowieka.

2.2 Jakie warunki muszą spełniać drobnoustroje probiotyczne stosowane u ludzi?

Drobnoustroje mogą być uznane za probiotyki, jeśli spełniają poniższe kryteria (Dunne, 2001):

- a. są pochodzenia ludzkiego
- b. nie wykazują cech chorobotwórczych
- c. są odporne na procesy technologiczne stosowane w produkcji/przygotowaniu (tzn. są zdolne do przetrwania)
- d. są odporne na działanie kwasu solnego i żółci
- e. wykazują adhezję do komórek nabłonka przewodu pokarmowego
- f. posiadają zdolność kolonizacji przewodu pokarmowego
- g. mogą wytwarzać substancje przeciwbakteryjne
- h. korzystnie zmieniają odpowiedź immunologiczną

Bakterie probiotyczne muszą być bardzo dobrze scharakteryzowane. Niezbędna jest identyfikacja każdego szczepu w oparciu o nowoczesne metody biologii molekularnej. Cechy przypisywane bakteriom probiotycznym muszą być udokumentowane w prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach, których wyniki można zweryfikować. Ponadto, bakterie te muszą wykazywać stabilność w preparatach bądź produktach, w których się znajdują (Saarela, 2000).

2.3 Mechanizm działania probiotyków

Przewód pokarmowy jest naturalnym docelowym miejscem działania probiotyków. Liczne badania przeprowadzone in vitro i na zwierzętach wykazały, że określone szczepy bakterii probiotycznych chronią organizm przed szkodliwym działaniem drobnoustrojów chorobotwórczych poprzez hamowanie ich przylegania, zasiedlenia i/lub rozmnażania w przewodzie pokarmowym (Coconnier, 1993; Saxelin, 2005). Nie do przecenienia jest także konkurencja o substancje odżywcze

w świetle jelita oraz blokowanie drobnoustrojów chorobotwórczym miejsc przylegania do nabłonka. Niektóre spośród bakterii probiotycznych wytwarzają substancje działające przeciwko innym drobnoustrojom. Do substancji tych należą kwas mlekowy i octowy, nadtlenek wodoru i bakteriocyny.

Produkowane przez bakterie kwasu mlekowego krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe przyczyniają się do tworzenia kwaśnego środowiska w świetle jelit, co nie sprzyja rozwojowi większości szczepów patogennych.

Probiotyki a odpowiadź immunologiczna

Badania wykazały, że probiotyki stymulują bądź modyfikują nieswoistą i swoistą odpowiadź immunologiczną na zakażenie. Mogą zwiększać liczbę krążących limfocytów i ich proliferację. Stymulują fagocytozę, zwiększają produkcję cytokin (w tym interferonu gamma). Niektóre szczepy *Lactobacillus* hamują wiązanie patogennych szczepów *E. coli* do nabłonka poprzez pobudzenie produkcji i wydzielania śluzu. Probiotyki stymulują śluzówkową barierę ochronną i zapobiegają powstawaniu strukturalnych i czynnościowych uszkodzeń powodowanych przez patogeny jelitowe w brzošku szczoteczkiowym enterocytów, poprzez wpływ na tzw. mechanizm „cross-talk” pomiędzy patogenem a komórkami gospodarza (hamują przekazywanie sygnału komórkowego).

Niektóre probiotyki stymulują wytwarzanie IgA, a hamują produkcję działających prozapalnie immunoglobulin, np. IgE.

Probiotyki znajdując się w ścisłym kontakcie z błoną śluzową jelita wchodzi w interakcję z układem immunologicznym. Antygeny bakteryjne stymulują produkcję przede wszystkim związanych z limfocytami Th1 cytokin IL-6, IL-12, IL-18 i IFN- γ , a hamują odpowiadź typu Th2 poprzez IL-4. Efektem tego działania jest zmniejszenie produkcji IgE i zmniejszenie odpowiadzi alergicznej oraz zwiększenie produkcji IgA.

2.4 Czym różnią się poszczególne szczepy bakterii probiotycznych? Dobór probiotyków.

Postulowane korzyści ze stosowania bakterii probiotycznych dotyczą całej grupy tych bakterii. Nie oznacza to, że każdy szczep musi wykazywać wszystkie przypisywane probiotykom działania. Przy wyborze odpowiedniego preparatu probiotycznego do stosowania w praktyce lekarskiej bardzo ważne jest uświadomienie sobie faktu, że wyników badań dotyczących określonego szczepu nie można przez analogię przenosić na inny, nawet blisko spokrewniony szczep, nie mówiąc już o innym rodzaju bakterii. Na przykład szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG - ATCC 53103 posiada bardzo dobrze udowodnione działanie w leczeniu wspomagającym i zapobieganiu biegunce rotawirusowej u dzieci, jak również w prewencji chorób alergicznych. Wyniki te dotyczą jednak tylko i wyłącznie szczepu oznaczonego symbolem GG - ATCC 53103 i nie mogą być odnoszone do innych bakterii *Lactobacillus rhamnosus*.

Poszczególne szczepy bakterii probiotycznych różnią się także między sobą zdolnością do przetrwania pasażu przez przewód pokarmowy i kolonizacji.

Nie ulega wątpliwości, że właściwości probiotyczne są przede wszystkim szcze- polażne. Dlatego każdy, potencjalnie probiotyczny szczep bakterii, powinien być do- kładnie zidentyfikowany i zaklasyfikowany według obowiązujących zasad nomenklatury międzynarodowego. Zgodnie z zaleceniami FAO i WHO (2001) po analizie fenotypowej

powinny zostać przeprowadzone badania genetyczne z zastosowaniem nowoczesnych metod takich jak hybrydacja DNA/DNA lub sekwencjonowanie 16S RNA.

Podstawowym zadaniem probiotyku jest wywarcie dobroczynnego wpływu na stan zdrowia człowieka. Wszystkie potencjalne szczepy probiotyczne powinny być przebadane pod kątem ich przeżywalności w miejscu docelowym, jak również musi być określony korzystny efekt ich działania.

Kolejnym bardzo ważnym zagadnieniem jest dawka bakterii probiotycznych dostarczana w trakcie spożywania określonego produktu. Efekt działania probiotyku zależy od stosowanej dawki. W większości badań klinicznych minimalna dawka dobowo wynosiła 10^6 - 10^9 CFU.

2.5 Zastosowanie probiotyków

Od szeregu lat probiotyki są stosowane w leczeniu wspomagającym i zapobieganiu występowania licznych chorób. Prowadzone są także badania kliniczne oceniające działanie wybranego szczepu lub szczepów w ściśle zdefiniowanych sytuacjach klinicznych.

