

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Praktyczne zastosowanie probiotyków

The use of probiotics in clinical practice

STRESZCZENIE

W artykule podsumowano dane dotyczące skuteczności klinicznej probiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem publikacji z ostatnich 3 lat (2010–2013) oraz dotyczących probiotyków dostępnych w Polsce. W tym celu przeszukano bazę danych medycznych MEDLINE oraz Cochrane Library (do czerwca 2013 roku). Analizą objęto wyłącznie badania z randomizacją lub ich metaanalizy. Najlepiej udokumentowana jest skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej oraz w zapobieganiu bieguncie związanej ze stosowaniem antybiotyków. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi można rozważyć stosowanie probiotyków u chorych z zespołem jelita drażliwego;

ABSTRACT

This article summarises data on the efficacy of probiotics published in 2010–2013, with special emphasis on the interventions available in Poland. To identify relevant data, MEDLINE and the Cochrane Library were searched in June 2013. Only randomized controlled trials or their systematic reviews were considered for inclusion. The best-documented is the efficacy of certain probiotics for the treatment of acute gastroenteritis and for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. In line with current recommendations, the use of certain probiotics may be considered in the management of irritable bowel syndrome and as an adjuvant treatment in reducing

w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* w celu zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych; u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz w zapobieganiu pouchitis. Właściwości probiotyków są szczepozależne. 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. Należy unikać stosowania probiotyków o nieudokumentowanym działaniu.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 16–23

Słowa kluczowe: probiotyki, mikrobiota, badania z randomizacją, dorośli, dzieci

side effects in the management of *Helicobacter pylori* infections. There is some evidence of benefit of selected probiotics in the maintenance and treatment of ulcerative colitis as well as in the prevention of pouchitis. Not all probiotics are equal. The clinical effects and safety of any single probiotic or combination of probiotics should not be extrapolated to other probiotics. The efficacy and safety should be established for each probiotic. The use of products with no documented health benefits should be discouraged until data supporting their use are available.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 16–23

Key words: probiotics, microbiota, randomized controlled trials, adults, children

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Hanna Szajewska
Klinika Pediatrii WUM
ul. Działdowska 1
01–184 Warszawa
tel./faks: 22 452 33 09
e-mail:
hanna.szajewska@wum.edu.pl

WSTĘP

Probiotyki, pojedyncze szczepy lub ich kombinacje, których źródłem mogą być preparaty farmaceutyczne, suplementy diety lub produkty fermentowane, są ogólnie dostępne (tab. 1). U osób bez zaburzeń odporności wykazują niewielkie działania niepożądane, co sprawia, że stanowią interesującą opcję w leczeniu i zapobieganiu

wielu chorobom. Niestety, często są stosowane pomimo braku danych naukowych dokumentujących korzyści kliniczne ich działania.

W artykule podsumowano dane dotyczące skuteczności probiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem publikacji opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat (2010–2013) oraz dotyczących probiotyków dostępnych w Polsce. W tym celu przeszukano bazę danych

Tabela 1. Wybrane preparaty dostępne w Polsce zawierające probiotyki o udokumentowanym działaniu w określonych sytuacjach klinicznych

Probiotyk(i)	Nazwa handlowa preparatu (producent)	
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 001	Napój jogurtowy	Activia (Danone)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	Suplement diety	Dicoflor (Vitispharma)
<i>Lactobacillus casei</i> DN 114 001	Napój jogurtowy	Actimel (Danone)
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Suplement diety	Sanprobi IBS (Probi)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> E/N, Oxy, Pen	Produkt leczniczy	Lakcid Forte (Polfa)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Suplement diety	BioGaia — krople probiotyczne
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Produkt leczniczy	Enterol (Biocodex)
	Suplement diety	Dierol (Sequoia) Lacidoenter (Merck)

