

Probiotyki: gdzie jesteśmy?

Wprowadzenie

Probiotyki reklamowane są jako produkty przynoszące znaczne korzyści zdrowotne. Czy istotnie tak jest? Jakie faktyczne korzyści daje spożywanie probiotyków? Kiedy należy je stosować? Czy wszystkie działają tak samo? Artykuł podsumowuje aktualną wiedzę na temat probiotyków oraz ich skuteczności i bezpieczeństwa w wybranych sytuacjach klinicznych.

Co to są 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 m.in. drożdżaki *Saccharomyces boulardii*.

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 (**tabela 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, nie poddanych ocenie szczepów. Wyniki dokumentujące skuteczność danego szczepu probiotycznego w określonej dawce nie są wy-

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



prof. dr hab. med.
Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

starczającym dowodem, że podobny efekt można osiągnąć stosując mniejszą dawkę. Dokumentacja efektów zdrowotnych musi odnosić się do szczepu obecnego w danym produkcie.

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 (ang: *colony forming units*, CFU). Wg niektórych autorów w większości sytuacji klinicznych skuteczna dawka to $5-10 \times 10^9$ CFU, a w przypadku *S. boulardii* – 250-500 mg/dzień^[2]. Ponieważ w chwili obecnej nie można podać ogólnych zasad dawkowania probiotyków, uzasadnione wydaje się być stosowanie takiej dawki, która w badaniu przeprowadzonym u ludzi, z określonym szczepem probiotycznym, wykazała korzystny efekt^[3].

Jak ocenić skuteczność kliniczną probiotyków?

Badanie z randomizacją, czyli takie, w którym badanych kwalifikuje się losowo do grupy eksperymentalnej poddawanej ocenianej interwencji lub do grupy kontrolnej^[4], uważane jest za model badania najbardziej wiarygodny w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia i profilaktyki, w tym probiotyków^[5, 6]. W ocenie przydatna bywa również metaanaliza, czyli ilościowa synteza wyników wszystkich wiarygodnych badań klinicznych dotyczących tego samego pytania klinicznego^[4].

Jakie są najlepiej udokumentowane działania probiotyków?

Tylko nieliczne z potencjalnych korzyści dla zdrowia człowieka przypisywanych probiotykom zostało potwierdzonych wynikami prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych (**tabela 2**).

Czy podawać probiotyki dziecku choremu na ostrą biegunkę?

W przypadku ostrej biegunki przebiegającej z odwodnieniem postępowaniem z wyboru jest nawadnianie doustnymi płynami nawadniającymi. Jest one 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. 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 – jako uzupełnienie nawadniania – stosowanie probiotyków, ale należy stosować jedynie szczepy o udowodnionym działaniu (np. *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*)^[7].

Czy podawać probiotyki dorosłemu choremu na ostrą biegunkę?

Wybrane probiotyki prawdopodobnie są również skuteczne w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dorosłych. Dane dotyczące ich skuteczności w tej grupie wiekowej są jednak zdecydowanie bardziej ograniczone i nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń.

Czy stosowanie preparatów probiotycznych zapobiega biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków?

Szacuje się, że biegunka występuje u ok. 5-40% leczonych antybiotykami. Największe ryzyko wystąpienia biegunki stwarzają antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. aminopenicyliny, aminopenicylina z kwasem klawulanowym, niektóre cefalosporyny i klindamycyna). Wyniki kilku metaanaliz dowodzą, że stosowanie probiotyków zmniejsza o ok. 60% ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków^[8-14]. Skuteczność poszczególnych drobnoustrojów jest jednak – jak w wielu innych wskazaniach – zróżnicowana. W Polsce są dostępne następujące probiotyki o udokumentowanym działaniu w zapobieganiu biegunce 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).

Czy jogurty lub kefir są skuteczne w zapobieganiu biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków?

Powszechną praktyką jest podawanie w trakcie i/lub po antybiotykoterapii zwykłego jogurtu lub kefiru, ale wyniki badań zwykle nie potwierdzają ich skuteczności^[15, 16]. Wyjątek stanowi podanie probiotycznego produktu z *L. casei* DN-114 001. W badaniu z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z placebo, wykazano, że profilaktyczne spożywanie napoju probiotycznego, zawierającego *L. casei* DN-114 001 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 <50. rż^[17].

Czy probiotyki zapobiegają infekcjom u małych dzieci?

Duża zapadalność na choroby infekcyjne dróg oddechowych i biegunkę infekcyjną u dzieci uczęszczających do żłobka lub przedszkola stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Wiąże się też z określonymi skutkami ekonomicznymi (np. związanymi z absencją rodziców w pracy). W związku z tym poszukuje się skutecznych, bezpiecznych i opłacalnych kosztowo metod profilaktyki. U dzieci w wieku 3-6 lat uczęszczających do przedszkola szczep *L. acidophilus* NCFM podawany przewlekle w dużej dawce (10¹⁰ CFU/24 h) od jesieni do wczesnej wiosny może zmniejszyć ryzyko