2.5.1 Zakażenia przewodu pokarmowego – ostre biegunki

Na całym świecie ostro biegunka stanowi poważny problem zdrowotny. W krajach uprzemysłowionych dominującym czynnikiem infekcyjnym są wirusy (a zwłaszcza rotawirus), natomiast w krajach rozwijających się za zakażenie w równym stopniu odpowiedzialne są bakterie i wirusy, nieco rzadziej pierwotniaki. Podstawowym sposobem leczenia ostrej biegunki jest przywrócenie i utrzymanie prawidłowego nawodnienia organizmu, przy zastosowaniu doustnych płynów nawadniających (DPN) lub drogą pozajelitową. Wyniki licznych badań klinicznych wskazują, że niektóre szczepy probiotyczne wpływają korzystnie na przebieg leczenia ostrej biegunki, zwłaszcza o etiologii rotawirusowej (Szajewska, 2001; Kowalska - Dupłaga, 2004).

Wykazano także, korzystne działanie probiotyków w zapobieganiu wystąpienia biegunki infekcyjnej w populacji dziecięcej (Saavedra, 1994; Szajewska, 2001).

Szereg szczepów probiotycznych wykazuje potwierdzoną badaniami in vitro zdolności do hamowania wzrostu i adhezji bakterii chorobotwórczych (Coconnier, 1997; Hudault, 1997; Gopal, 2001).

2.5.2 Biegunka poantybiotykowa i zakażenie *Clostridium difficile*

Biegunka jest częstym powikłaniem antybiotykoterapii, zwłaszcza z użyciem klindamycyny, ampicyliny, amoksyliny lub cefalosporyn III generacji. Jej przyczyną jest zaburzenie naturalnego ekosystemu przewodu pokarmowego. W niektórych przypadkach prowadzi to do nadmiernego rozmnożenia pałeczek *Clostridium difficile* oraz wystąpienia objawów związanych z produkcją toksyn. Badania kliniczne wykazały skuteczność określonych szczepów probiotycznych (głównie *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus GG*) zarówno w zapobieganiu biegunc- ce poantybiotykowej jak i w zmniejszeniu nasilenia jej przebiegu (Marteau, 2001; D'Souza, 2002). Probiotyki sprzyjają także szybszemu wyrównywaniu zaburzeń flory bakteryjnej powstałych na skutek antybiotykoterapii (Black, 1991).

2.5.3 Biegunka podróżnych

Jest to szczególna postać biegunki, która występuje u turystów pochodzących z wyjątkiem z krajów uprzemysłowionych, podróżujących do państw rozwijających się, o niższym poziomie sanitarnym. Przyczyną biegunki podróżnych są najczęściej zakażenia bakteriami jelitowymi, głównie enterotoksycznymi szczepami *E. coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* lub *Shigella*. Zalecenia dotyczące zapobiegania bieguncie podróżnych obejmują: przestrzeganie zasad higieny, unikanie spożywania bieguncie nadszereżonych produktów, podawanie preparatów bizmutu lub antybiotykoterapia. Uszczelnieniem dla stosowania probiotyków w bieguncie podróżnych jest wykorzystanie mechanizmu współzawodnictwa o miejsce i składniki pokarmowe pomiędzy florą komensalną a patogenną (Bleck, 1989; Hilton, 1996).

2.5.4 Alergie pokarmowe

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, że stosowanie probiotyków zmniejsza ryzyko chorób atopowych i alergii pokarmowych. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo wykazano, że podawanie *Lactobacillus GG* kobietom w ciąży oraz niemowlętom do 6 m. z. znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia atopowego zapalenia skóry (Kalliomaki, 2003). Podobne wyniki uzyskano podając probiotyki kobietom w okresie ciąży i pierwszych miesiącach karmienia piersią (Rautava, 2002). W badaniu przeprowadzonym przez Rosenfeldta (2003) u dzieci starszych niż 12 lat przeciwzapalne probiotyki oraz wpływ na kliniczne objawy AZS. W grupie pacjentów poddanych interwencji obserwowano znacząco częstsze ustępowanie zmian skórnych. Efekt ten był widoczny zwłaszcza u dzieci ze zwiększonym stężeniem IgE.

Probiotyki wpływają na przepuszczalność ściany jelita i korzystnie zmieniają florę bakteryjną w świetle przewodu pokarmowego. Wzmacniają immunologiczną barierę ochronną poprzez stymulację produkcji wydzielniczej IgA oraz hamowanie procesu zapalnego. To ostatnie działanie odbywa się na drodze zmniejszenia aktywności fagocytozy, nasilenie rozpadu antygenów pokarmowych i modyfikacji wydzielania cytokin poprzez Th2 (zmniejszenie produkcji IgE), (Kirjavainen, 1999).

2.5.5 Nietolerancja laktozy

Laktoza jest podstawowym dwucukrem zawartym w mleku wszystkich ssaków. Składa się z glukozy i galaktozy. Nietolerancja laktozy wynika z braku lub obniżenia aktywności w brzożku szczoteczkowym błony śluzowej jelita cienkiego enzymu β -galaktozydazy (laktozy) i dotyczy niemal 2/3 dorosłej populacji. W praktyce klinicznej najczęściej mamy do czynienia z nietolerancją laktozy typu dorosłych (aktywność enzymu jest prawidłowa u noworodków i obniża się wraz z wiekiem) oraz postacią wtórną, wynikającą z uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego. Objawy nietolerancji laktozy to: bóle brzucha, wzdęcia, krucznięcia i przelewanie, nudności oraz biegunka. Są one spowodowane przechodzeniem niestrawionej laktozy do światła jelita grubego, gdzie ten dwucukier ulega fermentacji i stanowi czynnik osmotyczny ściągający wodę do światła jelita. Postępowanie dietetyczne w przypadku nietolerancji laktozy polega na utrzymaniu diety niskolaktosowej. Fermentowane produkty mleczne są zwykle dobrze tolerowane przez chorych. Zawarte w nich pałeczki kwasu mlekowego, wytwarzają enzymy rozkładające laktozę w jelicie cienkim, zastępując tym samym przynajmniej częściowo, brakujący enzym natywny (de Vrese, 2001).

Osoby z nietolerancją laktozy mogą i powinny spożywać produkty probiotyczne, gdyż poprawiają one tolerancję tego dwucukru.

3. Charakterystyka produktu probiotycznego Trilac®

3.1 Skład Trilacu®

Trilac® (Allergon) jest preparatem probiotycznym zarejestrowanym w Polsce jako lek. Jedna kapsułka zawiera liofilizat 3 ściśle zdefiniowanych i starannie dobranych szczepów bakterii:

Lactobacillus acidophilus (LaCH-5)
Lactobacillus bulgaricus (Lb-Y 27)
Bifidobacterium lactis (Bb-12)

W jednej kapsułce znajduje się $1,6 \times 10^9$ jednostek tworzących kolonie (CFU). Trilac® produkowany jest w postaci kapsulek, które są łatwe do przełknięcia. Młodszym dzieciom można wysypać zawartość kapsułki i podać z dodatkiem płynu.

