

Rafał Skrzypek

Poradnia POZ, Centrum Medyczne Enel-Med SA w Warszawie

Zastosowanie probiotyków w leczeniu i profilaktyce chorób infekcyjnych wieku dziecięcego

Wstęp

Antybiotykooporność drobnoustrojów to jeden z głównych problemów światowej medycyny. Analizy danych z Polski i świata potwierdzają stopniowe narastanie tego zjawiska przy nadal wysokim odsetku niewłaściwie zalecanej antybiotykoterapii. Polska jako jeden z krajów Unii Europejskiej wie dzie prym w ordynowaniu leczenia preparatami przeciwbakteryjnymi. Zjawisko to obserwujemy zarówno w opiece ambulatoryjnej, jak i w lecznictwie zamkniętym. Raporty WHO jednoznacznie nazywają je zagrożeniem dla zdrowia publicznego, a wiek XXI może się stać okresem, w którym lekarze nie będą mieli odpowiednich narzędzi do walki nawet z najprostszymi infekcjami o etiologii bakteryjnej.

Racjonalna antybiotykoterapia w praktyce pediatrycznej

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

Jednym ze wskazań do leczenia antybiotykami jest ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych. W tym przypadku antybiotykoterapia pozwala nie tylko na wyleczenie pacjenta, lecz także na skuteczne ograniczenie zakaźności. Wielokrotnie podkreśla się wartość różnicowania między wirusowym a bakteryjnym zapaleniem gardła. Jednym

z narzędzi są skale punktowe oparte na wywiadzie i badaniu przedmiotowym pacjenta. W razie podejrzenia zakażenia *Streptococcus pyogenes* rozpoznanie powinno się również opierać na dodatkowych testach potwierdzających (test antygenowy) lub badaniu mikrobiologicznym (wymaz z gardła).

W leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych o etiologii *S. pyogenes* należy stosować fenoksymetylopenicylinę. Pomimo wieloletniego stosowania antybiotyków należących do penicylin dotąd nie zanotowano oporności na tę grupę, dlatego są to ciągle leki pierwszego rzutu. Leczenie fenoksymetylopenicyliną przyczyniało się do skutecznej eradykacji drobnoustroju przy 100-procentowej wrażliwości *S. pyogenes* na ordynowane leczenie. Co więcej, zmniejszało ryzyko wystąpienia gorączki reumatycznej, ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek, powikłań ropnych, ograniczało zakaźność i szybko eliminowało objawy.

Ostre zapalenie ucha środkowego

Głównymi objawami sugerującymi ostre zapalenie ucha środkowego są ból i wyciek z ucha. Dodatkowo należy wykonać badanie otoskopowe, w którym można uwidocznzyć charakterystyczne zmiany w obrazie błony bębenkowej, w tym wysięk ropny za błoną. W wielu przypadkach objawy zgłaszane przez

pacjenta nie są wystarczająco czułe, aby uznać je za patognomiczne dla infekcji bakteryjnej, dlatego zawsze wymagają potwierdzenia w otoskopii. W leczeniu przeciwbólowym oraz w strategii *watchful waiting* lekiem pierwszego wyboru jest ibuprofen. Jeśli nie udaje się uzyskać kontroli bólu i/lub gorączki, można uzupełnić leczenie o paracetamol. Przy niepewnym obrazie klinicznym niepowikłanego zapalenia ucha środkowego istotne jest wstrzymanie się z podawaniem antybiotyku do 48 godzin, włączenie leczenia przeciwzapalnego i eliminującego ból. W ostrym zapaleniu ucha środkowego antybiotykoterapia przyspiesza ustąpienie objawów, eradykuje bakterie z ucha środkowego i zapobiega powikłaniom ropnym. W większości przypadków nieropnego ostrego zapalenia ucha środkowego zauważamy tendencję do samoistnego ustępowania objawów. Istotą dobrej praktyki lekarskiej jest identyfikacja tej grupy pacjentów. Lekiem z wyboru pozostaje amoksycylina w dawce adekwatnej do masy ciała dziecka – u dzieci do 40 kg zawsze 75–90 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych [1].

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

W przypadku tego schodzenia rozpoznanie ustalone jest na podstawie obrazu klinicznego. O podłożu bakteryjnym infekcji świadczą następujące objawy:

- ropny, jednostronny wyciek z nosa lub obecność ropnej wydzieliny w przewodach nosowych,
- silny ból głowy, szczególnie jednostronny,
- gorączka,
- nasilanie się objawów w trakcie infekcji.

