

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Probiotyki w gastroenterologii — aktualny stan wiedzy (2015)

Probiotics in gastroenterology — current knowledge (2015)

STRESZCZENIE

W artykule podsumowano dane dotyczące skuteczności klinicznej probiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem publikacji z ostatnich 3 lat (2013–2015) oraz dotyczących probiotyków dostępnych w Polsce. W tym celu przeszukano bazę danych medycznych MEDLINE oraz Cochrane Library (do czerwca 2015 roku). Analizą objęto wyłącznie badania z randomizacją lub ich meta-analizy. Najlepiej udokumentowana pozostaje skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej (głównie u dzieci) oraz w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków (dorośli

i dzieci). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi można rozważyć stosowanie probiotyków o udokumentowanym działaniu u chorych z zespołem jelita drażliwego, chociaż przedmiotem dyskusji pozostaje wybór skutecznego szczepu; w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* w celu zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych; u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz w zapobieganiu *pouchitis*; u wcześniaków w sytuacji znacznego podstawowego ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 1, 20–26

Słowa kluczowe: probiotyki, mikrobiota

ABSTRACT

This article summarizes data on the efficacy of probiotics published in 2013–2015, with special emphasis on the interventions available in Poland. To identify relevant data, MEDLINE and the Cochrane Library were searched in June 2015. 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 (mainly in children) and for the prevention of antibiotic-associated diarrhea (children and adults). In line with current recommendations, the use of probiotics may be considered in the

management of irritable bowel syndrome; however, the choice of the strain(s) remains problematic. Probiotics may be considered as an adjuvant treatment in reducing side effects in the management of *Helicobacter pylori* infections. There is some evidence of benefit of some probiotics in the maintenance and treatment of ulcerative colitis as well as in the prevention of pouchitis. The use of probiotics with proven efficacy may be considered in settings in which the incidence of necrotizing enterocolitis is high.

Key words: probiotics, microbiota

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 1, 20–26

WSTĘP

Uznanie roli mikrobioty przewodu pokarmowego w etiopatogenezie wielu schorzeń sprawia, że modyfikacje mikrobioty cieszą się zainteresowaniem. Jedną z nich jest stosowanie probiotyków. Pomimo dostępności na rynku polskim kilkudziesięciu preparatów probio-

tycznych, wybór właściwego szczepu bywa problematyczny. Artykuł stanowi aktualizację przeglądu piśmiennictwa z 2013 roku [1]. Podsumowano w nim dane dotyczące skuteczności probiotyków, ze szczególnym uwzględnieniem publikacji opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat (2013–2015) oraz dotyczących probiotyków dostępnych w Polsce. W tym celu przeszukano

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Hanna Szajewska
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Działdowska 1, 01–184 Warszawa
tel./faks: 22 452 33 09
email:
hanna.szajewska@wum.edu.pl

bazę danych medycznych MEDLINE oraz Cochrane Library (do czerwca 2015 roku). Analizą objęto wyłącznie badania z randomizacją lub ich metaanalizy. W miarę możliwości przedstawiono również aktualne stanowiska towarzystw naukowych dotyczące stosowania probiotyków. Biorąc pod uwagę, że właściwości probiotyków są szczepozależne, jeżeli było to możliwe, przedstawiono dane dotyczące konkretnych szczepów probiotycznych, a nie tylko probiotyków jako grupy.

MIKROBIOTA/MIKROBIOM

Terminem „mikrobiota” określa się bakterie, eukariota oraz wirusy zasiedlające organizm człowieka, głównie przewód pokarmowy [2]. W piśmiennictwie naukowym całkowicie zastąpił on wcześniej stosowany termin „mikroflora”. W skład mikrobioty wchodzi od 300–1000 gatunków. Szacunkowo około 30–40 z nich składa się na ponad 90% wszystkich drobnoustrojów mikrobioty przewodu pokarmowego.

Inny często stosowany termin to „mikrobiom”, oznaczający geny kodowane przez mikrobiota. Aktualne wyniki badań wskazują, że ich liczba 150 razy przekracza liczbę genów człowieka [3].

Codziennie pojawiają się nowe publikacje dotyczące mikrobioty, co wynika z szybkiego rozwoju mikrobiologicznych technik identyfikacji mikroorganizmów. Obok tradycyjnych metod (hodowla drobnoustrojów), są to przede wszystkim nowe, bardziej czułe i swoiste metody, takie jak na przykład: sekwencjonowanie genów 16S rRNA; reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) [2]. Pozwalają one na lepsze poznanie mikrobioty, często określanej jako dodatkowy organ, pod względem metabolicznym porównywalny do wątroby.