medycznych MEDLINE oraz Cochrane Library (do czerwca 2013 roku). Analizą objęto wyłącznie badania z randomizacją lub ich metaanalizy. W przypadku tych ostatnich, przedmiotem dyskusji pozostaje, czy właściwe jest łączenie badań oceniających różne probiotyki [1]. Podejście takie znajduje zarówno zwolenników, jak i przeciwników. Przedstawienie wyniku zbiorczej analizy wszystkich badań dotyczących probiotyków daje pełny obraz dostępnych danych naukowych. Pozwala również ocenić efekt grupy, czyli stwierdzić, czy stosowanie probiotyków (potraktowanych zbiorczo) wpływa na oceniany punkt końcowy. Problemem jest jednak ryzyko błędnego odniesienia wyników na wszystkie poddane ocenie szczepy probiotyczne, a wiadomo, że właściwości probiotyków są szczepozależne. Co więcej, istnieje ryzyko ekstrapolacji wyników na inne, niepoddane ocenie probiotyki. W tym kontekście zawsze większe znaczenie mają analizy w zależności od szczepu probiotycznego. Dostępne analizy omówiono w artykule.

Jeżeli było możliwe, efekt działania probiotyków przedstawiono jako ryzyko względne (RR, *relative risk*) lub różnicę średnich (MD, *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (CI, *confidence interval*). Ryzyko względne definiuje, jaka część ryzyka podstawowego „pozostała” po interwencji (albo stopień zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia po interwencji). Różnica średnich jest stosowana w metaanalizie do wspólnego oszacowania efektu danej interwencji w poszczególnych badaniach, w których efekt mierzono w tej samej skali ciąglej. Przedział ufności określa precyzję wyników badania (95% CI pokazuje więc zakres wartości, pomiędzy którymi z 95% pewnością mieści się rzeczywista wartość). W miarę możliwości, przedstawiono również NNT (*number needed to treat*), czyli liczbę pacjentów, których należy poddać interwencji w określonym

czasie, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (lub aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) [2–4].

LECZENIE OSTREJ BIEGUNKI INFEKCYJNEJ

Wyniki aktualnego przeglądu Cochrane (data przeszukania baz danych: czerwiec 2010) potwierdziły wcześniejsze dane, że stosowanie probiotyków (ocenianych łącznie) wpływa na skrócenie czasu trwania biegunki średnio o około 1 dzień (35 badań; MD 25 godzin; 95% CI 16–34) oraz zmniejszenie o około 60% ryzyka biegunki utrzymującej się > 4 dni (29 badań; RR 0,41; 95% CI 0,32–0,53) [5]. Ponadto, wyniki analizy Cochrane, jak również później opublikowane analizy, potwierdziły korzystny efekt stosowania przede wszystkim dwóch probiotyków: *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) [6] i *Saccharomyces boulardii* [7].

Wyniki nowego (2012 rok) badania z randomizacją, którym objęto 69 dzieci w wieku 6–36 miesięcy, chorych na ostrą biegunkę, z odwodnieniem, udokumentowało skuteczność dostępnego w Polsce *L. reuteri* DSM 17 938. Jego suplementacja w dawce 4×10^8 CFU (*colony forming unit*)/dziennie, w porównaniu z placebo, skracala czas trwania biegunki średnio o 1 dzień ($p < 0,03$) [8].

Reasumując, dostępne dane potwierdzają, że probiotyki mogą być skuteczne jako leczenie uzupełniające ostrej biegunki. U dzieci, zgodnie z wytycznymi europejskimi [9], należy stosować tylko probiotyki o dowiedzonej skuteczności. Aktualnie należą do nich LGG i *S. boulardii*, ale jest prawdopodobne, że inne probiotyki też są skuteczne. W przypadku każdego szczepu skuteczność powinna zostać potwierdzona wynikami wiarygodnych badań z randomizacją. Ze względu na ograniczone

dane nie sformułowano, jak na razie, zaleceń dotyczących stosowania probiotyków w leczeniu ostrej biegunki u dorosłych.

BIEGUNKA SZPITALNA

Leczenie szpitalne jest obciążone ryzykiem rozwoju zakażenia szpitalnego, co przedłuża czas hospitalizacji i/lub zwiększa koszt. U dzieci najczęstszym problemem jest biegunka o etiologii rotawirusowej, pojawiająca się > 48 godzin po przyjęciu do szpitala. Stosowanie reżimu sanitarnego i izolacja chorych dzieci zmniejszają liczbę zakażeń szpitalnych, jednak nie eliminują ich całkowicie. Na podstawie wyników metaanalizy 3 badań, którymi objęto 1043 dzieci, udokumentowano skuteczność LGG w zmniejszaniu ryzyka jej wystąpienia. W grupie otrzymującej LGG, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono: mniejsze ryzyko biegunki szpitalnej (RR 0,37; 95% CI 0,23–0,71) oraz mniejsze ryzyko biegunki rotawirusowej (RR 0,49; 95% CI 0,28–0,86) [10].