Co ważne, w trakcie diagnostyki ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych nie wykonuje się badań mikrobiologicznych materiału pobranego z nosa. Bakterie chorobotwórcze najczęściej również kolonizują jamę nosa, co prowadzi do nadużywania leczenia antybiotykami.

Lekiem z wyboru w zakażeniach bakteryjnych również jest amoksycylina w dawce 75–90 mg/kg m.c./dobę w 2 dawkach podzielonych [1].

Ostre podgłośniowe zapalenie krtani

Ostre podgłośniowe zapalenie krtani to choroba o etiologii wirusowej, rozpoznawana na podstawie objawów klinicznych, bez badań pomocniczych. W leczeniu tej jednostki chorobowej nie stosuje się antybiotykoterapii. Leczeniem z wyboru są glikokortykosteroidy podawane drogą wziewną albo jednorazowo drogą doustną lub domięśniową.

Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików

Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, w tym kaszlu, któremu w badaniu przedmiotowym towarzyszą dodatkowe odgłosy w trakcie osłuchiwania. Ostre zapalenie oskrzelików rozpoznajemy u dzieci do 2. roku życia przy występującym po raz pierwszy w życiu napadzie duszności wydechowej, świstów, rzężeń oraz objawów niedotlenienia.

Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków w obu jednostkach chorobowych. Najczęstszą etiologię tych schorzeń stanowią wirusy, w tym: RSV, grypy, paragrypy, adenowirusy i rinowirusy.

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dzieci

Diagnoza stawiana jest na podstawie objawów klinicznych. Rutynowe wykonywanie zdjęcia RTG klatki piersiowej nie jest wskazane, zaleca się je w przypadku podejrzenia powikłań. Do objawów charakterystycznych należą: wysoka gorączka, tachypnoe, tachykardia, cechy duszności, a także obecność dodatkowych odgłosów osłuchowych.

Wybór antybiotyku zależy od wieku pacjenta:

- dzieci między 3. tygodniem a 3. miesiącem życia – cefuroksym *i.v.* lub amoksycylina z kwasem klawulanowym *i.v.*, w zakażeniach ciężkich w tej grupie rekomenduje się cefalosporyny III generacji,
- dzieci między 4. miesiącem a 5. rokiem życia – amoksycylina w dawce 75–90 mg/kg m.c./dobę w 3 dawkach podzielonych,
- dzieci między 5. a 15. rokiem życia – amoksycylina lub ampicylina [1].

Nieprawidłowa antybiotykoterapia w opiece pediatrycznej

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest schorzeniem, w którym najczęściej spotykamy nieadekwatnie wysoki współczynnik antybiotykoterapii. Wskazania do włączenia antybiotyku ma do 15% pacjentów zgłaszających się do poradni podstawowej opieki zdrowotnej. Jak pokazują dane, aż 75% pacjentów otrzymuje właśnie tego typu leczenie mimo braku wskazań. Obecnie tendencja ta się pogłębia poprzez ordynowanie leczenia za pośrednictwem systemów komunikacji telefonicznej, tzw. teleporad. Zakażenia wirusowe stanowią do 85% przyczyn ostrego zapalenia gardła u dzieci do 3. roku życia. Warto podkreślić, że *S. pyogenes* bardzo rzadko jest spotykany w gardle u dzieci do 3. roku życia [2]. Najczęściej są to rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirus Ebsteina-Barr,

Coxackie. W przypadku anginy o etiologii innej niż *S. pyogenes* przeprowadzono badania, w których dowiedziono, że antybiotykoterapia nie miała przewagi nad placebo.

Największym i najczęściej popełnianym błędem w praktyce pediatrycznej jest stosowanie miejscowe antybiotykoterapii i sterydoterapii w kroplach w przebiegu ostrego zapalenia ucha środkowego. Działanie to fałszuje rzeczywisty obraz toczącego się procesu chorobowego, uniemożliwia rzetelną ocenę ucha w otoskopii po 48 godzinach oraz stanowi ogromne ryzyko dalszych niepowodzeń antybiotykoterapii w związku z promowaniem szczepów bakteryjnych wielolekoopornych. Kolejnym często spotykanym błędem jest leczenie w pierwszym rzucie preparatami azytromycyny, która nie powinna być stosowana z ostrym zapaleniu ucha środkowego, a także włączanie w pierwszym rzucie preparatów łączonych, zawierających amokscylinę z kwasem klawulanowym [2].