Bakterie te spełniają wymogi stawiane szczepom probiotycznym. Niewątpliwie najlepiej udokumentowane jest korzystne działanie szczepu *Bifidobacterium lactis* (Bb-12). Wykazano, że bakterie wchodzące w skład Trilacu® wykazują synergistyczne działanie.

3.2 Bifidobacterium lactis Bb-12

Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* stanowią istotny składnik prawidłowej mikroflory przewodu pokarmowego człowieka i odgrywają ważną rolę w rozwoju układu immunologicznego związanego z przewodem pokarmowym. Szczególnie licznie bakterie te występują w przewodzie pokarmowym zdrowych noworodków karmionych piersią. Dlatego zakażenie przewodu pokarmowego u tych dzieci występującej rzadziej i przebiegającej łagodniej niż u ich rówieśników żywnościowo sztucznie. Jak wykazały badania kliniczne dzieci karmione mieszankami zawierającymi bakterie probiotyczne: *Bifidobacterium lactis* i *Streptococcus thermophilus* rzadziej chorowały na ostrą biegunkę o etiologii rotawirusowej (Saavedra, 1994). W omawianym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo wzięły udział dzieci hospitalizowane z innego powodu niż biegunka. Przy przyjęciu na drogę randomizacji dzieci były przydzielane do grupy otrzymującej mieszankę standardową lub wzbożoną w probiotyki. W trakcie hospitalizacji biegunkę szpitalną stwierdzono u 1/3 dzieci żywnościowo wzbożoną standardową i tylko u 2 dzieci otrzymujących mieszankę wzbożoną w *Bifidobacterium lactis* i *Streptococcus thermophilus*. Wykazano również, że *Bifidobacterium lactis* (Bb-12) cechuje bardzo dobra adhezja do błony śluzowej przewodu pokarmowego zarówno w stanie zdrowia jak i podczas infekcji rotawirusowej (Juntunen, 2001).

W badaniu randomizowanym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo, Isolaari (2000) wykazała, że podawanie mieszanki zawierającej *Bifidobacterium lactis* (Bb - 12) niemowlętom z wypryskiem atopowym znacznie zmniejszyło nasilenie zmian skórnych. Wszystkie włączone do badania niemowlęta były uprzednio karmione wyłącznie pokarmem naturalnym. Nasilenie zmian

skórnych oceniano w skali SCORAD i przed włączeniem do badania wynosiło ono średnio 16 punktów (od 7 do 25). Po 2 miesiącach badania, u dzieci otrzymujących mieszanekę wzbogaconą Bifidobacterium lactis (Bb-12) nasilenie zmian wynosiło od 0 do 3,8 punktów.

Jednym z kryteriów doboru bakterii probiotycznych jest zdolność adhezji do komórek nabłonka. Salminen i wsp. (1996) wykazali, że Bifidobacterium lactis Bb-12 bardzo dobrze adhezuje do badanych linii komórkowych, substancji zewnątrzkomórkowych i rekombinowanych błon. Wyniki te zostały potwierdzone także przez innych badaczy (Juntunen, 2001; Kirjavainen, 1998; Ouwehand, 2000). Szczep ten charakteryzuje się wysoką opornością na działanie kwasów żołądkowych, dzięki czemu może dobrze przetrwać pasaż przez górny odcinek przewodu pokarmowego (Klaver, 1993; Miettimen, 1998; Alander 2001). W badaniach na zwierzętach (Silvy, 1999) wykazano, że Bifidobacterium lactis Bb-12 hamuje inwazję i osiedlanie się chorobotwórczych bakterii Salmonella enteritidis. Podsumowując informacje dotyczące stosowania Bifidobacterium lactis Bb-12 należy stwierdzić, że szczep ten spełnia wymogi stawiane bakteriom probiotycznym.

3.3 Zastosowanie Trilac[®] w leczeniu ostrej biegunki

Biegunka jest jedną z najczęstszych chorób wieku niemowlęcego i dziecięcego. Rocznie na całym świecie notuje się 1,5 miliarda epizodów biegunki u dzieci poniżej 5 roku życia.

Podstawowym sposobem leczenia ostrej biegunki jest skuteczne nawadnianie drogą doustną lub pozajelitową. Wyniki kilku metaanaliz skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu wspomagającym ostrej biegunki (Szajewska, 2001; Huang, 2002; Van Niel, 2002). Należy jednak podkreślić, że większość preparatów zarejestrowanych w Polsce zawiera drobnoustroje o nieudokumentowanej skuteczności klinicznej w leczeniu ostrej biegunki (Szajewska, 2002). W tym gronie Trilac[®] stanowi chlubny wyjątek. W trzech ośrodkach pediatrycznych w Polsce przeprowadzono badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności preparatu Trilac[®], zawierającego 3 szczepy bakterii (*L. acidophilus*, *B. lactis*, *L. bulgaricus*) w leczeniu ostrej biegunki u dzieci. Badaniem z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo objęto 176 dzieci do 4. r.ż. z ostrą biegunkę trwającą nie dłużej niż 72 godziny przed rozpoczęciem podawania Trilac[®]. U wszystkich dzieci prowadzono nawadnianie zgodnie z zapotrzebowaniem. Dzieci przydzielono losowo do 2 grup otrzymujących (1) Trilac[®] ($1,6 \times 10^9$ CFU) lub (2) placebo, dwa razy dziennie przez 5 dni (tab.1).

Analiza zgodnie z protokołem wykazała, że czas trwania biegunki bez względu na etiologię był krótszy w grupie otrzymującej Trilac[®] w porównaniu do grupy placebo ($56,77 \pm 27,99$ h vs. $66,59 \pm 30,71$ h; $p = 0,017$, różnica średnich -10 h; 95% CI $-18,8$ do $-0,9$). W grupie dzieci chorych na biegunkę rotawirusową czas trwania biegunki o etiologii rotawirusowej był krótszy w grupie otrzymującej Trilac[®] niż w grupie placebo, ale różnica nie była znamienna statystycznie ($53,78 \pm 25,45$ h vs. $66,9 \pm 30,8$ h; $p < 0,15$) (tab.2). W czasie interwencji nie stwierdzono działań niepożądanych Trilac[®].

Wyniki badania wskazują, że Trilac[®] jest bezpieczny i skraca czas trwania ostrej biegunki u dzieci < 4 r.ż.

