

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Probiotyki w Polsce — kiedy, jakie i dlaczego?

Probiotics in Poland — when, which and why?

STRESZCZENIE

Obecnie stosowanie probiotyków, często dostępnych jako suplementy diety, opiera się w znacznym stopniu na potencjalnych korzyściach dla zdrowia deklarowanych przez producentów. Do czasu uporządkowania oświadczeń zdrowotnych i żywienia na lekarzach spoczywa konieczność znajomości różnic między poszczególnymi probiotykami

i dostępnymi komercyjnie preparatami. Aby ułatwić lekarzom racjonalne stosowanie probiotyków, w pracy podsumowano aktualne dane z wiarygodnych metodologicznie badań z randomizacją lub ich metaanaliz dotyczących probiotyków w chorobach układu pokarmowego.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 1–9

Słowa kluczowe: probiotyki, choroby układu pokarmowego, modyfikacja flory bakteryjnej

ABSTRACT

Currently, the use of probiotics continues to rely on health claims made by the manufacturers. Until health and nutritional claims regulate the use of probiotics, it is crucial that clinicians understand the various strains and preparations that are commercially available and

are able to advise patients accordingly. The purpose of this article is to provide evidence-based up-to-date information on the use of probiotics for the treatment and/or prevention of gastrointestinal disorders.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 1–9

Key words: probiotics, gastrointestinal disorders, modification of the microbiota

WSTĘP

Wokół stosowania probiotyków w ciągu ostatnich kilkunastu lat narosło sporo sprzecznych opinii. Probiotyki, często dostępne jako suplementy diety, reklamowane są jako produkty przynoszące znaczne korzyści zdrowotne. Czy istotnie tak jest? Jakie faktyczne korzyści daje spożywanie probiotyków? Kiedy należy je stosować? Jakie wybrać? Dlaczego? Takie i podobne pytania coraz częściej zadają zarówno pacjenci, jak i lekarze. Do czasu uporządkowania przez *European Food Sa-*

fety Authority (EFSA) oświadczeń zdrowotnych i żywieniowych to na lekarzach spoczywa konieczność znajomości różnic między poszczególnymi probiotykami i komercyjnie dostępnymi preparatami oraz wskazań do ich stosowania. Tak jak powszechna jest świadomość odmienności dotyczących antybiotyków, w celu racjonalnej probiotykoterapii konieczna jest świadomość różnic między poszczególnymi probiotykami. Aby ułatwić lekarzom podejmowanie właściwych decyzji, w pracy podsumowano aktualną wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa probiotyków.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Hanna Szajewska
Klinika Pediatrii WUM
ul. Działdowska 1
01–184 Warszawa
e-mail: hania@ipgate.pl

Tabela 1. Nazewnictwo drobnoustrojów (przykłady)

| Rodzaj | Gatunek | Szczep |
|----------------------|------------------|-----------------|
| <i>Lactobacillus</i> | <i>rhamnosus</i> | GG (ATCC 53103) |
| <i>Lactobacillus</i> | <i>casei</i> | DN-114 001 |

PROBIOTYKI

Terminem probiotyki określa się żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny efekt zdrowotny [1]. Do drobnoustrojów o działaniu probiotycznym należą przede wszystkim bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*) i *Bifidobacterium* (np. *B. animalis*, *B. breve*). Inne drobnoustroje tradycyjnie zaliczane do probiotyków to między innymi drożdżaki *Saccharomyces boulardii*. Źródłem probiotyków mogą być suplementy diety, preparaty farmaceutyczne lub produkty spożywcze (np. jogurty, napoje fermentowane).

Czy ważna jest znajomość szczepu probiotycznego?

- Obecnie uważa się, że właściwości probiotyków są szczepozależne. Praktycznie oznacza to, że:
- aby racjonalnie stosować probiotyki, niezbędna jest znajomość działania konkretnego szczepu probiotycznego, a nie tylko rodzaju lub gatunku (tab. 1);
 - każdy ze szczepów wymaga oddzielnych badań w celu określenia jego właściwości probiotycznych i skuteczności w ściśle określonej sytuacji klinicznej;
 - nie ma podstaw naukowych do ekstrapolacji danych o szczepach, nawet blisko spokrewnionych; wyniki badań przeprowadzonych z określonym szczepem probiotycznym nie mogą być wykorzystywane jako dowód skuteczności innych, niepoddanych ocenie szczepów;
 - wyniki dokumentujące skuteczność danego szczepu probiotycznego w określonej dawce nie są wystarczającym dowodem, że podobny efekt można osiągnąć, stosując mniejszą dawkę;
 - dokumentacja efektów zdrowotnych musi odnosić się do szczepu obecnego w danym produkcie;
 - interpretując wyniki badań, należy uwzględnić rolę nośnika, w którym jest podawany

probiotyk, ze względu na możliwe różnice w przeżywalności szczepów [2–5].