W badaniu z randomizacją, obejmującym 106 dzieci w wieku od 1–48. mż., wykazano brak skuteczności *L. reuteri* DSM 17 938 w dawce 10^8 CFU/dzień [11]. Co ciekawe, ten sam probiotyk, ale w dawce 4×10^8 CFU, był skuteczny w leczeniu ostrej biegunki (patrz wyżej). Może to sugerować, że zastosowana dawka była niewystarczająca do uzyskania efektu klinicznego.

Reasumując, oprócz właściwej higieny rąk, izolacji chorych i racjonalnej antybiotykoterapii, w zapobieganiu biegunce szpitalnej u dzieci można rozważyć zastosowanie probiotyku o udokumentowanym działaniu (np. LGG).

BIEGUNKA ZWIĄZANA ZE STOSOWANIEM ANTYBIOTYKÓW

Każdy antybiotyk może być przyczyną biegunki, jednak największe ryzyko stwarzają te o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. aminopenicyliny, aminopenicylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna oraz niektóre cefalosporyny).

Wyniki kilku metaanaliz, w tym najbardziej aktualnej analizy opublikowanej w 2012 roku, 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) [12]. Wśród wielu analiz w podgrupach przeprowadzonych przez autorów, największe praktyczne znaczenie ma ta dotycząca *S. boulardii*. Podawanie w/w probiotyku w dawce 0,2–1 g/d. (najczęściej 0,5 g/d. u dzieci i 1 g/d. u dorosłych), przez czas trwania

leczenia antybiotykiem, zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykoterapią o ponad 50% (RR 0,48; 95% CI 0,35–0,65).

Reasumując, dostępne dane uzasadniają zastosowanie probiotyku łącznie z antybiotykoterapią. Z dostępnych w Polsce probiotyków najlepiej udokumentowane działanie w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków, poza wymienionym wyżej *S. boulardii*, ma LGG.

BIEGUNKA SPOWODOWANA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zakażenie *C. difficile* stanowi przyczynę do 25% epizodów biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków i > 90% przypadków rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. *C. difficile* jest również jedną z częstszych przyczyn jelitowych zakażeń szpitalnych [13]. Skuteczne zapobieganie i/lub leczenie biegunki wywołanej przez *C. difficile* ma istotne znaczenie, zwłaszcza w świetle niepokojących danych wskazujących, że w niektórych krajach zwiększyła się częstość występowania i nasilenie zakażeń wywołanych przez wcześniej rzadko występujący szczep *C. difficile* BI/NAP1, charakteryzujący się opornością na fluorochinolony oraz wytwarzaniem nowej, podwójnej toksyny (binary toxin CDT). W Polsce zapadalność na *C. difficile* nie jest znana [14].

Rola probiotyków w zapobieganiu *C. difficile* była przedmiotem metaanalizy opublikowanej w 2012 roku. Analizą objęto badania z randomizacją, w których oceniano wystąpienie biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* u dzieci i dorosłych poddanych antybiotykoterapii i otrzymujących jakiegokolwiek szczepu i/lub dawki probiotyków albo placebo (lub nieobjętych porównywalną interwencją). Probiotyki stosowano przez cały czas trwania antybiotykoterapii aż do wypisu ze szpitala lub przez 3–14 dni po jej zakończeniu. Analizą objęto 20 badań z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie ponad 3800 chorych (dzieci i dorosłych). Wiarygodność metodologiczna badań był zróżnicowana. Tylko 7 spośród 20 badań oceniono jako wiarygodne; w pozostałych ryzyko błędu systematycznego było duże lub trudne do oceny. Stosowanie probiotyków (jako grupy, bez określenia szczepu probiotycznego) w trakcie antybiotykoterapii zmniejsza o 66% ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* (RR 0,34; 95% CI 0,24–0,49; NNT 33; 95% CI 25–38). Największe praktyczne znaczenie ma przepro-