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup dzieci

	Trilac [®] n = 83	Placebo n = 82
Wiek (miesiące)	20 ± 10,7 mediana = 18	19 ± 12,5 mediana = 15,5
Płeć (dziewczynki/chłopcy) (%)	52/48	49/51
Masa ciała (gramy)	11481 ± 3004,9	11255 ± 3396,1
Liczba stolców biegunkowych w ciągu 24 godz. poprzedzających hospitalizację	6 ± 3,0	6 ± 3,8
Liczba wymiotów w ciągu 24 godz. poprzedzających hospitalizację	5,6 ± 2,97	5,2 ± 3,34
Liczba chorych z gorączką ³ 40° C	6 (7,22%)	5 (6%)
Zakażenie rotawirusem (%)	31 (37,3%)	22 (26,8%)
Zakażenie bakteryjne	6 (7,22%)	14 (17%)

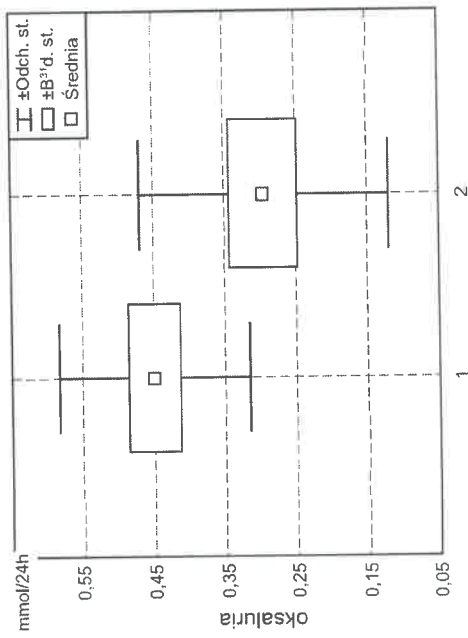
Tabela 2. Wpływ stosowania Trilac[®] na przebieg epizodu biegunkowego.

Punkt końcowy	Trilac [®] N=83	Placebo N=82	p
Czas trwania biegunki (h)	56,8±28	66,6±31	0,017
Czas trwania biegunki HRV (h)	53,8±25,5	67±31	<0,15
Czas trwania (h) biegunki HRV i o nieznanej etiologii	55,1±27,1	64,6±31,5	0,06
Wymioty (h)	30±28	48±42	0,2
Długość hospitalizacji (h)	112±32	122±58	0,2

3.4 Podawanie Trilac[®] zmniejsza oksalurię

Właściwa flora jelitowa ma wpływ na prawidłowy metabolizm szczawianów, tzn. zapobiega ich nadmiernej absorpcji. Kozłowski (2003) przeprowadził badanie, w którym wzięło udział 45 dzieci (średnia wieku 12 lat) z kamicą szczawianowapornową. U wszystkich dzieci oznaczono wydalanie w moczu wapnia, fosforu, potasu, magnezu oraz kwasu moczowego. Czternastu chorych z oksalurią $> 0,3$ mmol/24 h otrzymywało przez 1 miesiąc preparat Trilac[®] (3 x 2 kapsułki, czyli $9,6 \times 10^9$ CFU).

Zmniejszenie oksalurii o 15 do 93% stwierdzono u 11 pacjentów. U ponad 57% chorych stwierdzono zmniejszenie wskaźnika magnezowo-wapniowego w moczu. Korzystny efekt leczenia utrzymywał się również w miesiąc po jego zaprzestaniu.



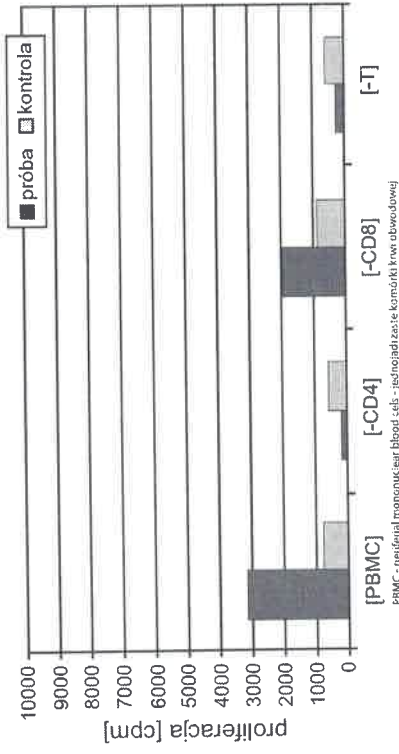
rys. 1 Średnie wartości oksalurii... (Przegląd Pediatr. 2003; 33: str. 315)

14

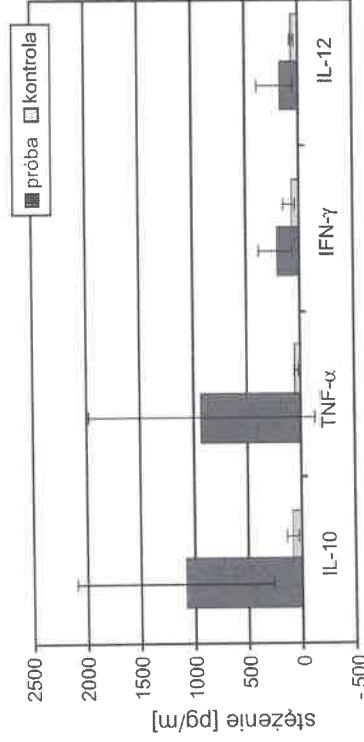
3.5 Wpływ Trilac[®] na odpowiedź immunologiczną

Liczne badania dowodzą, że bakterie tworzące mikrośrodkowisko przewodu pokarmowego, a zwłaszcza bakterie kwasu mlekowego odgrywają istotną rolę w modyfikowaniu odpowiedzi immunologicznej. Celem badania przeprowadzonego in vitro, była ocena wpływu preparatu Trilac[®] na: proliferację jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, profil syntetyzowanych cytokin oraz ekspresję receptorów na monocytach i limfocytach biorących udział w swojej i nieswoistej odpowiedzi immunologicznej (Michałkiewicz, 2003). Stwierdzono, że preparat Trilac[®] tylko w niewielkim stopniu pobudza proliferację jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, co ma odzwierciedlenie w produkcji limfocytów pomocniczych CD4+. Umiarkowana aktywacja limfocytów CD4 + stanowi przypuszczalnie prawidłową odpowiedź układu immunologicznego na kontakt z bakteriami probiotycznymi. Limfocyty CD4+ odgrywają rolę zarówno w rozwoju tolerancji pokarmowej (zapobieganiu alergii) jak i mediowaniu odpowiedzi zapalnej na kontakt z czynnikiem chorobotwórczym. Rodzaj i nasilenie odpowiedzi zależy od profilu produkowanych cytokin. Podawanie Trilacu[®] zmniejsza wydzielanie IL-12 i IFN-γ i sprzyja zwiększonej produkcji TNF-α i IL-10.