Mechanizm działania

Mechanizm działania probiotyków jest przedmiotem wielu badań i dyskusji [6]. Nie ma jednego, wspólnego dla wszystkich, sposobu działania probiotyków. Mechanizm działania poszczególnych drobnoustrojów probiotycznych może być bardzo zróżnicowany. Rozważa się oddziaływanie probiotyków w świetle jelita, mechanizmy nabłonkowe i immunologiczne. Przypuszczalne mechanizmy odgrywające rolę w obrębie światła jelita to: konkurencja o receptory lub przyleganie do komórek nabłonka jelitowego; wytwarzanie bakteriocyn oraz zakwaszenie treści jelitowej i wytwarzanie substancji o działaniu immunomodulacyjnym. Mechanizmy śluzówkowe obejmują: modyfikację receptorów dla toksyn bakteryjnych na drodze enzymatycznej; stabilizację bariery jelitowej i zmniejszenie stanu zapalnego; zwiększoną syntezę mucyn oraz wiązanie i aktywację receptorów Toll-podobnych, stanowiących ważny element aktywujący i pobudzający układ odpornościowy. Mechanizmy immunologiczne to przede wszystkim modulacja odpowiedzi odpornościowej poprzez między innymi stymulację fagocytozy, pobudzanie syntezy przeciwciał i cytokin.

Dawkowanie

Nie wiadomo, jaka jest minimalna skuteczna dawka probiotyków. Zwyczajowo, ale nie wynika to z danych naukowych, dawki stosowane w poszczególnych produktach i badaniach wahają się od 10^6 do 10^9 jednostek tworzących kolonie (CFU, *colony forming units*). Według niektórych autorów, w większości sytuacji klinicznych skuteczna dawka to $5\text{--}10 \times 10^9$ CFU, a w przypadku *S. boulardii* — 250–500 mg/dzień [7]. Ponieważ nie można obecnie podać ogólnych zasad dawkowania probiotyków, uzasadnione wydaje się być stosowanie takiej dawki, która w badaniu przeprowadzo-

nym u ludzi, z określonym szczepem probiotycznym, wykazała korzystny efekt [8].

Jakość preparatów i produktów z probiotykami

Jednym z elementów racjonalnego podawania probiotyków jest stosowanie szczepów bakteryjnych o znanej, ściśle zdefiniowanej przynależności gatunkowej i liczebności bakterii. Wyniki badań własnych oraz dane z piśmiennictwa wskazują, że informacje na etykietach produktów probiotycznych są często mylące lub wręcz nieprawdziwe zarówno co do obecności deklarowanych przez producentów szczepów bakterii, jak i liczby bakterii [9–12]. W niektórych preparatach wykazywano nawet obecność flory patogennej. Podobna sytuacja w odniesieniu do innych preparatów leczniczych byłaby niedopuszczalna. Nie ulega wątpliwości, że konieczne są działania, które zapewnią właściwą jakość farmaceutycznych preparatów probiotycznych, tak aby spełniały one wymagania stawiane innym lekom.

Jak ocenić skuteczność kliniczną probiotyków?

Badanie z randomizacją, czyli takie, w którym badanych kwalifikuje się losowo do grupy eksperymentalnej poddawanej oceniającej interwencji lub do grupy kontrolnej [13], uważane jest za najbardziej wiarygodny model próby klinicznej w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia i profilaktyki, w tym probiotyków [14, 15]. W ocenie bywa przydatna również metaanaliza, czyli ilościowa synteza wyników wszystkich wiarygodnych badań klinicznych dotyczących tego samego pytania klinicznego [13]. Podsumowanie metaanaliz dotyczących probiotyków przedstawiono w tabeli 2. Interpretując wyniki metaanalizy, warto zwrócić uwagę, że w wielu z nich dokonuje się łączenia wyników badań dotyczących różnych probiotyków. Takie podejście znajduje zarówno zwolenników, jak i przeciwników. Argumentem na korzyść takiego postępowania jest fakt, że przedstawienie wyniku zbiorczej analizy wszystkich badań dotyczących probiotyków daje pełny obraz dostępnych danych naukowych. Wadą jest jednak ryzyko błędnego odniesienia wyników zbiorczej analizy na wszystkie poddane ocenie szczepy probiotyczne. Rozsądnym kompromisem wydaje się być przedstawianie w metaanalizie zbiorczej oceny dotyczącej probiotyków