wadzona przez autorów analiza w podgrupach wyodrębnionych w zależności od rodzaju probiotyku, z których najistotniejsza jest analiza dotycząca *S. boulardii*. Wynika z niej, że stosowanie łącznie z antybiotykoterapią *S. boulardii*, w porównaniu z placebo lub z niepodawaniem probiotyku, zmniejsza o 61% ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* (RR 0,39; 95% CI 0,19–0,82). Pozostałe analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od rodzaju probiotyku nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków, gdyż podano jedynie rodzaj i gatunek probiotyku (np. *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* i *L. casei*), natomiast nie podano nazwy szczepu. Szkoda, gdyż właściwości probiotyków są szczepozależne i skuteczność każdego z nich (lub ich kombinacji) należy oceniać oddzielnie. Również inne analizy w podgrupach (dzieci v. dorośli; dawka > 10⁹ CFU/24 h v. ≤ 10⁹ CFU/24 h; preparaty jednoszczepowe v. złożone z wielu szczepów) mają tylko orientacyjny charakter, gdyż nie dają precyzyjnej odpowiedzi, który preparat probiotyczny i w jakiej dawce jest skuteczny.

W maju 2013 roku opublikowane zostały wytyczne postępowania w przypadku zakażenia *C. difficile*. Ich autorzy uważają, że wprawdzie są umiarkowane dane, że dwa probiotyki (LGG, *S. boulardii*) zmniejszają ryzyko biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków, ale nie ma wystarczających danych, że zapobiegają zakażeniu *C. difficile* (zalecenie silne; niska jakość danych). Ponadto, wg autorów wytycznych, istnieją ograniczone dane, że probiotyki zmniejszają ryzyko nawrotu zakażenia *C. difficile* (siła zalecenia umiarkowana; średnia jakość danych) [12].

ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE PODRÓŻNYCH

Szacuje się, że biegunka występuje u ok. 55% osób podróżujących do kraju rozwijającego się o niskim standardzie sanitarnym. Kraj (rejon) pobytu jest głównym czynnikiem ryzyka biegunki podróżnych. W ponad 80% przyczyną biegunki podróżnych jest zakażenie bakteryjne, najczęściej enterotoksycznym szczepem *Escherichia coli* (ETEC), rzadziej bakterie z rodzaju *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* [15]. Pomimo olbrzymiego zainteresowania stosowaniem probiotyków w ostatnich 3 latach nie opublikowano żadnego nowego badania. Analiza danych z 2 badań opublikowanych w latach 80. i 90. XX wieku sugeruje skuteczność *S. boulardii* w zapobiega-

niu biegunce podróżnych [16, 17]. Badaniami tymi objęto dorosłe osoby (n = 2895), które podróżowały z Austrii do krajów tropikalnych. W grupie otrzymującej *S. boulardii* przez 5 dni przed podróżą i około 21 dni w czasie podróży, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono mniejsze o 21% ryzyko wystąpienia biegunki podróżnych (RR 0,79; 95% CI 0,72 do 0,87). Większy efekt obserwowano przy stosowaniu większej dawki *S. boulardii* (500 i 1000 mg/dzień w porównaniu z 250 mg/dzień).

Reasumując, można rozważyć zastosowanie *S. boulardii* przed wyjazdem do krajów o dużym ryzyku zachorowania jako profilaktykę biegunki podróżnych. Nie jest to jednak opcja uznana i zalecana w wytycznych (ze względu na bardzo ograniczoną liczbę danych i niedoskonałości metodologiczne dostępnych badań) [18].

ZAKAŻENIE HELICOBACTER PYLORI

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi standardem leczenia infekcji *H. pylori* powinna być terapia potrójna oparta na dwóch antybiotykach (zwykle amoksycylinie, klarytromycynie) i inhibitorze pompy protonowej [19]. Wyniki leczenia standardową terapią trójlekową są jednak niesatysfakcjonujące (owdsetek eradykacji wynosi ok. 70%; głównie ze względu na wzrost oporności bakterii na klarytromycynę). Dodatkowo, aż 5–30% pacjentów poddanych leczeniu zgłasza występowanie działań niepożądanych, co może prowadzić do przerwania terapii. Podejmowane są próby, mające doprowadzić do poprawy skuteczności leczenia. Jedną z nich jest podawanie probiotyków.