W trakcie leczenia wirusowego zapalenia zatok stosuje się leki ograniczające przekrwienie błony śluzowej nosa, a także leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i sekretolityczne. Błędem jest stosowanie miejscowe kropli do nosa z antybiotykami, co niestety w Polsce stanowi rozpowszechnioną praktykę. Ani preparaty gotowe, ani krople recepturowe z antybiotykami nie powinny być stosowane.

W leczeniu zapalenia oskrzeli lub oskrzelików, poza często nadużywanymi antybiotykami, nie znajdują również miejsca glikokortykosteroidy dożylnie, doustne i wziewne, które mogą wręcz torować nadkażenie bakteryjne, szczególnie w infekcjach o etiologii grypy i paragrypy. Leki rozszerzające oskrzela powinny być stosowane wyłącznie przy stwierdzeniu obturacji dróg oddechowych w badaniu przedmiotowym.

Skutki długotrwałej antybiotykoterapii

Najczęstsze powikłania przedłużającej się antybiotykoterapii stanowią:

- ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty, zaburzenia wchłaniania,
- pleśniawki, afty, grzybica.

Powikłania te wynikają z ogólnego działania bakteriobójczego leków – zarówno wobec bakterii chorobotwórczych, jak i bytujących na stałe w jelicie człowieka. Zaburzenie naturalnej mikrobioty, szczególnie niedobór bakterii z rodzaju *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp.*, *Bulgarius* oraz *Bifidobacterium lactis* ma poważne konse-

kwencje. Bakterie te stanowią ważny element flory saprofitycznej. Poprzez przyleganie do receptorów nabłonka w jelitach chronią przed nadmiernym rozrostem bakterii beztlenowych.

Inne możliwe skutki długotrwałej antybiotykoterapii to:

- rzekomobłoniaste zapalenie jelit – dochodzi do nadmiernego rozrostu bakterii z rodzaju *Clostridioides*, Gram-dodatnich, beztlenowych bakterii, które są najczęstszą przyczyną biegunek poantybiotykowych,
- wysypki skórne,
- upośledzenie czynności wątroby,
- wstrząs anafilaktyczny.

Przyczyny tych jednostek chorobowych wykraczają poza zakres tematyczny artykułu.

Działanie plejotropowe probiotyków, w tym profilaktyka infekcji

W przypadku znacznej dysbiozy jelitowej trudno stymulować wzrost autochtonicznych bakterii ochronnych, immunostymulujących i odżywiających nabłonek jelitowy inaczej niż poprzez odpowiednio dobrane szczepy probiotyczne. Przeprowadzono analizę i opracowano zestawienie nowych, praktycznych informacji dotyczących zastosowania bezpiecznych szczepów probiotycznych. Dobierając probiotyk, należy rozważyć tylko przebadane szczepy, dobrane do schorzenia, w odpowiedniej dawce i o należytej jakości. Niestety nie wszystkie preparaty są odpowiednio oznakowane pod względem szczepu, dlatego zasadne jest przestrzeganie pacjentów, żeby nie wybierali probiotyków o niewiadomym składzie i pochodzeniu.

Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie jakościowe i ilościowe bakterii w jelicie, stanowi podłoże wielu jednostek chorobowych. Poza biegunkami, w tym poantybiotykowymi, stwierdzono ją również u chorych na zespół jelita drażliwego, atopowe zapalenie skóry, a także np. u chorych na depresję. Najprawdopodobniej może być podłożem chorób cywilizacyjnych, w tym cukrzycy typu 2, otyłości, nadciśnienia tętniczego, a także chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1 czy reumatoidalne zapalenie stawów.

Leczenie ostrej biegunki infekcyjnej

Leczeniem uzupełniającym tego schorzenia, o udokumentowanej wartości, obok nawadniania dziecka pozostaje podawanie probiotyku o znanym składzie, w tym: *Lactobacillus GG*, *S. boulardii*, *L. reuteri*

DSM 17938. Pozytywną rekomendację uzyskał również *L. acidophilus* LB. Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne są dostępne w Polsce [3].