DYSBIOZA

Termin dysbioza (lub dysbakterioza) definiuje zaburzenia w składzie drobnoustrojów. Kiedyś był to termin niezbyt korzystnie kojarzony z medycyną radziecką, ale obecnie znalazł miejsce w najlepszych czasopiśmie naukowych [4, 5]. Etiopatogenza wielu schorzeń, w tym: nieswoistych zapaleń jelit, zespołu jelita drażliwego, chorób alergicznych, cukrzycy, otyłości, chorób ze spektrum autyzmu, wiązana

jest z zaburzeniami mikrobioty [6, 7]. Rzadko jednak, jeżeli w ogóle, zaburzenia mikrobioty stanowią jedyny czynnik etiologiczny.

PROBIOTYKI

W 2014 roku potwierdzono (z drobną zmianą interpunkcyjną) wcześniejszą definicję probiotyków. Zgodnie z nią terminem tym określa się żywe drobnoustroje, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny efekt zdrowotny u gospodarza [8]. W praktyce najczęściej stosowane są bakterie wytwarzające kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [9]. Przy omawianiu probiotyków ważne jest rozróżnienie rodzaju (np. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), gatunku (np. *L. rhamnosus*) oraz szczepu (np. *L. rhamnosus* ATCC 53103). Pełna charakterystyka taksonomiczna jest niezbędna dla celów badań naukowych. Producenci często używają jednak innych nazw (np. *Lactobacillus casei* *Defensis*, *Lactobacillus reuteri* *Protectis*). Mają do tego prawo i tylko od ich dobrej woli — przynajmniej obecnie — zależy, czy nazwy nie są mylące.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PROBIOTYKÓW

Poniżej podsumowano dane dotyczące skuteczności klinicznej probiotyków w wybranych schorzeniach przewodu pokarmowego. Efekt ich działania 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 ciągłej. 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) [10, 11].

LECZENIE OSTREJ BIEGUNKI INFEKCYJNEJ

Postępowaniem z wyboru w przypadku ostrej biegunki przebiegającej z odwodnieniem jest nawadnianie doustnym płynem nawadniającym i/lub nawadnianie dożylnie.

U dzieci, zgodnie z aktualnymi (2014) wytycznymi europejskimi, w leczeniu ostrej biegunki można rozważyć — jako uzupełnienie nawadniania — stosowanie następujących probiotyków [12, 13]: *Lactobacillus* GG (niska jakość danych; silne zalecenie), *S. boulardii* (niska jakość danych; silne zalecenie), *L. reuteri* DSM 17938 (bardzo niska jakość danych; słabe zalecenie). Pozytywną rekomendację uzyskał również *L. acidophilus* LB (bardzo niska jakość danych; słabe zalecenie). Drobnoustroj ten tradycyjnie jest omawiany z probiotykami, ale nie odpowiada on ściśle definicji probiotyków, gdyż jest drobnoustrojem zabitym, a nie żywym. Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne są dostępne w Polsce.

Nie ma tak precyzyjnie sformułowanych wytycznych odnośnie do skutecznych szczepów u dorosłych, chociaż zgodnie z aktualnym (2012) stanowiskiem *World Gastroenterology Organization* również w tej grupie wiekowej probiotyki mogą być pomocne jako uzupełnienie nawadniania [14].

BIEGUNKA ZWIĄZANA ZE STOSOWANIEM ANTYBIOTYKÓW

Każdy antybiotyk może być przyczyną biegunki, największe ryzyko stwarzają jednak te o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. aminopenicyliny, aminopenicylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna oraz niektóre cefalosporyny). Wyniki kilku metaanaliz, w tym analizy opublikowanej w 2012 roku, dowodzą, że stosowanie probiotyków zmniejsza o około 42% ryzyko wystąpienia biegunki (63 badania, $n=11811$; RR 0,58; 95% CI 0,5–0,68; NNT 13; 95% CI 10–19) [15]. Podobne efekty obserwowano w badaniach, którymi objęto wyłącznie dzieci (RR 0,43; 95% CI 0,33–0,56) [16, 17].