Metaanaliza 5 badań z randomizacją, w których udział wzięło łącznie 1307 chorych (1217 dorosłych i 90 dzieci), którzy przez 2–4 tygodni otrzymywali *S. boulardii* 500–1000 mg/24 h (10–22,5 × 10⁹ CFU) w 2 lub 3 dawkach podzielonych albo placebo, bądź nie otrzymywali żadnej dodatkowej interwencji wykazała w grupie otrzymującej *S. boulardii*, w porównaniu z grupą kontrolną, większe prawdopodobieństwo eradykacji zakażenia *H. pylori* (4 badania, n = 915; RR 1,13, 95% CI 1,05–1,21; NNT 11), mniejsze ryzyko jakichkolwiek objawów niepożądanych (5 badań, n = 1305, RR 0,46; 95% CI 0,3–0,7; NNT 9) i mniejsze ryzyko biegunki (4 badania; n = 1215; RR 0,47; 95% CI 0,32–0,69; NNT 16), przy podobnej częstości występowania bólu w nadbrzuszu, suchości w ustach lub zaburzeń smaku, nudności i wzdęcia [20].

Rozważenie zastosowania wybranych probiotyków w leczeniu zakażenia *H. pylori*, zwłaszcza w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, jest zgodne z aktualnymi (2012) wytycznymi europejskimi (Maastricht IV/Florencja) [19]. Z dostępnych w Polsce probiotyków najlepiej udokumentowane działanie mają *S. boulardii*, LGG oraz *L. casei* DN-114 001 (tylko dzieci) [21].

ZESPÓŁ JELITA DRAŻLIWEGO

W etiopatogenezie zespołu jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) istotną rolę prawdopodobnie odgrywają zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobioty przewodu pokarmowego. Wskazują na to również dane dotyczące poinfekcyjnej postaci IBS, będącej skutkiem zakażenia jelitowego [22]. Obecnie wiele towarzystw naukowych lub grup ekspertów [23–25] rekomenduje próbę zastosowania probiotyków w leczeniu chorych z IBS. Podstawą do sformułowania takiego zalecenia były wyniki kilku przeglądów systematycznych, zwykle z towarzyszącą im metaanalizą badań z randomizacją [26–29]. Stosowanie probiotyków najczęściej powodowało ustąpienie lub zmniejszenie się takich objawów jak: ból, biegunka i wzdęcie brzucha. Autorzy metaanaliz zwracają jednak uwagę na niedoskonałości metodologiczne badań, co nakazuje ostrożność przy interpretacji wyników. Problemem pozostaje również wybór właściwego probiotyku. Wśród szczepów probiotycznych o leczniczym działaniu u chorych z IBS wymienia się *B. infantis* 35624 [30], VSL#3 [31, 32], *B. lactis* DN-173 010 [33], *L. plantarum* 299v [34] oraz LGG [35]. Tylko trzy ostatnie probiotyki są dostępne w Polsce, stąd poniżej krótkie podsumowanie dotyczących ich badań.

Dane dotyczące *B. lactis* DN-173 010 są sprzeczne. W badaniu obejmującym 274 dorosłych chorych z IBS rozpoznanych według kryteriów rzymskich II (z przewagą postaci zaparciowej; < 3 stolców/tydzień) zastosowanie przez 6 tygodni jogurtu probiotycznego zawierającego *B. lactis* DN-173 010 miało korzystny wpływ na komfort życia związany ze zdrowiem oraz powodowało zmniejszenie wzdęć [32]. Wyniki nowego, wieloośrodkowego, badania nie potwierdziły jednak skuteczności *B. lactis* DN-173 010. Badaniem tym objęto 179 chorych w wieku 18–65 lat z IBS według kryteriów rzymskich III, z postacią zaparciową lub mieszaną. W grupie otrzymu-

jącej jogurt zawierający *B. lactis* DN-173 010, w porównaniu z grupą otrzymującą taki sam jogurt bez probiotyku, stwierdzono podobny odsetek chorych, w których obserwowano poprawę objawów w 4. tygodniu interwencji (pierwotny punkt końcowy) — odpowiednio 57% v. 53% ($p = 0,71$) [36].