ogółem, jak również z góry zaplanowanej analizy w zależności od szczepu probiotycznego.

Leczenie ostrej biegunki infekcyjnej

Nawadnianie doustnymi płynami nawadniającymi — postępowanie z wyboru w przypadku ostrej biegunki przebiegającej z odwodnieniem — jest niezwykle skuteczne, nie wpływa jednak na czas utrzymywania się objawów. Poszukuje się więc leków, które mogłyby skrócić czas choroby i zmniejszyć liczbę oraz objętość stolców biegunkowych. Wyniki kilku metaanaliz zgodnie dowodzą, że probiotyki, w porównaniu z placebo, skracają czas trwania biegunki o średnio 1 dzień [16–19]. U dzieci, zgodnie z aktualnymi (2008) wytycznymi *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) i *European Society of Paediatric Infectious Diseases* (ESPID), w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej można rozważyć stosowanie probiotyków, ale należy stosować jedynie szczepy o udowodnionym działaniu i w odpowiedniej dawce [20]. Dane z metaanaliz sugerują, że do szczepów probiotycznych o najlepiej udokumentowanym działaniu w leczeniu ostrej biegunki u dzieci należą na przykład *L. rhamnosus* GG [21] oraz *S. boulardii* [22, 23] (dostępne w Polsce preparaty przedstawiono w tab. 3). Dane dotyczące skuteczności probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dorosłych są zdecydowanie bardziej ograniczone i nie pozwalają na sformułowanie zaleceń.

Zapobieganie biegunce związanej z antybiotykoterapią

Biegunkę związaną ze stosowaniem antybiotyków zazwyczaj rozpoznaje się, gdy pojawiają się stolce częstsze niż zwykle i/lub gdy ich konsystencja staje się luźniejsza, objawy mają związek z przyjmowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych i nie można ich wytłumaczyć inną przyczyną [24]. Szacuje się, że biegunka występuje u około 5–40% leczonych antybiotykami. Tak duża rozpiętość jest związana zarówno z używaniem przez autorów badań różnych definicji biegunki, jak i z rodzajem stosowanych antybiotyków [25]. Największe ryzyko wystąpienia biegunki stwarzają antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. aminopenicyliny, aminopenicylina z kwasem klawulanowym, niektóre cefalosporyny i klindamycyna). Za najważniejszą przyczynę prowadzącą do rozwoju biegunki w czasie antybiotykoterapii uważa się zaburzenia w ob-

Tabela 2. Podsumowanie wyników metaanaliz oceniających skuteczność probiotyków w chorobach układu pokarmowego