Najlepiej udokumentowana jest rola *S. boulardii*. Metaanaliza badań z randomizacją wykazała, że podawanie *S. boulardii* w dawce 0,2–1 g/d. (u dzieci najczęściej 0,5 g/d., a u dorosłych 1 g/d.) [17], przez czas trwania leczenia antybiotykiem, w porównaniu z podawaniem placebo lub brakiem interwencji, zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z an-

tybiotykoterapią o ponad 50% (RR 0,48; 95% CI 0,35–0,65) [17].

Drugim probiotykiem o dobrze udokumentowanej skuteczności jest *Lactobacillus* GG. Metaanaliza 10 badań z randomizacją, którymi objęto 1070 pacjentów (dorosłych i dzieci), wykazała, że podawanie *Lactobacillus* GG zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykoterapią o 56% (RR 0,44; 95% CI 0,20–0,95) [dane własne, nieopublikowane].

Zgodnie z aktualnym (2012), stanowiskiem WGO w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków zarówno u dzieci, jak i dorosłych można rozważyć zastosowanie *Lactobacillus* GG lub *S. boulardii* [18].

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 [19].

Wyniki przeglądu Cochrane, którym objęto badania z randomizacją (data przeszukiwania baz danych: luty 2013) wykazały, że u chorych leczonych antybiotykami profilaktyczne zastosowanie probiotyków jest bezpieczne i zmniejsza, w porównaniu z placebo, ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* (23 badania, $n = 4213$, 2% versus 5,5%; RR 0,36; 95% CI 0,26–0,51). Probiotyki zmniejszały ryzyko wystąpienia biegunki *C. difficile* zarówno u dorosłych (19 badań, $n = 3551$; RR 0,36; 95% CI 0,24–0,52), jak i u dzieci (3 badania, $n = 605$; RR 0,40; 95% CI 0,17–0,96) [20].

Z przeglądu Cochrane wynika, że najlepiej przebadanym probiotykiem jest *S. boulardii*, stosowanie którego zmniejsza ryzyko biegunki związanej z *C. difficile* o 53% (7 badań, dorośli i dzieci łącznie, $n = 1507$; RR 0,47; 95% CI 0,24–0,94), ale nie przeprowadzono oddzielnej analizy dotyczącej dzieci i dorosłych. Z analizy przeprowadzonej przez nasz zespół wynika, że korzystny efekt dotyczył wyłącznie dzieci [dane nieopublikowane].

Innym dobrze przebadanym probiotykiem jest *Lactobacillus* GG. U dorosłych jednak stosowanie łącznie z antybiotykoterapią *Lactobacillus* GG, w porównaniu z placebo lub z niepodawaniem probiotyku, wprawdzie zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile*, ale różnica nie

była istotna statystycznie (5 badań, n = 1131; RR 0,63; 95% CI 0,3–1,33) [16]. Nie ma podobnych badań u dzieci.

W wytycznych postępowania dotyczących zakażenia *C. difficile* nie ma zgodności odnośnie do zasadności stosowania probiotyków. Jeżeli lekarz decyduje się na zastosowanie probiotyku, uzasadnione wydaje się wybranie tylko takiego, który ma udokumentowane działanie.

ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE PODRÓŻNYCH

Szacuje się, że biegunka występuje u około 55% osób podróżujących do kraju rozwijającego się o niskim standardzie sanitarnym. Kraj (rejon) pobytu jest głównym czynnikiem ryzyka biegunki podróży. W ponad 80% przyczyną biegunki podróży jest zakażenie bakteryjne, najczęściej enterotoksycznym szczepem *Escherichia coli* (ETEC) [21, 22].

Pomimo olbrzymiego zainteresowania stosowaniem probiotyków, w ostatnich 3 latach nie opublikowano żadnego nowego badania dotyczącego ich skuteczności w zapobieganiu biegunce podróży. W jednym badaniu oceniono natomiast skuteczność synbiotyku, czyli probiotyku i prebiotyku. W badaniu tym, obejmującym 196 dorosłych, wykazano w grupie otrzymującej preparat zawierający *Enterococcus faecium* SF68, *S. boulardii* CNCM I 4444 oraz fruktooligosacharydy, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, podobne ryzyko wystąpienia biegunki podróży [23].

Wcześniej sugerowano, że można rozważyć zastosowanie *S. boulardii* przed wyjazdem do krajów o dużym ryzyku zachorowania jako profilaktykę biegunki podróży [24, 25]. Nie jest to jednak opcja powszechnie uznana i zalecana w wytycznych (ze względu na bardzo ograniczoną liczbę danych i niedoskonałości metodologiczne dostępnych badań) [26].