U dorosłych chorych z IBS ($n = 214$) stosowanie przez 4 tygodnie *L. plantarum* 299v w dawce 10^{10} CFU powodowało zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych oraz wzdęcia brzucha. U większej liczby pacjentów przyjmujących probiotyk, w porównaniu z leczonymi placebo, efekt leczenia był oceniany jako wyśmienity lub dobry (odpowiednio 78,1% v. 8,1%, $p < 0,01$) [33].

Skuteczność LGG wykazano jedynie w odniesieniu do dzieci. Wyniki metaanalizy 3 badań z randomizacją ($n = 290$) dowodzą, że stosowanie LGG (doustnie w dawce od 10^9 CFU do 3×10^9 CFU dwa razy dziennie przez 4–8 tygodni) u dzieci w wieku 5–17 lat z zespołem jelita drażliwego, zwiększyło, w porównaniu z placebo, szansę na ustąpienie lub zmniejszenie dolegliwości [34].

Reasumując, dane naukowe dokumentują, że niektóre probiotyki mogą być pomocne w leczeniu chorych z IBS. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, podejmując decyzję o ich stosowaniu, warto wybrać szczep o udokumentowanym działaniu w danej populacji chorych (grupa wiekowa, postać IBS) [22–24].

NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT

Wyniki kilku metaanaliz, w tym najnowszej [37] (data przeszukania medycznych baz danych: październik 2011), wykazały, że u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego stosowanie niepatogennego szczepu *E. coli* Nissle 1917 było równie skuteczne jak mesalazyna w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie. Według niektórych wytycznych, może być rozważone jako opcja terapeutyczna [38], ale probiotyk ten nie jest dostępny w Polsce. Stosowanie VSL#3 (zawiera cztery szczepy bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, trzy szczepy z rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Streptococcus salivarius thermophilus*; preparat również niedostępny w Polsce) było skuteczne w zapobieganiu pouchitis i aktualnie jest zalecane przez niektóre towarzystwa naukowe [36]. U chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna stosowanie probiotyków nie miało wpływu na podtrzymanie remisji.

Nie ma podstaw naukowych do stosowania probiotyków w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci [39].

MARTWICZE ZAPALENIE JELIT

W piśmiennictwie sugeruje się, że nieprawidłowa flora bakteryjna przewodu pokarmowego jest czynnikiem sprzyjającym występowaniu martwiczego zapalenia jelit (NEC, *necrotising enterocolitis*). Schorzenie to dotyczy około 5–10% wcześniaków i charakteryzuje się dużą śmiertelnością [40], dlatego poszukuje się skutecznych metod zapobiegania zachorowaniom. Wyniki kilku metaanaliz dowodzą, że w zapobieganiu NEC pomocne może być podawanie probiotyków [41–44]. Autorzy jednej z najnowszych metaanaliz (11 badań, $n = 2176$) stwierdzili w grupie otrzymującej probiotyki w porównaniu z grupą kontrolną: mniejsze ryzyko wystąpienia NEC co najmniej II stopnia (RR 0,35; 95% CI 0,23–0,55; NNT 25; 95% CI 17–34) oraz mniejsze ryzyko zgonu bez względu na przyczynę (RR 0,42; 95% CI 0,29–0,62; NNT 20 (14–34)). Towarzystwa naukowe, w tym Komitet Żywienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN*) [45], zgodnie uważają jednak, że dostępne dane naukowe nie uzasadniają rutynowego stosowania probiotyków u wcześniaków. Jak dotychczas nie ustalono bowiem ostatecznie który probiotyk(i), w jakiej dawce i schemacie podawania jest najskuteczniejszy. Poza tym skuteczność działania może zależeć od sposobu żywienia. Nieco inaczej może wyglądać sytuacja w warunkach znacznego podstawowego ryzyka wystąpienia NEC. Zgodnie z wytycznymi, można wtedy rozważyć zasadność stosowania probiotyków, wybierając najlepiej przebadany szczep(y), o potwierdzonym bezpieczeństwie i charakteryzujący się największą skutecznością [46]. Analiza poszczególnych badań dowodzi, że skuteczne były następujące kombinacje probiotyków: 1) *B. infantis*, *Str. thermophilus*, *B. bifidus*; 2) *L. acidophilus*, *B. infantis*; 3) *L. acidophilus* NCDO 1748, *B. bifidum* NCDO 1453. Według wiedzy autorki niniejszej pracy, żadna z wymienionych kombinacji nie jest dostępna w Polsce.

