

Kombinace kmenů *Bifidobacterium breve* BR03 a B632 je účinná k prevenci koliky u kojenců krmených z láhve

Pilotní, kontrolovaná, randomizovaná a dvojité zaslepená studie

Enza Giglione, MD,* Flavia Prodam, PhD,* Simonetta Bellone, PhD,* Sonia Monticone, MD,* Sheila Beux, BS,* Agostina Marolda, MD,* Alessia Pagani, MD,* Diana Di Gioia, PhD,† Mario Del Piano, MD, ‡ Giovanni Mogna, BS,§ a Gianni Bona, MD*

(*J Clin Gastroenterol* 2016;50:S164–S167)

Cíle: Posoudit účinnost kombinace kmenů *Bifidobacterium breve* B632 a BR03 při snižování doby trvání pláče u kojenců postupem času. Druhým cílem této studie bylo sledování účinnosti stejných kmenů bakterií na každodenní vyměšování a na počet regurgitací a zvracení.

Základní informace: Kojenecká kolika je klinický stav u dětí projevující se nekontrolovaným pláčem, k němuž dochází bez zjevné organické příčiny. Střevní koliky mohou být u kojenců způsobeny změnou složení střevní mikroflóry v prvních měsících života. Prostředek k účinné léčbě tohoto problému doposud není k dispozici, nedávne příspěvky v odborné literatuře však svědčí o zvýšené pozornosti věnované probiotikům.

Studie: Do studie bylo zařazeno celkem 83 subjektů, 60 kojenných dětí a 23 kojenců krmených z láhve. Studie se zúčastnilo šedesát těchto kojenců: 29 kojencům byla podávána probiotika a 31 kojencům bylo podáváno placebo. Rodiče byli požádáni, aby během 90 dnů trvání studie podávali dětem 5 kapek aktivního produktu (108 životaschopných buněk/kmenů) nebo placebo a aby denně zaznamenávali: počet minut trvání pláče dítěte, množství, barvu a konzistenci stolice a počet regurgitací nebo zvracení.

Výsledky: U kojenců, jimž byla podávána probiotika, nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve srovnání se skupinou s placebem ($P = 0,75$). Analýza 3měsíční léčby prokázala, že během třetího měsíce trval pláč u kojenců s probiotiky průměrně 12,14 minut a u kojenců s placebem 46,65 minut. Tato odchylka je statisticky významná ($P = 0,016$).

Závěry: Účinnost některých probiotických kmenů při léčbě a prevenci kojeneckých kolik je potvrzována stále častěji, proto jsou probiotika stále více využívána v klinické praxi.

Klíčová slova: bifidobakterie, kolika, kojenci, doba trvání pláče

Z *Katedry lékařských věd, oddělení pediatrie Univerzity Piemonte Orientale „A. Avogadro“; § Probiotal SpA, Novara; Katedra zemědělských věd, Univerzita v Boloni ± Alma Mater Studiorum, Bologna; a Katedra gastroenterologie, nemocnice Santa Rita, Policlinico di Monza, Vercelli, Itálie.

Výzkum je podporován společností Probiotal SpA.

M.D.P. je vedoucí Gastroenterologického oddělení v nemocnici Santa Rita, Policlinico di Monza. G.M. je generální ředitel společnosti Probiotal SpA. G.B. je vedoucí Katedry pediatrie, oddělení lékařských věd Univerzity Piemonte Orientale „A. Avogadro,“ Novara, Itálie. Ostatní autoři prohlašují, že nemají poznatky k publikování.

Korespondenční adresa: Gianni Bona, MD, oddělení lékařských věd, Azienda Ospedaliero Universitaria „Maggiore della Carita,“ Corso Mazzini, 18-28100 Novara, Itálie (e-mail: gianni.bona@maggioreosp.novara.it).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. Všechna práva vyhrazena.