| Sytuacja kliniczna | Piśmiennictwo | Efekt kliniczny w grupie otrzymującej probiotyk(i) w porównaniu z grupą kontrolną | Przykłady szczepów probiotycznych o udokumentowanej skuteczności i dostępnych w Polsce |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ostra biegunka infekcyjna | [16–19, 21–23] | Skrócenie czasu trwania biegunki średnio o 1 dzień. Efekt zależny od szczepu oraz dawki | LGG (dzieci) <i>S. boulardii</i> (dzieci) <i>L. reuteri</i> (dzieci) |
| Zapobieganie bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków | Dzieci: [27–29] Dorośli i dzieci: [30–33] | Mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki | <i>S. boulardii</i> (dorośli i dzieci) LGG (dzieci) <i>L. rhamnosus</i> E/N, Oxy, Pen (dzieci) <i>Str. thermophilus</i> & <i>B. lactis</i> Bb12 (dzieci) <i>L. casei</i> DN-114 001 (dorośli) |
| Biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> | [37–39] | Sprzeczne wyniki | |
| Biegunka podróżnych | [43–45] | Sprzeczne wyniki | |
| Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> | [46] | Zwiększenie odsetka eradykacji Zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem | <i>L. casei</i> DN-114 001 (dzieci) |
| Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego | [54] | Brak dowodów skuteczności | |
| Zespół jelita drażliwego | [49–52] | <i>Lactobacilli</i> — brak efektu <i>Bifidobacteria</i> + wybrane kombinacje probiotyków — umiarkowana skuteczność | |
| Indukcja remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna | [58] | Brak wystarczających dowodów dokumentujących skuteczność | |
| Podtrzymanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna | [59] | Brak wystarczających dowodów dokumentujących skuteczność | |
| Indukcja remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego | [61] | Ograniczone dowody sugerują, że probiotyki — jako uzupełnienie standardowego leczenia — mają umiarkowany efekt kliniczny | |
| <i>Pouchitis</i> | [64, 65] | Mniejsze ryzyko (VSL#3) | |
| Zaparcie | [55] | Ograniczone znaczenie | <i>B. animalis</i> DN-173 001 |
| Zapalenie trzustki | [68] | Nieskuteczne | |

rębie mikroflory jelitowej [26]. Wyniki kilku metaanaliz dowodzą, że stosowanie probiotyków zmniejsza o około 60% ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków [27–33]. Skuteczność poszczególnych drobnoustrojów jest jednak — jak w wielu innych wskazaniach — zróżnicowana.

W Polsce są dostępne następujące probiotyki o udokumentowanym działaniu w zapobieganiu bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków: *S. boulardii* (dorośli i dzieci), *Lactobacillus* GG (wyłącznie u dzieci), *L. rhamnosus* E/N, Oxy, Pen (dzieci), *Str. thermophilus* & *B. lactis* Bb12 (dzieci).

Tabela 3. Dostępne w Polsce wybrane preparaty zawierające probiotyki o udokumentowanym działaniu w określonych sytuacjach klinicznych

| Probiotyk(i) | Nazwa handlowa preparatu |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 001 | Activia (napój jogurtowy) |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. delbruecki</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> | Trilac |
| <i>Lactobacillus</i> GG | Dicoflor |
| <i>Lactobacillus casei</i> DN -114 001 | Actimel (napój jogurtowy) |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> E/N, Oxy, Pen | Lakcid Forte |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM-17938 | BioGaia — krople probiotyczne |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | Enterol |

Powszechną praktyką jest podawanie w trakcie i/lub po antybiotykoterapii jogurtu lub kefiru, ale wyniki badań zwykle nie potwierdzają ich skuteczności [34, 35]. Wyjątek stanowi *L. casei* DN-114 001. W prospective badaniu z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z placebo, wykazano, że profilaktyczne spożywanie napoju probiotycznego, zawierającego *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Str. thermophilus* oraz *L. bulgaricus* (znany w Polsce pod handlową nazwą Actimel), równocześnie z antybiotykoterapią i przez 7 dni po jej zakończeniu zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków i biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* u osób powyżej 50. roku życia [36].

Biegunka wywołana zakażeniem *Clostridium difficile*

Opublikowano jedną metaanalizę [37] i dwa przeglądy systematyczne [38, 39] oceniające skuteczność probiotyków w zapobieganiu lub leczeniu biegunki wywołanej udokumentowanym zakażeniem *C. difficile* (pierwotny punkt końcowy). Tylko autorka metaanalizy uważa, że podawanie probiotyków zmniejsza ryzyko nawrotu biegunki wywołanej zakażeniem *C. difficile*, ale metaanaliza ta została poddana krytyce [40]. Autorzy dwóch przeglądów systematycznych uważają natomiast, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają stosowania probiotyków w zapobieganiu i/lub leczeniu *colitis* spowodowanego przez *C. difficile*.

Biegunka podróźnych

Biegunka podróźnych zwykle występuje podczas podróży do kraju rozwijającego się o niskim standardzie sanitarnym. Szacuje się, że dotyczy około 55% osób podróżujących z krajów rozwiniętych do rozwijających się [41, 42]. Autorzy dwóch z trzech dotychczas opublikowanych metaanaliz wnioskują, że probiotyki, w porównaniu z placebo, jedynie nieznacznie zmniejszają ryzyko wystąpienia biegunki podróźnych [43, 44]. Wśród poddanych ocenie probiotyków korzystny efekt dotyczył wyłącznie *S. boulardii* oraz kombinacji *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus* i *Str. thermophilus*. Ze względu na niewielką liczbę badanych wyniki dotyczące tej ostatniej kombinacji należy traktować jako wstępne, wymagające dalszego potwierdzenia. Według autorów trzeciej metaanalizy [45], probiotyki nie są skuteczne w zapobieganiu biegunce podróźnych.