Podawanie Trilacu[®] inicjuje i zapewnia zależną od TNF-α odpowiedź na kontakt z antygenem oraz hamuje szkodliwe, prozapalne działania wywierane przez IL-12 i IFN-γ. Trilac[®] zwiększa także ekspresję receptorów powierzchniowych (CD14, IL-2R, HLA-DR, ICAM-1, CD80) na monocytach. Zwiększenie ekspresji receptora CD14 zwiększa zdolność monocytów do wiązania lipopolisacharydowego (LPS) składnika ścian drobnoustrojów gram ujemnych, co stanowi ważny mechanizm obronny przeciwko tym bakteriom (Strober, 1998). Szereg przemian związanych ze zwiększoną ekspresją IL-2 prowadzi w efekcie do zwiększenia aktywności fagocytarnej i cytotoksycznej monocytów.



rys. 2 Wpływ trilacu[®] na komórki układu odpornościowego



rys. 3 Wpływ trilacu[®] na stężenie cytokin

Natomiast receptory HLA-DR i CD80 są zaangażowane w przekazywanie sygnału aktywującego limfocyty T (Ziegler-Hetbrock, 1993; Lanier, 1995). W oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono, że trzy szczepy bakterii (*L. acidophilus*, *B. lactis*, *L. bulgaricus*) wchodzące w skład preparatu Trilac[®] wywierają korzystny wpływ immunomodulujący.

3.6 Bezpieczeństwo stosowania probiotyków i Trilacu®

Bakterie kwasu mlekowego służyły człowiekowi od zarania dziejów a ich właściwości były wykorzystywane przede wszystkim do wytwarzania określonych produktów spożywczych: jogurtów, kefirów czy innych przetworów pochodzących z fermentowanego mleka.

To wieloletnie wykorzystanie bakterii kwasu mlekowego i Bifidobacterium w przemyśle spożywczym stwarza podstawy do uznania ich jako bezpieczne w stosowaniu (GRAS – „generally regarded as safe”) u ludzi (Klaenhammer, 1999). Jak dotąd nie ma doniesień o powikłaniach w postaci np. posocznicy wywołanej stosowaniem Bifidobacterium. Bifidobacterium lactis (Bb12) jest szczepem uznawanym za wysoce bezpieczny i dodawanym do mieszanek przeznaczonych do żywienia niemowląt (Borriello, 2003; Saarela, 2000; Saavedra, 2004).

Jedną z bardzo ważnych cech probiotyków jest ich oporność na powszechnie stosowane antybiotyki. Wyniki badania przeprowadzonego przez Delgado (2005) wykazały, że żaden z badanych szczepów Bifidobacterium, jak również Lactobacillus (w tym Lactobacillus acidophilus) nie wykazał oporności na wankomycynę, penicylinę, amoksyycylinę czy chloramfenikol. Bakterie z rodzaju Bifidobacterium wykazują także wrażliwość na powszechnie stosowane antybiotyki o szerokim spektrum działania takie jak erytromycyna i klindamycyna (Charteris, 1998). Natomiast większość badanych szczepów Lactobacillus oraz niektóre szczepy Bifidobacterium były odporne wobec metronidazolu.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że Trilac® jest bezpieczny i może być stosowany nawet u małych dzieci.

Podsumowanie

Trilac® jest preparatem o dobrze udokumentowanych właściwościach probiotycznych. Może być stosowany zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Wskazaniem do stosowania Trilacu® są biegunki ostre oraz inne stany przebiegające z zaburzeniem prawidłowego składu flory przewodu pokarmowego. Preparat konfekcjonowany jest w postaci łatwych do przełknięcia kapsulek. Młodszym dzieciom oraz osobom mającym trudności z przełykaniem zawartość kapsułki można wysypać i podać z dodatkiem płynu.

Zawartość trzech szczepów o udokumentowanym działaniu synergistycznym sprawia, że Trilac® jest unikalnym preparatem na polskim rynku.

Tym, co wyróżnia Trilac® spośród licznych grona produktów probiotycznych jest udokumentowanie jego działania w wielośrodkowych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Alander M, Matto J, Kneifel W i in. (2001): Effect of galacto-oligosaccharid-supplementation on human faecal microflora and on survival and persistence of *Bifidobacterium lactis* BB-12 in the gastrointestinal tract. *Int Dairy J*; 11: 817-825
2. Andersson H, Asp NG, Bruce A i in (2001): Health effects of probiotics and prebiotics: a literature review on human studies. *Scand J Nutr*; 45: 58-75
3. Black FT, Einarsson K, Lidbeck A i in. (1991): Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. *Scand J Infect Dis*; 23: 247-254
4. Black FT, i in. (1989): Prophy-lactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhoea. *Travel Med*; 8: 1750-1753
5. Boriello SP, Hammes WP, Holzapfel W i in. (2003): Safety of probiotics that contain Lactobacilli or Bifidobacteria. *CID*; 36:775-780
6. Charteris WP, Kell PM, Morelli L, Collins JK (1998): Antibiotic susceptibility of potentially probiotic Bifidobacterium isolates from the human gastrointestinal tract. *Let Appl Microbiol*; 26: 333-337
7. Cocomier MH, Lievin V, Bernet-Camard MF i in. (1997): Antibacterial effect of the adhering human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol*; 64: 4573-4580
8. D'Souza AL, Rejkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ (2002) Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*; 324: 1361-1366
9. Dai D i in. (2000). Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; Suppl 2: S23-S33
10. de Vrese M., Stegelmann A, Richter B, Fenselau S. (2001): Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr*;73(suppl):421-429
11. Delgado S, Florez AB, Mayo B (2005): Antibiotic susceptibility of Lactobacillus and Bifidobacterium species from the human gastrointestinal tract. *Current Microbiol*; 50: 202-207
12. Dunne C, O'Mahony L, Murphy E i in. (2001): In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr*; 73: 386S-392S
13. Fuller R (1989): Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*; 66: 365-378
14. Gantz T (2000): Paneth cells – guardians of the gut cell hatchery. *Nat Immunol*; 1: 99-100
15. Gopal PK, Prasad J, Smart J, Gill HS (2001): In vitro adherence properties of Lactobacillus rhamnosus DR20 and Bifidobacterium lactis DR10 strain and their antagonistic activity against an enterotoxigenic *Wschenichai coli*. *Int Food Microbiol* 67 (3); 207-216
16. Guarner F, Malagelada JR (2003): Gut flora in health and disease. *The Lancet*; 360: 512-519
17. Guarner F, Schaafsma GJ (1998): Probiotics. *Int J Food Microbiol*, 39: 237-238
18. Havenaar R, Huis in't Veld JHJ (1992): Probiotics: A general view. in: Wood BJ: *The Lactic Acid Bacteria*, vol. 1: *The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*, Chapman & Hall, N. York; 209-224
19. Hilton E i in. (1996): Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrhoea preventative. *J Trav Med*; 4:3-7

