Prace oryginalne

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

Ocena skuteczności preparatu Trilac® w leczeniu ostrej biegunki u niemowląt i małych dzieci – wieloośrodkowe 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

Kinga Kowalska-Duplaga[1], Krzysztof Fyderek[1], Hanna Szajewska[2], Radosław Janiak[3]
[1] Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
[2] Klinika Gastroenterologii i Żywienia 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 biegunkę trwającą <72 h. Dzieci hospitalizowane w 3 ośrodkach w Polsce przydzielono losowo do grup otrzymujących nawadnianie doustne lub dożylne oraz 1 – Trilac® ($1,6\times10^9$ 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* 61,6±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.

Wnioski: 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® (1.6×10^9 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* 61.6±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

placebo group (p=0.2). The analysis per protocol revealed that the mean duration of diarrhoea was shorte 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 placeb group, but the difference was not statistically significant (53.78±25.45 h *vs* 66.9±30.8 h; p<0.15; diffe rence between mean – 10 h; 95%CI – 18.8-0.9). Both analyses showed no differences between the gro ups in the severity of diarrhoea, frequency of vomiting, weight gain, and duration of hospital stay. No adver se 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 benefitial effect was evident only ir the per procotol 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 zapobiega ciężkim powikłaniom tej choroby, jednak nie 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). Probiotykiem, 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.ż., 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 Żywienia 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*, *Shigella*, *E. coli* i badania serologiczne na obecność antygenu rotawirusa). Z badania wyłączono pacjentów z ostrą biegunką w wywiadzie (do 14 dni wstecz), w trakcie leczenia antybiotykiem, 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 dożylne 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

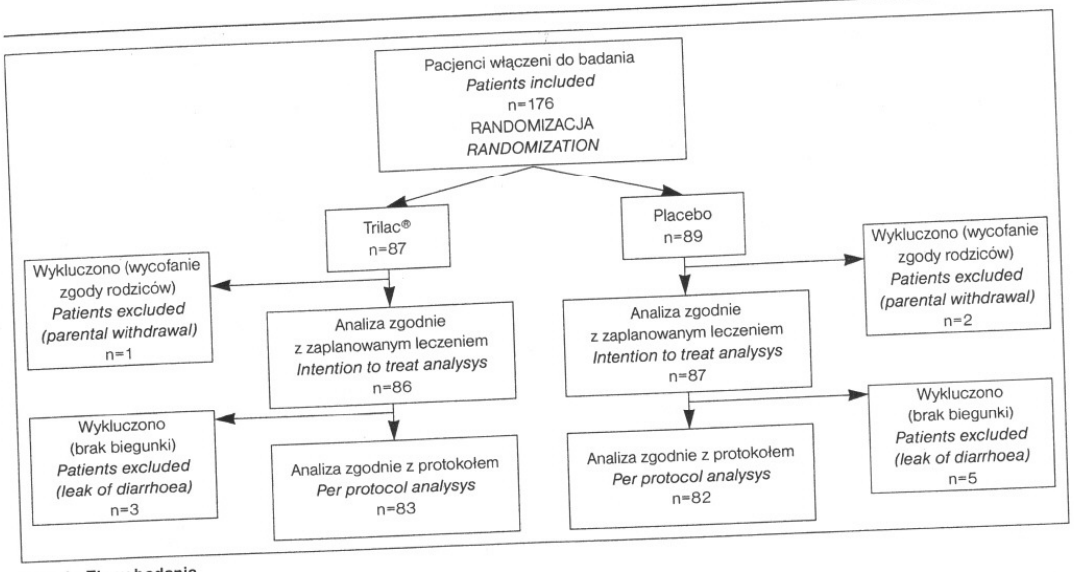
Trilac® (Allergon) jest preparatem probiotycznym zarejestrowanym w Polsce jako lek. Jedna kapsułka zawiera liofilizat 3 szczepów bakterii: *Lactobacillus acidophilus* (LaCH-5), *Lactobacillus bulgaricus* (Lb-Y 27) i *Bifidobacterium bifidum* (Bb-12) w ilości $1,6 \times 10^9$ jednostek tworzących kolonie (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 alfa=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 stwierdzano biegunki (brak możliwości oceny skuteczności zastosowanej interwencji). W tej analizie uwzględniono 165 dzieci: 83 otrzymało Trilac® a 82 placebo. W tabeli I przedstawiono ogólną charakterystykę kliniczną badanych grup przed rozpoczęciem interwencji. Obie badane grupy nie różniły się znamiennie pod względem wieku,

Tabela I: Charakterystyka kliniczna badanych grup dzieci przed włączeniem do badania (średnia ± SD)
Table I: Basic characteristics (mean ± SD)

	Trilac® n=83	Placebo n=82
Wiek (miesiące) *Age (months)*	20±10,7 mediana = 18	19±12,5 mediana = 15,5
Płeć (dziewczynki/chłopcy) *Sex (girls/boys)* [%]	52/48	49/51
Masa ciała *Weight* [g]	11481±3004,9	11255±3396,1
Liczba stolców biegunkowych w ciągu 24 godzin poprzedzających hospitalizację *Number of stools in 24 h prior to hospitalisation*	6±3,0 min. = 2 (3 pacjentów / *patients*) max = 15 (2 pacjentów / *patients*)	6±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±2,97 min. = 0 (12 pacjentów / *patients*) max = 12 (1 pacjent / *patient*)	5,2±3,34 min. = 0 (22 pacjentów / *patients*) max = 15 (1 pacjent / *patients*)
Liczba chorych z gorączką ≥40°C Patients with fever ≥40°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%)

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)

	Analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem *Intention to treat analysis*			Analiza zgodnie z protokołem *Per protocol analysis*		
Punkt końcowy *Outcome measure*	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	56,8±28	66,6±31	0,017
Czas trwania biegunki HRV *Duration of HRV diarrhoea* [h]	52,1±26	63,5±34	0,2	53,8±25,5	67±31	<0,15
Czas trwania biegunki HRV i o nieznanej etiologii *Duration of HRV and undetermined diarrhoea* [h]	51,5±28,8	61,1±33,9	0,07	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

płci 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 znamiennych 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 znamienny 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 znamiennego 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, szczepozależny, 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 znamienny statystycznie tylko w analizie w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem.

Podziękowania

Autorzy dziękują następującym lekarzom, którzy włączali pacjentów do badania. Są to: M. Gruszka[1], B. Krobicka[1], A. Wędrychowicz[1], M. Armańska[2], E. Godowska[2], A. Konstantynowicz[2], M. Rogóż[2], W. Borowski[3], J. Łodyga[3], A. Kasprzycka[3].

[1] Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia 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.