Zakażenie *Helicobacter pylori*

Wyniki metaanalizy 14 badań z randomizacją [46] (prawie wszystkie zostały przeprowadzone u dorosłych) dowodzą, że stosowanie probiotyków zwiększa szansę na eradykację *H. pylori* i zmniejsza częstość działań niepożądanych związanych z terapią eradykacyjną. Dane dotyczące poszczególnych drobnoustrojów probiotycznych są jednak często ograniczone do jednego badania, co nawet w przypadku wykazania ich skuteczności nakazuje ostrożność odnośnie do rutynowego

stosowania probiotyków jako uzupełnienia terapii eradykacyjnej. W populacji dziecięcej korzystny efekt probiotyków jest najlepiej udokumentowany dla szczepu *L. casei* DN-114 001 [47].

Zespół jelita drażliwego

Zgodnie z aktualnym (2009) stanowiskiem *American College of Gastroenterology* (ACG) [48] stosowanie pałeczek z rodzaju *Lactobacillus* jest nieskuteczne w łagodzeniu objawów zespołu jelita drażliwego; kombinacje probiotyków (zwykle obejmujące *Bifidobacteria* i *Lactobacilli*) łagodzą objawy chorobowe, a tendencję w kierunku ich łagodzenia obserwuje się w przypadku stosowania *Bifidobacterium*. Podstawą do sformułowania wytycznych ACG były wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy [49]. Jej autorzy, podobnie jak autorzy kilku innych ostatnio opublikowanych metaanaliz [50–53], zwracają jednak uwagę na niedoskonałości metodologiczne badań, co nakazuje ostrożność przy interpretacji wyników. W odniesieniu do dzieci, wyniki przeglądu systematycznego *Cochrane* dowodzą, że nie ma obecnie podstaw do stosowania probiotyków w leczeniu czynnościowych bólów brzucha, w tym zespołu jelita drażliwego [54].

Zaparcie czynnościowe

Jak wynika z ostatnio opublikowanego przeglądu systematycznego [55], w badaniach z randomizacją o różnej wiarygodności metodologicznej przeprowadzonych u dorosłych wykazano skuteczność następujących szczepów probiotycznych: *B. lactis* DN-173 010 (w Polsce dostępny w napoju jogurtowym Activia), *L. casei* Shirota oraz *E. coli* Nissle 1917. U dzieci oceniano skuteczność *L. casei rhamnosus* Lcr35 (skuteczny) oraz *Lactobacillus* GG (nieskuteczny) [56], a aktualnie bada się skuteczność *B. lactis* DN-173 010 [57]. Nieliczne dostępne dowody naukowe nie są wystarczająco mocne, aby uzasadnione było rutynowe stosowanie któregośkolwiek z probiotyków w leczeniu zaparcia czynnościowego.

Nieswoiste zapalenie jelit

Wyniki kilku przeglądów systematycznych dowodzą, że:

- u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego stosowanie niepato-

genego szczepu *E. coli* Nissle 1917 było równie skuteczne, jak mesalazyna w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie;

- w pierwotnej i wtórnej profilaktyce *pouchitis* stosowanie VSL#3 zawierającego cztery szczepy bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, trzy szczepy z rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Streptococcus salivarius thermophilus* (preparat niedostępny w Polsce) u dorosłych jest uzasadnione wynikami badań z randomizacją;
- u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna stosowanie ocenianych probiotyków nie miało wpływu na podtrzymanie remisji;
- nie ma podstaw naukowych do stosowania probiotyków w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci [58–65].