20. Hooper LV i in. (2003): Angiogenins: a new class of microbial proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*; 4: 269-273
21. Hornef MW i in. (2004): Increased diversity of intestinal antimicrobial peptides by covalent dimer formation. *Nat Immunol*; 5: 836-843
22. Huang J.S. i in. (2002) Efficacy of probiotics use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.*; 47: 2625-2634
23. Hudault S, Lievin V, Bernet-Camard MF, Servin AL (1997): Antagonistic activity in vitro and in vivo exert by Lactobacillus casei (strain GG) against *Salmonella typhimurium* infection. *Appl Environ Microbiol*; 63: 513-518
24. Isolauri E i in. (2001): Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*; 73: 444S-450S
25. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouvehand AC i in. (2001): Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*; 8: 293-296.
26. Juntunen M., Kirjavainen PV, Ouvehand AC i in. (2001): Adherens of probiotic to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus. *Clin Diagn Lab Immunol*; 8: 293-296
27. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi i in. (2001): Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 357: 1076-1079
28. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T i in. (2003): Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 361: 1869-1871
29. Kirjavainen PV, Apostolou E, Salminen S, Isolauri E. (1999): New aspects of probiotics - a novel approach in the management of food allergy. *Allergy*; 54: 909-915
30. Kirjavainen PV, Ouvehand AC, Isolauri E i in. (1998): The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. *FEMS Microbiology Letters*; 167: 185-189
31. Klaenhammer TR, Muller MJ (1999): Selection and design of probiotics. *Int J Food Microbiol*; 176:260-264
32. Klaver F, van der Meer R (1993): The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacillus and Bifidobacterium bifidum is due to their bile salt deconjugating activity. *Appl and Environ Microbiol*; 59: 1120-1124
33. Kowalska-Duplaga K, Fyderek K, Szajewska H, Radoslaw J (2004): Ocena skuteczności preparatu Trilac w leczeniu ostrej biegunki u niemowląt i małych dzieci – wielośrodkowe badania z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby z placebo. *Pediatria Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka*; 3: 295-299
34. Kozłowski J, Spadło A, Zmysłowska A, Bodalski J (2003): Ocena wpływu podażu pałeczek kwasu mlekowego na wielkość oksalurii u dzieci z kamica szczawianowo-wapniową. *Prz. Pediatr*; 4: 313-316
35. Lanier LL, Fallon S, Somoza Ch i in. (1995): CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) provide similar costimulatory signals for T cell proliferation, cytokine production, and generation of CTL. *J Immunol*; 154: 97-105
36. Lasek W (2000): Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi. W *Immunologia* pod red. Jakóbsiaka M. PWN; 336-354

37. Marteau RP, de Vrese M, Cellier CJ i in. (2001) Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr*;73 (Suppl): 430S-436S
38. Miettinen M, Alander M, von Wright A i in. (1998): the survival and cytokine induction by Lactic acid bacteria after passage through a gastrointestinal model. *Microbiol Ecology in Health and Disease*; 10: 141-147
39. Oullette AJ (1999). Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. *Am J Physiol*; 277: G257- G261
40. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shorrt C i in. (1999): Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal*; 9: 43-52
41. Raport FAO/WHO (2001): Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactoc Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 1-4 October 2001
42. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. (2002): Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*; 109: 119-121
43. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD i in. (2003): Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 111: 389-395
44. Saarela M, Mogensen G, Fonden R i in. (2000): Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol*; 84: 197-215
45. Saarela M, Mogensen G, Fonden R i in. (2000): Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol*; 84: 197-215
46. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken R (2004): Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr*; 79:261-267
47. Saavedra JM, Bauman NA Oung I i in (1994): Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding rotavirus. *Lancet*; 344: 1046-1049
48. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I i in. (1994): Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*; 344: 1046-1049.
49. Salminen S, Laine M, von Wright i in. (1996): Development of selection criteria for probiotic strains to assess their potential in functional foods: A Nordic and European approach. *Bioscience Microflora*; 15: 61-67
50. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y i in. (1999): Probiotics: how should they be defined? *Trends Food Sci Technol*; 10: 107-110
51. Saxelin M, Tynkkynen S, Mattila-Sandholm T, de Vos WM. (2005): Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Current Opinion in Biotechnology*; 16: 204-211
52. Silva AM, Bambira EA, Oliveira AL i in. (1999): Protective effect of bifidus milk on the experimental infection with *Salmonella enteritidis* subsp. typhimurium in conventional and gnotobiotic mice. *Journal of Applied Microbiology*; 86: 331-336
53. Strober W, Kelsall B, Marth T. (1998): Oral tolerance. *J Clin Immunol*; 18: 1-30.
54. Szajewska H, Mrukowicz J (2001): Probiotics in 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*; 33: 517-525

Spis treści

Wstęp	3
1. Przewód pokarmowy jako bariera ochronna organizmu człowieka.....	4
1.1. Skład mikroflory przewodu pokarmowego	4
1.2. Czynniki wpływające na skład prawidłowej flory przewodu pokarmowego	4
1.3. Błona śluzowa i nabłonek jelitowy	5
1.4. Układ odpornościowy związany z przewodem pokarmowym	5
1.5. Ochronne działanie prawidłowej mikroflory przewodu pokarmowego - mechanizm	6
2. Probiotyki informacje podstawowe	7
2.1. Definicja	7
2.2. Jakie warunki muszą spełniać drobnoustroje probiotyczne stosowane u ludzi?	7
2.3. Mechanizm działania probiotyków	7
2.4. Czym różnią się poszczególne szczepy bakterii probiotycznych? Dobór probiotyków	8
2.5. Zastosowanie probiotyków	9
2.5.1. Zakażenia przewodu pokarmowego - ostre biegunki	9
2.5.2. Biegunka poantybiotykowa i zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	9
2.5.3. Biegunka podróżnych	10
2.5.4. Alergie pokarmowe	10
2.5.5. Nietolerancja laktozy	10
3. Charakterystyka produktu probiotycznego trilac	11
3.1. Skład Trilacu®	11
3.2. <i>Bifidobacterium Lactis Bb-12</i>	11
3.3. Zastosowanie Trilacu® w leczeniu ostrej biegunki	12
3.4. Podawanie Trilacu® zmniejsza oksalurię	13
3.5. Wpływ Trilacu® na odpowiedź immunologiczną	14
3.6. Bezpieczeństwo stosowania probiotyków i trilacu®	16
Podsumowanie	17
Piśmiennictwo	18

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRILAC, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 kapsułka zawiera $1,6 \times 10^9$ CFU* bakterii kwasu mlekowego:

- <i>Lactobacillus acidophilus</i> (La-5)	37,5%
- <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> (Lb-Y27)	25,0%
- <i>Bifidobacterium lactis</i> (Bb-12)	37,5%

*CFU-jednostka formowania kolonii (ang. colony forming unit)

Substancje pomocnicze, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Poantybiotykowe zapalenie jelit ze szczególnym uwzględnieniem leczenia wspomagającego nrzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, głównie przy nawracającym rzekomobłoniastym zapaleniu okrężnicy,
- zapobieganie bieguncie podróźnych,
- leczenie wspomagające po antybiotykoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

1 - 2 kapsułki doustnie 3 razy na dobę przez 2 tygodnie do miesiąca, potem dawkowanie może być zmniejszone do 2 kapsułek na dobę.
Najlepiej spożywać z dużą ilością płynu podczas posiłku lub godzinę przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na białko mleka krowiego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stwierdzono.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt TRILAC stosowany jednocześnie z antybiotykiem może wykazywać słabsze działanie probiotyczne.