ZAPARCIE CZYNNOŚCIOWE

U osób z zaparciem stwierdza się dysbiozę jelita grubego polegającą na zwiększeniu liczby

bakterii z rodzajów *Clostridium* i *Enterobacteriaceae*. Bakterie probiotyczne z rodzajów *Lactobacillus* (gatunki: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*) oraz *Bifidobacterium* (*B. lactis*, *B. breve*) produkujące krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (mlekowy, masłowy, propionowy), obniżają pH w jelicie i stymulują motorykę jelita grubego, przyspieszając pasaż stolca [47].

Wyniki przeglądu systematycznego badań z randomizacją, o różnej wiarygodności metodologicznej, wykazały u dorosłych skuteczność *B. lactis* DN 173 010 (dostępny w Polsce), *L. casei* Shirota oraz *E. coli* Nissle 1917 (oba niedostępne w Polsce) [45]. U dzieci oceniano skuteczność *L. casei rhamnosus* Lcr35 (skuteczny) oraz LGG (nieskuteczny) [48]. Celem jednego z najnowszych badań, przeprowadzonego równoległe w Polsce i Holandii, była ocena skuteczności *B. lactis* DN 173 010. W odróżnieniu od dorosłych, stosowanie przez 3 tygodnie jogurtu probiotycznego zawierającego *B. lactis* DN-173 010, w porównaniu z placebo, nie zwiększyło skuteczności leczenia zaparcia czynnościowego u dzieci w wieku 3–16 lat [49].

Reasumując, dane dotyczące skuteczności probiotyków w leczeniu zaparcia czynnościowego są ograniczone i na obecnym etapie wiedzy nie ma wskazań do ich rutynowego stosowania.

KOLKA NIEMOWLĘCA

Brakuje skutecznych metod łagodzenia objawów kolki niemowlęcej, będącej jednym z czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego. Wyniki wcześniejszego badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że stosowanie *L. reuteri* DMS 17938 zwiększyło, w porównaniu z placebo, szansę na ustąpienie kolki jelitowej lub złagodzenie jej nasilenia u niemowląt karmionych wyłącznie piersią [51]. Wyniki badania z randomizacją, przeprowadzonego w Polsce, potwierdziły, że *L. reuteri* DSM 17 938 stosowany przez 21 dni w dawce 10^8 CFU/24 h skraca, w porównaniu z placebo, czas trwania płaczu związanego z kolką u niemowląt karmionych piersią. Korzystny efekt obserwowano przez cały czas podawania preparatu oraz w 7. dniu po zakończeniu interwencji. Ponadto stwierdzono, że takie leczenie poprawia jakość życia rodziny [51]. Potwierdzenie skuteczności preparatu przez dwa niezależne zespoły badawcze uwiarygodnia jego wartość i sprawia, że stosowanie

L. reuteri jest jedną z nielicznych interwencji o potwierdzonej skuteczności klinicznej w leczeniu kolki niemowlęcej.

PODSUMOWANIE

Dla lekarza praktyka istotna jest odpowiedź na pytanie, czy i kiedy stosować probiotyki. Najlepiej udokumentowana jest skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej (dzieci) oraz w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków (dorośli i dzieci). Ponadto, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, można rozważyć stosowanie probiotyków o udokumentowanym działaniu u chorych z zespołem jelita drażliwego (dorośli i dzieci); jako uzupełnienia leczenia zakażenia *H. pylori* w celu zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych (głównie dorośli); u chorych na

wrzodziejące zapalenie jelita grubego w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie oraz w pierwotnej i wtórnej profilaktyce pouchitis (dorośli). U niemowląt obiecującym wskazaniem jest zapobieganie martwiczemu zapaleniu jelit oraz kolce niemowlęcej.