Zapalenie trzustki

Wcześniej uważano, że probiotyki mogą zmniejszyć ryzyko powikłań septycznych, aczkolwiek zalecenie to opierało się na wynikach tylko kilku małych badań klinicznych [66]. Wyniki niedawno opublikowanego dużego badania z randomizacją przeprowadzonego u dorosłych z ciężką postacią zapalenia trzustki wykazały, że przyjmowanie kombinacji probiotyków (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. lactis*), w porównaniu z placebo, wiązało się z podobnym ryzykiem wystąpienia powikłań infekcyjnych, natomiast ze znamienne większym ryzykiem zgonu w ciągu 90 dni obserwacji (16% v. 6%, ryzyko względne 2,5, 95% przedział ufności 1,2–5) oraz niedokrwienia jelit [67]. Nie ma obecnie podstaw do stosowania probiotyków (a na pewno kombinacji poddanej ocenie) w leczeniu ciężkiego zapalenia trzustki. Na brak zasadności stosowania probiotyków wskazują również wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy badań z randomizacją [68].

Bezpieczeństwo probiotyków

Probiotyki są powszechnie uważane za bezpieczne. Na podstawie kilku opublikowanych prac stwierdzono, że ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi jest znikome oraz że spożycie preparatów zawierających probiotyki u osób bez obciążeń jest pozbawione ryzyka. Na obecnym etapie wiedzy odstąpienie od stosowania probiotyków, a na pewno ostrożność przy ich ewentualnym stosowaniu, jest uzasadniona u wcześniaków, pacjentów

z niedoborem odporności, ciężko chorych w stanie krytycznym, leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, z cewnikiem wprowadzony do dużych żył. Czynnikiem ryzyka może być również podawanie probiotyków przez jejunostomię oraz stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, na które odporne są stosowane probiotyki [69]. Wiele wymienionych sytuacji przeciwwskazane uznają producenci probiotyków.

PODSUMOWANIE

Właściwości probiotyków są szerepowa. Aby racjonalnie stosować probiotyki, niezbędna jest znajomość działania konkretnego szczepu probiotycznego, a nie tylko rodzaju lub gatunku. Każdy ze szczepów wy-

maga oddzielnych badań w celu określenia jego właściwości probiotycznych i skuteczności w ściśle określonej sytuacji klinicznej. Nie ma podstaw naukowych do ekstrapolacji danych o szczepach, nawet blisko spokrewnionych; wyniki badań przeprowadzonych z określonym szczepem probiotycznym nie mogą być wykorzystywane jako dowód skuteczności innych, niepoddanych ocenie szczepów. W chorobach układu pokarmowego dobrze udokumentowana jest jedynie skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej (głównie dzieci) oraz w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej (dorośli i dzieci). W miarę pojawiania się wyników nowych badań zakres stosowania probiotyków niewątpliwie będzie ulegać zmianom.

1. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
2. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and prebiotics. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf; styczeń 2010.
3. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J. Nutr.* 2000; 130: 396S–402S.
4. Goldin B.R., Salminen S. Lactic acid bacteria and gut mucosal barrier function. *Gastroenterology Inter.* 1998; 11: 69–73.
5. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J. i wsp. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (supl.): 430S–36S.
6. Ewaschuck J.B., Madsen K.L. Mechanisms of probiotic effects: a review. *Functional Food Rev.* 2009; 1: 29–41.
7. Kligler B., Hanaway P., Cohn A. Probiotics in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2007; 54: 949–967.
8. Floch M.H., Walker W.A., Guandalini S. i wsp. Recommendations for probiotic use — 2008. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (supl. 2): S104–108.
9. Szajewska H., Fordymacka A., Badrowski J. i wsp. Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10: BR346–350.
10. Hamilton-Miller J.M., Shah S., Smith C.T. “Probiotic” remedies are not what they seem. *Br. Med. J.* 1996; 312: 55–56.
11. Gilliland S.E., Speck M.L. Enumeration and identity of *Lactobacilli* in dietary products. *Journal of Food Protection* 1977; 40: 760–762.
12. Hoa N.T., Baccigalupi L., Huxham A. i wsp. Characterization of *Bacillus* species used for oral bacteriotherapy and bacterioprophyllaxis of gastrointestinal disorders. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66: 5241–5247.
13. Słownik podstawowych pojęć używanych w opisie badań klinicznych. *Medycyna Praktyczna* 2008; 5: 72–73.
14. Guyatt G., Rennie D. (red.). Users’ guides to the medical literature. American Medical Association 2002.
15. Higgins J.P.T., Green S. (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. W: The Cochrane Library, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
16. Szajewska H., Mrukowicz J. Probiotics in the 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.* 2001; 33: 17–25.
17. Van Niel C., Feudtner C., Garrison M.M. i wsp. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684.
18. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. i wsp. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci* 2002; 47: 2625–2634.
19. Allen S.J., Okoko B., Martinez E. i wsp. Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.
20. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. i wsp. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in children in Europe: Executive summary. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 46: 619–621.
21. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M. i wsp. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 871–881.
22. Szajewska H., Skórka A., Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 257–264.
23. Szajewska H., Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 960–961.
24. Surawicz C.M. Antibiotic-associated diarrhoea in children: how many dirty diapers? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 37: 2–3.
25. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhoea. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 334–339.