ZAKAŻENIE HELICOBACTER PYLORI

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Maastricht IV/Florencja w leczeniu zakażenia *H. pylori* na obszarach z małą opornością na klarytromycynę (< 20%) polecane jest leczenie trójskładnikowe zawierające klarytromycynę (terapia standardowa). Alternatywną terapią może być terapia poczwórna z bizmutem [27]. W Polsce problemem jest duża oporność na klarytromycynę. W takiej sytuacji jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne rekomenduje się poczwórna terapią z bizmutem (ew. terapią

sekwencyjną lub terapią poczwórna bez bizmutu) [27].

Wyniki leczenia, dotyczy to zwłaszcza standardowej terapii trójkowej, są jednak niesatysfakcjonujące (odsetek eradykacji wynosi około 70%; głównie ze względu na wzrost oporności bakterii na klarytromycynę). Dodatkowo, aż 5–30% pacjentów poddanych leczeniu zgłasza występowanie objawów niepożądanych, co może prowadzić do przerwania terapii. Podejmowane są próby, mające doprowadzić do poprawy skuteczności leczenia. Jedną z nich jest podawanie probiotyków.

W 2015 roku opublikowano wyniki kolejnej już metaanalizy badań oceniających skuteczność probiotyków (jako grupy) w leczeniu eradykacyjnym *H. pylori* (data przeszukiwania: czerwiec 2013 roku). Zidentyfikowano 45 badań z randomizacją, którymi objęto 6997 pacjentów. W grupie leczonej probiotykami, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono większy odsetek eradykacji (82,3% versus 72,1%, analiza *intention-to-treat* RR 1,13; 95% CI 1,10–1,16), mniejsze ryzyko działań niepożądanych (21,4% versus 36,3%; RR 0,59; 95% CI 0,48–0,71). Podawanie probiotyków nie miało wpływu na przestrzeganie zaleceń (*compliance*) (RR 0,98; 95% CI 0,68–1,39) [28].

Opublikowana została również metaanaliza badań oceniających skuteczność tylko jednego probiotyku — *S. boulardii*. Analizą objęto 11 badań z randomizacją, w których udział wzięło łącznie 2200 chorych (w tym 300 dzieci). W grupie otrzymującej *S. boulardii*, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono większe prawdopodobieństwo eradykacji zakażenia *H. pylori* (80% vs 71%, RR 1,11; 95% CI 1,06–1,17, średnia jakość danych), mniejsze ryzyko jakichkolwiek objawów niepożądanych (RR 0,44; 95% CI 0,31–0,64), zwłaszcza biegunki (RR 0,51; 95% CI 0,42–0,62) i wymiotów (RR 0,6; 95% CI 0,44–0,83) [29]. Chociaż wyniki metaanalizy wykazały, że równoczesne stosowanie probiotyków zwiększa odsetek eradykacji, nadal jednak pozostawał on poniżej wartości uważanej za sukces (co najmniej 90%).

Rozważenie zastosowania wybranych probiotyków w leczeniu zakażenia *H. pylori*, zwłaszcza w celu zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych, jest zgodne z aktualnymi (2012) wytycznymi europejskimi (Maastricht IV/Florencja) [27]. Z dostępnych w Polsce probiotyków najlepiej udokumentowane działanie ma *S. boulardii*.

ZESPÓŁ JELITA DRAŻLIWEGO

W etiopatogenezie zespołu jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) istotną rolę prawdopodobnie odgrywiają zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobioty przewodu pokarmowego. Wskazują na to również dane dotyczące poinfekcyjnej postaci IBS, będącej skutkiem zakażenia jelitowego [30].

Wyniki aktualnego (2014) przeglądu systematycznego z metaanalizą, obejmującego 37 badań z randomizacją opublikowanych w latach 1989–2013, wykazały, że u chorych z IBS stosowanie probiotyków przez ≥ 7 dni, w porównaniu z placebo, zwiększa prawdopodobieństwo ustąpienia objawów, zmniejsza nasilenie objawów, uczucie wzdęcia i częstość oddawania gazów jelitowych, ale wiąże się z większą częstością objawów niepożądanych (bez podania jednak szczegółów) [31].