Tabela 2. Skuteczność probiotyków w wybranych sytuacjach klinicznych

Sytuacja kliniczna	Efekt kliniczny w grupie otrzymującej probiotyk(i) w porównaniu z grupą kontrolną
ostra biegunka infekcyjna	Skrócenie czasu trwania biegunki średnio o 1 dzień. Efekt zależny od szczepu oraz dawki.
zapobieganie biegunce związanej ze stosowaniem antybiotyków	Mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki
biegunka związana z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i>	Różne wyniki dla różnych szczepów
biegunka podróżnych	Różne wyniki dla różnych szczepów
zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>	Zwiększenie odsetka eradykacji; zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych związanych z leczeniem
zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego	Brak dowodów skuteczności
zespół jelita drażliwego	<i>Lactobacilli</i> – brak efektu; <i>bifidobacteria</i> + wybrane kombinacje probiotyków – umiarkowana skuteczność
indukcja remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna	Brak wystarczających dowodów dokumentujących skuteczność
podtrzymanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna	Brak wystarczających dowodów dokumentujących skuteczność
indukcja remisji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego	Ograniczone dowody sugerują, że probiotyki – jako uzupełnienie standardowego leczenia – mają umiarkowany efekt kliniczny.
pouchitis	Mniejsze ryzyko (VSL#3)
zaparcie	Ograniczone znaczenie
zapalenie trzustki	Nieskuteczne
martwicze zapalenie jelit	Mniejsze ryzyko
zapobieganie alergii	Różne wyniki dla różnych szczepów

infekcyjnych zapaleń dróg oddechowych o raczej łagodnym przebiegu (niewymagających hospitalizacji) i liczbę dzieci leczonych z tego powodu antybiotykiem oraz skrócić absencję chorobową w przedszkolu o około 1,5 dnia w ciągu 6 miesięcy^[18].

Wyniki badań z randomizacją dowodzą, że u niemowląt i dzieci do 24. miesiąca życia uczęszczających do żłobka mleko modyfikowane z dodatkiem niektórych szczepów probiotycznych (np. *L. reuteri*, *B. lactis* Bb-12^[19]) lub mleko fermentowane z *L. casei* DN-114 001^[20] mogą w umiarkowanym stopniu zmniejszyć ryzyko zachorowania na biegunkę o raczej łagodnym przebiegu (w większości nie oceniano etiologii), niewymagającej hospitalizacji, a także zredukować liczbę dzieci leczonych antybiotykiem. Nie stwierdzono natomiast, aby te preparaty chroniły dzieci do 24. miesiąca życia przed infekcyjnymi zapaleniami dróg oddechowych.

Podawanie zdrowym dzieciom uczęszczającym do żłobka lub przedszkola produktu mlecznego z dodatkiem *Lactobacillus* GG w dawce 10⁹ CFU/dzień przez 3 miesiące w okresie jesienno-zimowym zmniejszyło, w porównaniu z placebo, ryzyko zachorowania na infekcyjne zapalenie górnych dróg oddechowych. *Lactobacillus* GG nie miał jednak wpływu na liczbę dzieci leczonych antybiotykiem i ryzyko zapaleń dolnych dróg oddechowych^[21]. Wcześniej dość zbliżony efekt działania *Lactobacillus* GG obserwowano w badaniu przeprowadzonym w Finlandii, mimo że zastosowano w nim 10-krotnie mniejszą dawkę probiotyku. W obu badaniach nie obserwowano natomiast efektu *Lactobacillus* GG w profilaktyce biegunki infekcyjnej w okresie jesienno-zimowym u dzieci w wieku przedszkolnym, nawet po zwiększeniu dawki.

Czy stosowanie probiotyków jest bezpieczne?

Probiotyki powszechnie uważane są za bezpieczne. Na podstawie kilku opublikowanych prac stwierdzono, iż ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi jest znikome, oraz że spożycie preparatów zawierających probiotyki u osób bez obciążeń jest pozbawione ryzyka. Na obecnym etapie wiedzy odstępianie od stosowania probiotyków, a na pewno ostrożność przy ich ew. stosowaniu, jest uzasadniona u wcześniaków, pacjentów z niedoborem odporności, ciężko chorych w stanie krytycznym, leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, z cewnikiem wprowadzonym 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^[22, 23]. Szereg w/w sytuacji uznawanych jest za przeciwwskazanie przez producentów probiotyków.

Podsumowanie

- Właściwości probiotyków są szczepozależne.
- Aby racjonalnie stosować probiotyki, niezbędna jest zna-

jomość działania konkretnego szczepu probiotycznego, a nie tylko rodzaju lub gatunku.

- 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, nie poddanych ocenie szczepów.
- Dobrze udokumentowana jest skuteczność niektórych probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej (głównie u dzieci) oraz w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej (u dorosłych i dzieci).
- W miarę pojawiania się wyników nowych badań zakres stosowania probiotyków niewątpliwie będzie ulegał zmianom.



Piśmiennictwo

- 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 Kligler B, Hanaway P, Cohnsen A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am* 2007;54:949-67; xi.
- 3 Floch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use--2008. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 2:S104-8.
- 4 [Bez autorów]. Słownik podstawowych pojęć używanych w opisie badań klinicznych. *Medycyna Praktyczna* 2008;5:72-3.
- 5 Guyatt G, Rennie D (red.). Users' guides to the medical literature. American Medical Association 2002.
- 6 Higgins JPT, 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.
- 7 Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. 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;46:619-21.
- 8 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* 149:367-72.
- 9 Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175:377-83. Erratum in: *CMAJ* 2006;175:777.
- 10 Johnston BC, Supina AL, Ospina M, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.
- 11 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis *Br Med J* 2002;324:1361-4.
- 12 Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1461-7.
- 13 Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:365-72.
- 14 Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005;72:51-6.
- 15 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;57:953-9.
- 16 Merenstein DJ, Foster J, D'Amico F. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhoea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:750-4.
- 17 Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Br Med J* 2007;335:80-5.
- 18 Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 2009;124:e172 e179.
- 19 Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.
- 20 Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568-71.
- 21 Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Mišak Z, Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2009 Nov 4. [Epub ahead of print].
- 22 Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
- 23 Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:687-703.