Mając na uwadze, że właściwości probiotyków są szczepozależne, w praktyce należy stosować wyłącznie te szczepy probiotyczne, których skuteczność została udokumentowana wynikami badań klinicznych. 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, nie poddanych ocenie szczepów. Należy unikać stosowania produktów o nieudokumentowanym działaniu [52, 53].

Piśmiennictwo

1. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57 (supl.): 6–9.
2. Guyatt G., Rennie D. (red.). *Users' guides to the medical literature.* American Medical Association 2002.
3. Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2008.
4. Słownik EBM. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=14087>
5. Allen S.J., Martinem E.G., Gregorio G.V. i wsp. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD003048.
6. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Biatek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children — updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 467–476.
7. Dinleyici E.C., Eren M., Ozen M., Yargic Z.A., Vandenas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 395–410.
8. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. i wsp. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhea — a double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 363–369.
9. 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.
10. Szajewska H., Wanke M., Patro B. Systematic review: the effects of *Lactobacillus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011; 34: 1079–1087.
11. Wanke M., Szajewska H. Lack of an effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preventing nosocomial diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2012; 161: 40–43.
12. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. i wsp. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959–1969.
13. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. i wsp. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 478–498.
14. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. *Diagnostyka, terapia, profilaktyka*. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Clostridium-difficil-v6_10.pdf
15. Yates J. Traveler's diarrhea. *Am. Fam. Physician* 2005; 71: 2095–2100.
16. Kollaritsch H., Holst H., Grobara P. i wsp. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr. Med.* 1993; 111: 152–156.
17. Kollaritsch H.H., Kremsner P., Wiedermann G. i wsp. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Medicine International* 1989; 9–17.
18. Connor B.A. Travelers' Diarrhea. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-2-the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>
19. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA. i wsp. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
20. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis of randomised controlled trials: effect of *Saccharomyces S. boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1069–1079.
21. Sýkora J., Valecková 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.
22. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. i wsp. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010; 59: 605–611.

23. 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.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. <http://publications.nice.org.uk/irritable-bowel-syndrome-in-adults-cg61>.
25. Layer P, Andresen V., Pehl C. i wsp.; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z. Gastroenterol.* 2011; 49: 237–293.
26. 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* 2010; 59: 325–332.
27. 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.
28. McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 2650–2656.
29. 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.
30. 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.
31. Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M. i wsp. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol. Motil.* 2005; 17: 687–696.
32. Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S. i wsp. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 895–904.
33. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. i wsp. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 475–486.
34. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 4012–4018.
35. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1302–1310.
36. Roberts L.M., McCahon D., Holder R., Wilson S., Hobbs F.D. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2013 Mar 7; 13: 45.
37. Jonkers D., Penders J., Masclee A., Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–823.
38. Mowat C., Cole A., Windsor A. i wsp.; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.
39. Sandhu B.K., Fell J.M., Beattie R.M., Mitton S.G., Wilson D.C., Jenkins H.; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50 (supl. 1): S1–13.
40. Lin P.W., Nasr T.R., Stoll B.J. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin. Perinatol.* 2008; 32: 70–82.
41. Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614–1620.
42. Alfaleh K., Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD005496.
43. Barclay A.R., Stenson B., Simpson J.H. i wsp. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45: 569–576.
44. Deshpande G., Rao S., Patole S. i wsp. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921–930.
45. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 85–91.
46. van Goudoever J.B., Koletzko B., Rigo J. i wsp., on behalf of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 694; author reply 694–695. Re: ESPGHAN commentary and education that probiotics substantially reduce all-cause mortality and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Tarnow-Mordi W., Wilkinson D., Trivedi A. i wsp. Comment on: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 85–91.
47. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 69–75.
48. 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.
49. 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.
50. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. i wsp. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526–33.
51. Szajewska H., Gyrczuk E., Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013; 162: 257–262.
52. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R. i wsp. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62: 787–796.
53. Guarner F., Khan A.G., Garisch J. i wsp.; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46: 468–481.