4.6 Cięża i laktacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu TRILAC w okresie ciąży.
Przy rekomendowanym dawkowaniu nie ma przeciwwskazań do stosowania u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych

TRILAC nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Nie stwierdzono

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: mikroorganizmy przeciwbiegunkowe. Kod ATC: A07FA01.
Mechanizm działania jest niewyjaśniony. Produkt TRILAC zawiera bakterie kwasu mlekowego, które umożliwiają rozwój prawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi produktu TRILAC.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania produktu TRILAC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1 kapsułka zawiera:
Mleko w proszku odtłuszczone
Wyciąg z drożdży
Sodu askorbinian
Magnezu stearynianu
Inozytol
Sodu glutaminian
Sodu alginian
Glukoza bezwodna

Oślonka kapsułki:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister po 20 kapsułek.

Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce). W trakcie leczenia można przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze poniżej 25°C.

Pojemnik do tabletek zawierający 30 kapsułek lub 90 kapsułek.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 blister po 20 kapsułek w tekturowym pudełku.
Blister z folii aluminium/PVC/TE/PVDC.

Pojemnik do tabletek po 30 kapsułek.

Pojemnik do tabletek po 90 kapsułek.

Pojemnik do tabletek z aluminium zamknięty korkiem z polietylenu, ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Krotex Pharm Sp. z o.o. Sp.k.
ul. Dostępna 56
01-490 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/7019

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

25.02.1997 r.
10.05.2002 r.
08.04.2004 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

KAPSUŁKI

ProbioDr.ŚRODEK SPOŻYWCZY SPECJALNEGO
PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO**ProbioDr** bakterie kwasu mlekowego, kapsułki twarde*Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *Lactobacillus helveticus***ProbioDR. to probiotyk w postaci kapsułek zawierający wyselekcjonowane szczepy żywych kultur bakterii probiotycznych. Jedna kapsułka zawiera 2×10^9 CFU bakterii kwasu mlekowego: *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) 95%, *Lactobacillus helveticus* 5%;****produkt przeznaczony jest dla niemowląt, dzieci i dorosłych**

CFU (- jednostka formowania kolonii (ang. Colony Forming Unit))

wskazania: ProbioDr. w kapsułkach jest przeznaczony do stosowania u niemowląt, dzieci i osób dorosłych w celu:

- zmniejszenia ryzyka powikłań występujących podczas antybiotykoterapii oraz po jej zakończeniu
- skrócenia czasu trwania biegunki
- zachowania równowagi mikroflory jelitowej
- wspomagania odporności
- zmniejszenia ryzyka alergii
- wspomagająco przy leczeniu ostrych i przewlekłych biegunek infekcyjnych
- przy wystąpieniu biegunki podróżnych lub profilaktycznie

działanie: ProbioDr. to preparat probiotyczny zawierający liofilizowane, żywe kultury bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) i *Lactobacillus helveticus*, które posiadają udowodnione działanie kliniczne; preparat jest bezpieczny nawet dla najmłodszych niemowląt, dzieci i dorosłych***Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus helveticus*:** leczenie, zapobieganie ostrych i przewlekłych biegunek o różnej etiologii, skrócenie czasu trwania biegunek, skrócenie czasu trwania hospitalizacji, zmniejszenie występowania objawów ubocznych antybiotykoterapii, zmniejszenie nasilenia AZS, zmniejszenie ryzyka kolonizacji przewodu pokarmowego przez grzyby z rodzaju *Candida***wykaz randomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo:**

- 1) zmniejszenie ryzyka i zahamowanie wzrostu *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecium* i z rodzaju *Campylobacter*;

badania prowadzono: osoby dorosłeRampelli S., Candela M., Severgnini M. i wsp. A probiotics-containing biscuit modulates the intestinal microbiota in the elderly. *J. Nutr. Health Aging*. 2013; 17 (2): 12603-12613;

- 2) zmniejszenie objawów alergii u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 4 lat z atopowym zapaleniem skóry (istotne obniżenie zasięgu atopowego zapalenia skóry wg skali SCORAD)

badanie prowadzono: dzieci w wieku od 2. miesiąca życia do 4. roku życiaChernyshov P. L. Randomized, placebo-controlled trial and immunologic effects of probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus* R0052 in infants with atopic dermatitis. *Microbial Ecol. Health Dis.* 2009; 21: 228-232) randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340;

- 3) skrócenie czas trwania ostrej biegunki infekcyjnej i zmniejszenie liczby oddawanych stolców biegunkowych, jednocześnie wpływając na zwiększenie gęstości konsystencji stolca;

badanie prowadzono: dzieci w wieku od 3. miesiąca życia do 3. roku życiaCanani R.B., Cirlillo P., Termin G. i wsp. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340;

- 4) zmniejszenie częstotliwości występowania biegunki i rotawirusowego nieżytu żołądka i jelit, zmniejszając ryzyko wystąpienia biegunki spowodowanej pobytem w szpitalu

badanie prowadzono: dzieci w wieku 1. -36. miesięcy, hospitalizowane z innych powodów niż biegunka,Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z. i wsp. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001; 138 (3): 361-365;

- 5) skrócenie czasu trwania biegunki i średni okres hospitalizacji

badanie prowadzono: dzieci z przetrwałą biegunką wywołaną przez patogenne szczepy *Escherichia coli*, *Shigella* spp. i *Clostridium difficile*Basu S., Chatterjee M., Ganguly S. i wsp. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (8): 756-760;

- 6) zmniejszenie występowania objawów ubocznych antybiotykoterapii: bólu brzucha i biegunki oraz liczby dziennych defekacji, wywierając pozytywny wpływ na konsystencję stolca

badanie prowadzono: dzieci między 6. i 10. rokiem życia leczone antybiotykiem z powodu ostrej infekcji, przebywające w szpitalu

Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L. i wsp. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J. Pediatr. 1999; 135 (5): 564-568;

- 7) zmniejszenie częstotliwości nudności, biegunek i zaburzeń smaku

badania prowadzono: osoby poddane standardowej, 7-dniowej terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori*

Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. i wsp. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001; 15 (2): 163-169;