DOI: 10.1097/MCG.0000000000000693

Kojenecká kolika je klinický stav u dětí projevující se nekontrolovaným pláčem, k němuž dochází bez zjevné organické příčiny.¹ Může být také spojena se zarudnutím obličeje, sevřenými prsy, flexí steh, meteorismem a větry.

K diagnostikování je používáno Wesselovo „pravidlo tří“ (více než 3 hodiny pláče denně po dobu delší než 3 dny v týdnu, déle než 3 po sobě jdoucí týdny).² Tyto stavy mají tendenci dosáhnout maximální intenzity ve věku 6 týdnů, zejména v pozdních odpoledních a nočních hodinách a poté ve většině případů spontánně odeznívají.³

Představují vážný zdroj úzkosti pro rodinu, zvyšují počet hospitalizací (5,8 % kojenců),⁴ rizika poporodní deprese a případy násilí s vyšší hladinou stresu po dobu až 3 let od těchto událostí.

Příčiny vzniku jsou stále neznámé. Předpokládá

se však, že příčiny mohou zahrnovat následující faktory:

- (1) Intolerance laktózy.
- (2) Potravinová hypersenzitivita (alergie).
- (3) Obtíže při přijímání potravy.
- (4) Poruchy střevního nervového systému.
- (5) Změny přenosu bolesti.
- (6) Gastroezofageální reflux.
- (7) Gastrointestinální hormony.
- (8) Psychosociální faktory.
- (9) Změna střevní mikrobioty.

V roce 1994 přišel Lehtonen jako první s poznatkem, že změna složení střevní mikrobioty v prvních měsících života může u kojenců vyvolat střevní koliku.

Lidskou střevní mikrobiotu si lze představit jako směs nezávislých a vzájemně se ovlivňujících komunit.

Sestává z přibližně 1013 až 1014 mikroorganismů, zejména bakterií. Celkový počet genů mikrobioty se nazývá „mikrobiom“ a podle odhadů činí 150násobek počtu genů obsažených v lidském genomu.⁵

Mikrobiota funguje jako skutečný orgán, jehož činnost může být ovlivněna stravou, životním stylem, prebiotiky, probiotiky a antibiotiky.

Několika studiemi bylo zjištěno, že u kojených dětí převažují bifidobakterie, zatímco kojenci krmení z láhve vykazují smíšenou populaci, v níž jsou bifidobakterie zastoupeny méně.

Rozdíly v mikrobiotě u kojených dětí a dětí krmených z láhve jsou však v každém případě dočasné a kolem 18. měsíce života již nejsou rozpoznatelné; složení střevní mikrobioty u tříletého dítěte je již podobné složení mikrobioty u dospělého člověka.⁶

Dalšími faktory ovlivňujícími mikrobiotu jsou gestační věk a druh porodu.

Kromě správného metabolismu látek přijímaných do gastrointestinálního traktu má mikrobiota vliv i na odpovídající imunomodulaci a na endokrinní a nervový přenos.

U kojenců s kolikou se mikrobiota vyvíjí pomaleji a má nižší stabilitu v průběhu času.⁷ Obsahuje také méně laktobacilů a bifidobakterií a převažují v ní gramnegativní bakterie.

Stolice těchto dětí často vykazuje zvýšené hladiny kalprotektinu, což indikuje přítomnost střevního zánětu.

EXISTUJE VÍCE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Kouření

Nové epidemiologické důkazy svědčí o tom, že vystavení cigaretovému kouři a jeho metabolitům může souviset s kolikami; to by mohlo souviset se zvýšením plazmatických a střevních hladin motilinu v důsledku působení cigaretového kouře. Zejména kouření matek během těhotenství zvyšuje riziko vzniku koliky zřejmě více než vystavení účinkům kouře po porodu.⁸

Psychosociální prostředí

Kojenecké koliky mohou být častější u dětí žijících v rodinách s nestabilním psychosociálním prostředím. Stres, úzkost a deprese matky jsou významnými rizikovými faktory. V rodinách s kojenci trpícími kolikou je navíc častější výskyt násilí.⁸