Autorzy, podobnie jak autorzy wielu innych wcześniej opublikowanych metaanaliz, zwracają jednak uwagę na niedoskonałości metodologiczne badań, co nakazuje ostrożność przy interpretacji wyników. Problemem pozostaje również wybór właściwego probiotyku. Wątpliwości powyższe znalazły potwierdzenie w wytycznych *American College of Gastroenterology* (ACG) powstałych na podstawie przedstawionej powyżej metaanalizy. Zgodnie ze stanowiskiem ACG, probiotyki mogą mieć zastosowanie w leczeniu chorych z IBS, ale problemem nadal pozostaje wybór właściwego probiotyku [32].

Niektóre wcześniejsze wytyczne sugerowały, aby, podejmując decyzję o stosowaniu probiotyków, wybrać szczep o udokumentowanym działaniu w danej populacji chorych (grupa wiekowa, postać IBS) [33, 34]. Stanowisko ACG jest więc bardziej zachowawcze. Z dostępnych w Polsce probiotyków obiecujące (co nie znaczy mocne) są dane dotyczące *L. plantarum* DSM 9843 (inna nazwa to *L. plantarum* 299v [35], preparat dostępny w Polsce), a u dzieci *Lactobacillus GG* [36].

WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

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 niepatogenego szczepu *E. coli* Nissle 1917 było równie skuteczne jak mesalazyna w podtrzymywaniu remisji wywołanej farmakologicznie. Według niektórych

wytycznych, stosowanie *E. coli* Nissle może być rozważone jako opcja terapeutyczna u dorosłych [38], ale probiotyk ten nie jest dostępny w Polsce. U dzieci, zgodnie z aktualnymi (2012) wytycznymi [39], można rozważyć zastosowanie *E. coli* Nissle lub VSL#3 (zawiera cztery szczepy bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, trzy szczepy z rodzaju *Bifidobacterium* oraz *Streptococcus salivarius thermophilus*; preparat dostępny w Polsce). Stosowanie tego ostatniego było skuteczne w zapobieganiu *po-uchitis* i aktualnie jest zalecane przez niektóre towarzystwa naukowe.

CHOROBA CROHNA

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi dorosłych (2010) [40], jak i dzieci (2014) [41], nie ma podstaw naukowych do stosowania probiotyków w leczeniu chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

MARTWICZE ZAPALENIE JELIT

Schorzenie to dotyczy około 5–10% wcześniaków i charakteryzuje się dużą śmiertelnością [42], dlatego poszukuje się skutecznych metod zapobiegania zachorowaniom. Wyniki kilku metaanaliz zgodnie dowodzą, że w zapobieganiu martwicczemu zapaleniu jelit (NEC, *necrotizing enterocolitis*) pomocne może być stosowanie probiotyków [43, 44]. Autorzy najbardziej aktualnej metaanalizy Cochrane [45], która objęła 24 badania z randomizacją (data przeszukiwania medycznych baz danych — październik 2013) uważają nawet, że dostępne dane naukowe uzasadniają zmianę praktyki klinicznej. W grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą kontrolną, podsumowane wyniki badań wykazały: mniejsze o 57% ryzyko wystąpienia NEC ≥ 2 stopnia (20 badań, $n = 5529$; RR 0,43; 95% CI 0,33–0,56); mniejsze o 35% ryzyko zgonu bez względu na przyczynę (17 badań, $n = 5112$, RR 0,65; 95% CI 0,52–0,81); podobne ryzyko sepsy (19 badań, $n = 5338$, RR 0,01; 95% CI 0,8–1,03).

Przedmiotem dyskusji pozostaje wybór skutecznego probiotyku/ów. Stąd towarzystwa naukowe nie zalecają rutynowego stosowania żadnego z probiotyków w zapobieganiu NEC. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy podstawowe ryzyko wystąpienia NEC jest znaczne. Można wtedy rozważyć podanie probiotyku/ów, wybierając najlepiej przebadany szczep(y), o potwierdzonym bezpieczeństwie i charak-

teryzujący się największą skutecznością. Autorski, praktyczny protokół podawania probiotyków w zapobieganiu NEC przedstawiła grupa badaczy australijskich [46]. Niestety, żaden z dostępnych w Polsce probiotyków nie ma udokumentowanej skuteczności, która pozwalałaby na jego rutynowe stosowanie u wcześniaków.

Dalszych badań wymaga ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania probiotyków w grupie noworodków bardzo małą urodzeniową masą ciała (< 1500 g) oraz ze skrajnie małą urodzeniową masą ciała (< 1000 g).