- 8) zmniejszenie częstości występowania biegunki, działanie prewencyjne

badania prowadzono: osoby z biegunką podróżnych przyjmujące probiotyk

Oksanen P.J., Salminen S., Saxelin M. Prevention of travellers diarrhoea by *Lactobacillus GG*. Ann. Med. 1990; 22 (1): 53-56;

- 9) zmniejszenie nasilenia atopowego zapalenia skóry i obniżenie stężenia α -antytrypsyny oraz cytokin TNF- α , co świadczy o łagodzeniu stanów zapalnych jelit u dzieci z atopowym zapaleniem skóry

badania prowadzono: niemowlęta w wieku 0,6-15,7 miesięcy z wypryskiem atopowym i innymi objawami alergii pokarmowej (biegunka, wymioty)

Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99 (2): 179-85;

- 10) zapobieganie kolonizacji przewodu pokarmowego przez grzyby z rodzaju *Candida*

badania prowadzono: niemowlęta wcześniaki z niską masą urodzeniową oraz niemowlęta

Manzoni P., Mostert M., Leonessa M.L. i wsp. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. 2006; 42(12): 1735-42;

bezpieczeństwo: ProbioDr. to preparat probiotyczny zawierający *Lactobacillus rhamnosus GG* i *Lactobacillus helveticus*, które na podstawie badań klinicznych uznano za bezpieczne; nie stwierdzono występowania działań niepożądanych zarówno u osób zdrowych jak i chorych we wszystkich grupach wiekowych

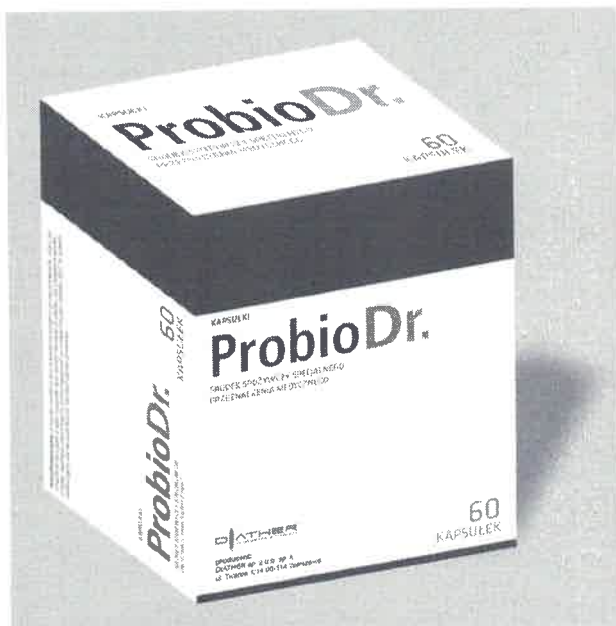
postać: 60 kapsułek

przeznaczenie: dla niemowląt, dzieci i dorosłych

zalecane dawkowanie: niemowlęta i dzieci: 1 kapsułka dziennie; dorośli: 1 kapsułka dziennie

sposób przyjmowania: kapsułkę należy połknąć i popić szklanką zimnego lub letniego płynu; kapsułkę można otworzyć, zawartość wysypać na łyżeczkę i wymieszać w niewielkiej ilości letniego płynu (woda, mleko lub preparat hipoalergiczny polecany przez lekarza)

ważne informacje: produkt nie zawiera białka mleka krowiego, laktozy, kazeiny, sacharozy oraz glutenu; może więc być stosowany u osób, które nie tolerują tych składników



KAPSUŁKI

LactoDr.

ŚRODEK SPOŻYWCZY SPECJALNEGO
PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO

LactoDr bakterie kwasu mlekowego *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), kapsułki twarde **LactoDR. to probiotyk w postaci kapsułek zawierający szczepy żywych kultur bakterii probiotycznych. Jedna kapsułka zawiera 6×10^9 CFU bakterii kwasu mlekowego: *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103); produkt przeznaczony jest dla noworodków, niemowląt, dzieci i dorosłych (również u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową)**

CFU (- jednostka formowania kolonii (ang. Colony Forming Unit))

składniki (1 kapsułka): liofilizowany szczep bakterii probiotycznych *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) w ilości 6×10^9 CFU, substancje dodatkowe

wskazania: LactoDr. w kapsułkach jest przeznaczony do stosowania u noworodków (również u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową), niemowląt, dzieci i osób dorosłych w celu:

- zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań występujących podczas antybiotykoterapii oraz po jej zakończeniu
- odbudowania fizjologicznej flory jelitowej przy zaburzeniach ze strony układu pokarmowego w trakcie i po antybiotykoterapii
- wspomagająco przy leczeniu biegunek wirusowych oraz biegunek bakteryjnych
- skrócenia czasu trwania biegunki
- przywrócenia i zachowania równowagi mikroflory jelitowej
- wspomagania odporności
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia alergii

działanie: LactoDr. to preparat probiotyczny zawierający liofilizowane, żywe kultury bakterii *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), które posiadają udowodnione działanie kliniczne;
zastosowanie preparatu zawierającego *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103: wspomagająco w leczeniu, zapobieganiu ostrych i przewlekłych biegunek o różnej etiologii, skrócenie czasu trwania biegunek, skrócenie czasu trwania hospitalizacji, zmniejszenie występowania objawów ubocznych antybiotykoterapii, zmniejszenie nasilenia AZS, zmniejszenie ryzyka kolonizacji przewodu pokarmowego przez grzyby z rodzaju *Candida*

LactoDr zawierający szczep *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, może być stosowany od pierwszych dni życia, także przez wcześniaki oraz noworodki o niskiej masie urodzeniowej

postać: LactoDr. 30 kapsułek

przeznaczenie: dla noworodków, niemowląt, dzieci i dorosłych, również u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową

zalecane dawkowanie: noworodki, niemowlęta i dzieci: 1 kapsułka dziennie; dorośli: 1 kapsułka dziennie; wcześniaki i noworodki z niską masą urodzeniową – indywidualnie według wskazań lekarza

sposób przyjmowania: kapsułkę należy połknąć i popić szklanką zimnego lub letniego płynu; kapsułkę można otworzyć, zawartość wysypać na łyżeczkę i wymieszać w niewielkiej ilości letniego płynu (woda, mleko lub preparat hipoalergiczny polecany przez lekarza)

ważne informacje: należy przyjmować pod nadzorem lekarza; produkt nie jest przeznaczony do stosowania pozajelitowego

produkt nie zawiera białka mleka krowiego, laktozy, kazeiny, sacharozy oraz glutenu; może więc być stosowany u osób, które nie tolerują tych składników

sposób przechowywania: LactoDr. należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w sposób niedostępny dla małych dzieci; nie wystawiać na bezpośrednie działanie źródeł ciepła i promieni słonecznych; chronić przed światłem

przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu

producent: DIATHER Sp. z o.o. Sp. K, 00-114 Warszawa ul. Twarda 1/14