Kojení

Rozdíl mezi vlivem kojení a krmení z láhve u u kojenců trpících kolikou je sporný. Výsledky četných studií jsou velmi rozdílné¹⁷, většina autorů však shodně připisuje důležitou roli krmení z láhve.⁹

V úvahu byla vzata také role melatoninu. Tento hormon není vylučován u kojenců, nýbrž pouze u dospělých a má hypnotický a relaxační účinek na hladký sval trávicího traktu. Jeho koncentrace jasně svědčí o cirkadiálním rytmu, především v průběhu noci. Jeho přítomnost v mateřském mléce může souviset s nižším výskytem koliky u kojených dětí ve srovnání s kojenci krmenými z láhve.⁹

Dosud není k dispozici žádná skutečně účinná léčba těchto obtíží, novější příspěvky v odborné literatuře však svědčí o zvýšené pozornosti věnované probiotikům¹⁰ pro účely modulace střevní mikrobioty.

Byly provedeny studie některých kmenů *Lactobacillus reuteri* s tím, že výsledky jednotlivých studií jsou značně odlišné; jiná probiotika jako bifidobakterie vykazovala in vitro protizánětlivé vlastnosti a schopnost inhibovat růst koliformních bakterií, jejichž přítomnost je u kojenců velmi významná.

Některá probiotika působí přímo na růst bakterií

prostřednictvím produkce bakteriocinů a finálních produktů fermentace, přičemž inhibují patogeny nebo komenzály v potravě.¹¹

Bifidobacterium breve je druh izolovaný Reuterem v roce 1963.

Kmen B632 byl izolován ze stolice zdravých kojenců.¹² Aloisio et al¹³ testovali in vitro schopnost tohoto kmene a dalších 45 kmenů bifidobakterií bránit růstu různých mikroorganismů, jako jsou *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Klebsiella pneumoniae* a *Enterobacter cloacae*.

B. breve BR03 prokázal v randomizované klinické studii příznivý účinek na zácpu u dospělých a

zřejmě také účinnost při snižování tvorby plynů a břišní distenzi, přičemž během léčby nebyly prokázány žádné vedlejší účinky, zatímco prospěšné účinky trvaly až 15 dnů po ukončení léčby.¹⁴

Tento kmen prokázal svou účinnost také v kombinaci s *L. salivarius* LS01 při léčbě pacientů s atopickou dermatitidou, kdy byl prokázán jeho imunomodulační účinek a schopnost snižování mikrobiální translokace a propustnosti střevních stěn, což jsou faktory, které zřejmě hrají roli v genezi této patologie.¹⁵

Oba kmény bifidobakterií vykazovaly během in vitro studie schopnost působit proti účinkům 4 kmenů *E. coli* (ATCC 8739, ATCC 10536, ATCC 35218 a ATCC 25922); zejména BR03 prokazoval schopnost působení proti bakterii *E. coli* O157: H7, enterohemoragickému kmeni, který prostřednictvím Shiga toxinu způsobuje potenciálně smrtelnou infekci.¹⁶

Primárním cílem studie bylo posoudit účinnost kombinace kmenů *B. breve* B632 a BR03 při snižování výskytu pláče u kojenců v průběhu času. Do studie byli zařazeni kojenci kojení i kojenci krmení z láhve.

Sekundárním cílem studie bylo pozorování účinku těchto probiotik na každodenní vyměšování a na počet regurgitací a zvracení.

MATERIÁLY A METODY

Typ studie

Intervenční monocentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná

studie s podáváním přípravku a placeba.

Do studie byly přijaty pouze zdravé děti. Dětem nebyla podávána antibiotika, děti byly zařazovány do studie ve věku do 15 dnů od narození

na základě informovaného souhlasu podepsaného rodiči.

Při návštěvě po propuštění bylo v oddělení pro kojence do studie zapsáno celkem 83 subjektů, z toho 60 kojených dětí a 23 kojenců krmených z láhve.