Piśmiennictwo

26. Hogenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J. i wsp. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 702–710.
27. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pediatr.* 2006; 149: 367–372.
28. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175: 377–383. Erratum in: *CMAJ* 2006; 175: 777.
29. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M. i wsp. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.
30. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis *Br. Med. J.* 2002; 324: 1361–1364.
31. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. i wsp. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1461–1467.
32. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 365–372.
33. Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–56.
34. Conway S., Hart A., Clark A., Harvey I. Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhoea? A placebo-controlled randomised controlled trial in general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 2007; 57: 953–959.
35. Merenstein D.J., Foster J., D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2009; 163: 750–754.
36. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. i wsp. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Br. Med. J.* 2007; 335: 80–85.
37. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 812–822.
38. Dendukuri N., Costa V., McGregor M. i wsp. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173: 167–170.
39. Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004611. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2.
40. Dendukuri N., Brophy J. Inappropriate use of meta-analysis to estimate efficacy of probiotics. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 201; author reply 202–204.
41. von Sonnenburg F., Tornieporth N., Waiyaki P. i wsp. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356: 133–134.
42. Castelli F., Pezzoli C., Tomasoni L. Epidemiology of travelers' diarrhea. *J. Travel Med.* 2001; 8 (supl. 2): S26–S30.
43. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med. Infect. Dis.* 2007; 5: 97–105.
44. Szajewska H., Szaburko M. Probiotyki w zapobieganiu biegunce podróżnych: metaanaliza badań z randomizacją. *Zakażenia* 2006; 3: 47–54.
45. Takahashi O., Noguchi Y., Omata F., Tokuda Y., Fukui T. Probiotics in the prevention of traveler's diarrhea: meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41: 336–337.
46. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. i wsp. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 155–168.
47. Sýkora J., Valečková K., Amlerová J. i wsp. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39: 692–698.
48. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. i wsp. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (supl. 1): S1–35.
49. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. i wsp. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2008; 17 [Epub ahead of print].
50. Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R. i wsp. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 15.
51. McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 2650–2656.
52. Nikfar S., Rahimi R., Rahimi F. i wsp. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis. Colon. Rectum* 2008; 51: 1775–1780.
53. Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. i wsp. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1033–1049.
54. Huertas-Ceballos A., Logan S., Bennett C. i wsp. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
55. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 69–75.
56. Banaszkiwicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus* GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J. Pediatr.* 2005; 146: 364–369.
57. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. i wsp. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatr.* 2009; 9: 22.
58. Butterworth A.D., Thomas A.G., Akobeng A.K. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006634. DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub2.
59. Rolfe V.E., Fortun P.J., Hawkey C.J. i wsp. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
60. Rahimi R., Nikfar S., Rahimi F. i wsp. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 2524–2531.

61. Mallon P., McKay D., Kirk S. i wsp. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
62. Elahi B., Nikfar S., Derakhshani S. i wsp. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 58: 1278–1284.
63. Szajewska H., Horvath A., Dziechciarz P. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit — przegląd systematyczny. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, hepatologia i żywienie dziecka* 2007; 9: 266–275.
64. Sandborn W., McLeod R., Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD001176.
65. Elahi B., Nikfar S., Derakhshani S., Vafaie M., Abdollahi M. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 1278–1284.
66. Van Santvoort H.C., Besselink M.G., Timmerman H.M. i wsp. Probiotics in surgery. *Surgery* 2008; 143: 1–7.
67. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E. i wsp. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659. Erratum: *Lancet* 2008; 371: 1246.
68. Sun S., Yang K., He X., Tian J., Ma B., Jiang L. Probiotics in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394: 171–177.
69. Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L.K. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 1256–1264.