PRZEWLEKŁE ZAPARCIE IDIOPATYCZNE

Wyniki aktualnego (2014) przeglądu systematycznego, obejmującego 3 badania z randomizacją, którymi objęto 245 chorych, opublikowane w latach 1989–2013 wykazały w grupie otrzymującej probiotyki, w porównaniu z grupą. W której podawano placebo, podobne ryzyko niepowodzenia leczenia, chociaż większą liczbę stolców w ciągu tygodnia (o 1,49 więcej, 95% 1,02–1,96) [31]. Stosowanie w leczeniu przewlekłego idiopatycznego zaparcia czynnościowego są ograniczone i na obecnym etapie wiedzy nie ma wskazań do ich rutynowego stosowania. Dotyczy to zarówno dorosłych [32], jak i dzieci [47].

PODSUMOWANIE

Najlepiej udokumentowana pozostaje skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej (głównie dzieci) oraz w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków (dorośli i dzieci). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi można rozważyć stosowanie probiotyków o udokumentowanym działaniu u chorych z zespołem jelita drażliwego, chociaż przedmiotem dyskusji pozostaje wybór skutecznego szczepu; w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* w celu zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych; u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz w zapobieganiu *pouchitis*; u wcześniaków w sytuacji znacznego podstawowego ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit. 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, niepoddanych ocenie szczepów. Należy unikać stosowania produktów o nieudokumentowanym działaniu.

1. Szajewska H. Praktyczne zastosowanie probiotyków. *Gastroenterologia Kliniczna* 2014; 6: 16–23.
2. Lozupone C.A., Stombaugh J.L., Gordon J.I. i wsp. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220–230.
3. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. i wsp. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–180.
4. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. i wsp. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737–1745.
5. Duboc H., Rajca S., Rainteau D. i wsp. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62: 531–539.
6. deVos W.M., de Vos E.A. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S45–56.
7. Gilbert J.A., Krajmalnik-Brown R., Porazinska D.L. i wsp. Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1446–1448.
8. Hill C., Guarner F., Reid G. i wsp. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11: 506–514.
9. Holzapfel W., Geisen P., Bjorkroth J. i wsp. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (supl.): 365S–73S.
10. Guyatt G., Rennie D. (red.). *Users' guides to the medical literature.* American Medical Association 2002.
11. Słownik EBM. *Medycyna Praktyczna.* <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=14087>.
12. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. i wsp. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58: 531–539.
13. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. 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: Update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59: 132–152. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/01_acute_diarrhea.pdf
14. 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.
15. McFarland L.V. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiot-

- ic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef. Microbes* 2015; 6: 189–194.
17. Szajewska H., Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 22: 365–372.
 18. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
 19. 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.
 20. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. i wsp. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; 5: CD006095.
 21. Steffen R., Hill D.R., DuPont H.L. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 71–80.
 22. Yates J. Traveler's diarrhea. *Am. Fam. Physician* 2005; 71: 2095–2100.
 23. Virk A., Mandrekar J., Berbari E.F. i wsp. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of an oral synbiotic (AKSB) for prevention of travelers' diarrhea. *J. Travel Med.* 2013; 20: 88–94.
 24. 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.
 25. Kollaritsch H.H., Kremsner P., Wiedermann G., i wsp. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel. Med. Internat.* 1989; 9–17.
 26. Connor B.A. Travelers' Diarrhea. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-2-the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>.
 27. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp. The European *Helicobacter* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
 28. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y. i wsp. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 4345–4357.
 29. Szajewska H., Horvath A., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 1237–12345.
 30. 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.
 31. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. i wsp. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 1547–1561.
 32. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (supl. 1): S2–26.
 33. 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>.
 34. Layer P., Andresen V., Pehl C. i wsp. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z. Gastroenterol.* 2011; 49: 237–293.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Jonkers D., Penders J., Masclee A. i wsp. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–823.
 38. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J. Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
 39. Turner D., Levine A., Escher J.C. i wsp. European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55: 340–361.
 40. Dignass A., Van Assche G. i wsp. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62. Erratum in: *J. Crohns Colitis*. 2010; 4: 353. Dosage error in article text.
 41. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. i wsp. ECCO/ESPGHAN. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis* 2014; 8: 1179–1207.
 42. 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.
 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. AlFaleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10; 4: CD005496.
 46. Deshpande G.C., Rao S.C., Keil A.D. i wsp. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011; 9: 92.
 47. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. i wsp. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58: 258–274.