Dvacet tři subjektů ze studie odstoupilo a studie se zúčastnilo 60 subjektů: 29 kojencům byla podávána probiotika a 31 kojencům bylo podáváno placebo. Z toho 43 dětí bylo kojených a 17 krmených z láhve.

Rodiče byli požádáni, aby se s dětmi dostavili na kliniku dětské gastroenterologie k úvodnímu náborovému vyšetření do 15 dnů od data narození a ke druhému vyšetření v 91. dni věku dítěte.

Rodiče byli požádáni, aby během 90 dnů trvání studie podávali dětem 5 kapek aktivního produktu (108 životaschopných buněk/kmenů) nebo placebo a aby denně zaznamenávali: počet minut trvání pláče dítěte, množství, barvu a konzistenci stolice a počet regurgitací nebo zvracení.

Společnost Probiotal S.p.A. (Novara, Itálie) dodala aktivní přípravek a placebo.

Všechna data byla shromážděna v databázi. Randomizace byla provedena externím subjektem provádějícím studii.

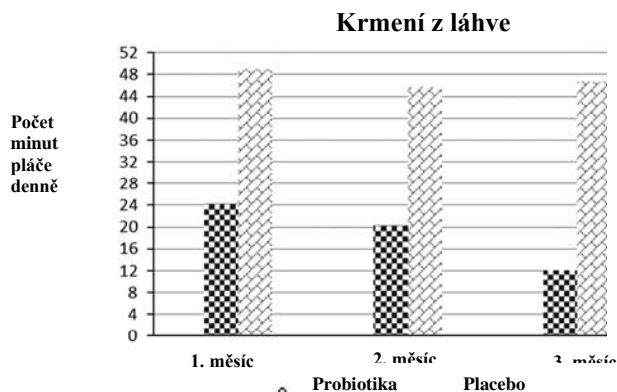
Kategorické proměnné byly analyzovány pomocí Fischerova exaktního testu.

Porovnání numerických proměnných mezi různými skupinami bylo provedeno Kruskal-Wallisovým testem (v případě více než 2 skupin) a Wilcoxonovým testem pro nezávislé vzorky (v případě srovnávání pouze 2 skupin).

Za limit statistického významu byla považována hodnota pravděpodobnosti $P < 0,05$.

VÝSLEDKY

Ze statistického hlediska nebyly u kojenců, kterým byla podávána probiotika, zjištěny žádné významné rozdíly.



OBR. 1. Počet minut trvání pláče denně u probiotické skupiny ve srovnání se skupinou s placebem během prvního, druhého a třetího měsíce léčby.

ve srovnání se skupinou s placebem ($P = 0,75$). U kojenných subjektů není rozdíl mezi 2 skupinami (s probiotiky nebo placebem) významný ($P = 0,64$). U kojenců krmených z láhve zařazených do skupiny s probiotiky trval pláč průměrně 18,89 minut (SD = 19,22; medián = 12,46); u kojenců ze skupiny s placebem trval pláč průměrně 47,08 minut (SD = 58,8; medián = 31,44); odchylka 28,19 minut není statisticky významná ($P = 0,14$).

Analýzou 3měsíční léčby bylo prokázáno, že během prvního měsíce trval pláč u kojenců krmených z láhve léčených probiotiky průměrně 24,23 minut (SD = 17,76; medián = 21,75), zatímco u kojenců ze skupiny s placebem trval pláč 48,88 minut (SD = 70,54; medián = 29,33) ($P = 0,50$). Během druhého měsíce trval pláč u kojenců s probiotiky průměrně 20,30 minut (SD = 24,59; medián = 9,2), zatímco u kojenců s placebem trval pláč v průměru 45,71 minut (SD = 58,12; medián = 31,33) ($P = 0,14$). Během třetího měsíce trval pláč u kojenců z probiotické skupiny v průměru 12,14 minuty (SD = 19,82; medián = 4,88) a u skupiny s placebem 46,65 minut (SD = 52,83; medián = 29,66). Tento rozdíl je statisticky významný ($P = 0,016$) (obr. 1).