Leczenie biegunki poantybiotykowej

Wyniki kilku metaanaliz, w tym analizy opublikowanej w 2012 r., dowodzą, że stosowanie probiotyków zmniejsza o ok. 42% ryzyko wystąpienia biegunki (63 badania, $n = 11811$; RR = 0,58; 95% CI: 0,5–0,68; NNT = 13; 95% CI: 10–19). Podobny efekty obserwowano w badaniach, którymi objęto wyłącznie dzieci (RR = 0,43; 95% CI: 0,33–0,56). Najlepiej udokumentowana jest rola *S. boulardii*. Drugim probiotykiem o dobrze potwierdzonej skuteczności jest *Lactobacillus*, który zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykoterapią o 56% (RR = 0,44; 95% CI: 0,20–0,95) [3].

Biegunka o etiologii *Clostridium difficile*

Wyniki przeglądu Cochrane, którym objęto badania z randomizacją, wykazały, że u chorych leczonych antybiotykami profilaktyczne zastosowanie probiotyków jest bezpieczne i w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile*. Najlepiej przebadanym probiotykiem jest *S. boulardii*, którego stosowanie zmniejsza ryzyko biegunki związanej z *C. difficile* o 53%. Innym dobrze przebadanym probiotykiem jest *Lactobacillus* GG.

Zespół jelita drażliwego

Aktualny (2014 r.) przegląd systematyczny z metaanalizą, obejmujący 37 badań z randomizacją opublikowanych w latach 1989–2013, wykazał, że u chorych z zespołem jelita drażliwego stosowanie probiotyków przez ≥ 7 dni w porównaniu z placebo zwiększa prawdopodobieństwo ustąpienia objawów, zmniejsza nasilenie objawów, uczucie wzdęcia i częstość oddawania gazów jelitowych, ale wiąże się z większą częstością występowania objawów niepożądanych (bez podania szczegółów). Z dostępnych w Polsce probiotyków obiecujące (co nie znaczy – mocne) są dane dotyczące *L. plantarum* DSM 9843 (inna nazwa to *L. plantarum* 299v, preparat dostępny w Polsce), a u dzieci *Lactobacillus* GG [4].

Zastosowanie szczepów probiotycznych w celu redukcji infekcji u dzieci

W Chinach przeprowadzono metaanalizę badań, które zawierały informacje związane z użyciem probiotycznych szczepów LGG w trakcie infekcji

u dzieci. Dowiedziono, że u dzieci, które stosowały wyżej wymieniony szczep probiotyczny, częstość ostrego zapalenia ucha znacząco spadła. Również częstość zachorowań na pozostałe infekcje górnych dróg oddechowych uległa istotnej redukcji w porównaniu z grupą stosującą placebo. Efekt ten był najbardziej wyraźny u dzieci powyżej 1. roku życia. Nie zauważono takiego oddziaływania u dzieci do 2. miesiąca życia. Dane te pokazują, że stosowanie szczepów LGG może stanowić jedną ze strategii budowania odporności w grupie wiekowej powyżej 1. roku życia [5].

Niemiecka analiza dotycząca redukcji bólu brzucha u dzieci z rozpoznaniem zespołu jelita drażliwego pokazuje kolejne możliwe zastosowanie szczepów probiotycznych w pediatrii. Podawanie preparatów zawierających szczepy LGG 3 razy dziennie u dzieci wiązało się ze znaczną redukcją objawów brzusznych po 8 tygodniach stosowania w stosunku do placebo [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2016.
2. O'Brien K, Wyn Bellis T, Kelson M i wsp. Clinical predictors of antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care an observational study. Br J Gen Pract 2015; 65: e585–e592.
3. Szajewska H. Probiotyki w gastroenterologii – aktualny stan wiedzy (2015). Gastroenterol Klin 2015; 7: 20–26.
4. Francavilla R, Miniello V, Magista AM i wsp. A randomized controlled trial of lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. Pediatrics 2010; 126: 1445–1452.
5. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 1149–1157.
6. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E i wsp. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021; 11: e043054.
7. Liu S, Hu P, Du X i wsp. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Indian Pediatr 2013; 50: 377–381.

Adres do korespondencji:

lek. Rafał Skrzypek
 Poradnia POZ
 Centrum Medyczne Enel-Med SA
 ul. Zgrupowania AK „Kampinos” 15
 01-943 Warszawa
 e-mail: rafalaleksanderskrzypek@gmail.com