Nebyl pozorován žádný významný rozdíl v počtu vyměšování, regurgitací nebo zvratků.

DISKUSE

Počet důkazů potvrzujících účinnost určitého probiotického kmene při léčbě a prevenci kojeneckých kolik roste, a z tohoto důvodu se rozšiřuje také jejich využití v klinické praxi. Kromě toho nejnovější poznatky o patofyziologii střevní mikroflóry o kojenců, zejména o dozrávání „mukózy“ (sliznice) a střevní imunitní „systémové bariéry“, otevírají do budoucna nové a slibné možnosti a příležitosti.^{17,18}

Použití 2 kmenů *B. breve* B632 a BR03 ke stabilizaci střevní mikroflóry u kojenců krmených z

lahví je rovněž založeno na skutečnosti, že tyto děti mají nedostatek *B. breve*.¹⁹

Tyto 2 kmeny byly zvoleny pro také jejich důležité in vitro působení proti koliformním bakteriím a bakteriím *Klebsiella*^{13,16}, které podle autorů Savino et al²⁰ a Rhoads et al²¹ také patří mezi původce kojeneckých kolik.

Třetím důvodem pro použití těchto 2 kmenů je skutečnost, že jsou zcela neškodné, bezpečné a dobře snášené, což dokládají také 3 předchozí klinické studie, které neuváděly nežádoucí účinky jakéhokoli druhu.^{13–15}

Předchozí studie léčby koliky nepřinesly jednoznačné výsledky a byly většinou prováděny jak u kojenných dětí tak u kojenců krmených z láhve. Například studie, kterou provedli např. Indrio et al²², svědčí o významném zkrácení doby pláče, zatímco Sung et al²³ nezaznamenal žádnou účinnost. V obou studiích byl použit kmen *L. reuteri* DSM 17938.

Savino použil kmen *L. reuteri* DSM 17938 u 46 dětí (dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná studie). Všichni kojenci byli kojeni. U kojenců, kteří absolvovali léčbu, bylo zaznamenáno statisticky významné snížení doby trvání pláče v porovnání se skupinou s placebem.

V naší pilotní studii bylo u kojenců krmených z láhve zaznamenáno zkrácení doby trvání pláče již během prvního měsíce. Zkrácení doby pláče je v průběhu času stále výraznější a během třetího měsíce se stává statisticky významným (obr. 1). Na základě těchto údajů lze oprávněně zvažovat možnost zvýšení použité dávky.

Přestože se uváděné údaje vztahují na omezenou skupinu subjektů, použití kmenů *B. breve* B632 a BR03 ukázalo, že u kojenců krmených z láhve, jimž byla podávána probiotika, byla doba trvání pláče o 57 % kratší ve srovnání s placebem. Tyto údaje dávají podnět k rozšíření klinických záznamů za účelem potvrdit účinnost tohoto produktu, zejména pokud jde o kojence krmené z láhve.

ODKAZY NA ODBORNOU LITERATURU

- Savino F. Focus on infantile colic. (*Zaměření se na kojeneckou koliku*). *Acta Paediatr.* 2007;96: 1259–1264.
- Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called “colic”. (*Paroxysmální úzkost u kojenců, někdy nazývána „kolikou“*). *Pediatrics.* 1954;14:421–435.
- Kheir AEM. Infantile colic, facts and fiction. (*Kojenecká kolika, fakta a fikce*). *Ital J Pediatr.* 2012;38:34.
- Iacono G, Merolla R, D’Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. (*Gastrointestinální příznaky u kojenců: populační prospektivní studie*). *Digestive and liver disease (Poruchy trávení a onemocnění jater)* 2005;37:432–438.

5. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. (*Katalog lidských střevních mikrobiálních genů vytvořený metagenomickým sekvencováním.*) *Nature*. 2010;464:59-65.
6. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, et al. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 26e. Columbus, OH: McGraw-Hill; 2013.
7. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, et al. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. (*Střevní mikrobiota u kojenců s kolikou: vývoj a specifické příznaky.*) *Pediatrics*. 2013;131:e550-e558.
8. Yalcin SS, Orun E, Mutlu B, et al. Why are they having infant colic? (*Proč trpí kojeneckou kolikou?*) A nested case-control study. (*Vnořená/zahnížděná případová kontrolní studie.*) *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24:584-596.
9. Engler AC, Hadash A, Shehadeh N, et al. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. (*Kojení může zlepšovat noční spánek a snižovat kojeneckou koliku: potenciální role melatoninu z mateřského mléka.*) *Eur J Pediatr*. 2011;171:729-732.
10. WHO. *WHO European Ministerial Conference on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020*. (Evropská ministerská konference WHO o výživě a nepřenosných nemocích v souvislosti se zdravím 2020) Vídeň: WHO; 2013.
11. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. (*Vliv probiotik na střevní mikrobiotu kolonizovanou bakteriemi*) *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:S115-S119.
12. Scardovi V, Casalicchio F, Vincenzi N. Multiple electrophoretic forms of transaldolase and 6-phosphogluconic dehydrogenase and their relationships to the taxonomy and ecology of the bifidobacteria. (*Několik elektroforetických forem transaldolázy a 6-fosfoglukonové dehydrogenázy a jejich vztah k taxonomii a ekologii bifidobakterií.*) *Int J Syst Bacteriol*. 1979;29:312-327.
13. Aloisio I, Santini C, Biavati B, et al. Characterisation of *Bifidobacterium* spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. (*Charakterizace kmenů Bifidobacterium spp. pro léčbu enterických poruch u novorozenců.*) *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96:1561-1576.
14. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools. (*Užívání probiotik u zdravých dobrovolníků s poruchami vyměšování a tvrdou stolicí.*) Dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(dod. 1):S30-S34.

S166 | www.jcge.com
Všechna práva vyhrazena.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc.

15. Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, et al. Probiotics reduce gut microbial traslocation and improve adult atopic dermatitis. (Probiotika snižují mikrobiální translokaci střev a zlepšují atopickou dermatitidu u dospělých.) *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(dopl.): S33–S40.
16. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different *Escherichia coli* strains. (Posouzení in vitro inhibičního účinku určitých probiotických bakterií proti různým kmenům bakterie *Escherichia coli*.) *Journal of Clinical Gastroenterology (časopis o klinické gastroenterologii)* 2012;46:S29–S32.
17. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010;126:e526–e533.
18. Van Niel CW. Probiotics: not just for treatment anymore. (Probiotika: již nejen k léčbě.) *Pediatrics.* 2005;115:174-177.
19. Roger LC, Costabile A, Holland DT, et al. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed
během prvních 18 měsíců života. (Zkoumání populací bifidobakterií ve stolici u kojených dětí a kojenců s umělou výživou.) *Microbiology.* 2010;156(pt 11):3329–3341.
20. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. (Molekulární identifikace koliformních bakterií u kojených kojenců trpících kolikou.) *Acta Paediatr.* 2009;98:1582-1588.
21. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. (Změněná fekální mikroflóra a zvýšená hladina kalprotektinu ve stolici u kojenců trpících kolikou.) *J Pediatr. (Časopis o pediatrickém výzkumu)* 2009;155:823-828.
22. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. (Profylaktické použití probiotik v prevenci koliky, regurgitace a funkční zácpy: randomizovaná klinická studie.) *JAMA Pediatr.* 2014;168:228-233.
23. Sung V, Hiscock H, Tang ML, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. (Léčba kojenecké koliky probiotikem *Lactobacillus reuteri*: dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná studie.) *BMJ.* 2014;348:g2107.

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. Všechna práva vyhrazena.

ge.com | S167

www.jc