

Ewa Kamińska

# SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PROBIOTYKÓW NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH PRZEPROWADZONYCH U DZIECI

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PROBIOTICS IN CHILDREN ON THE BASIS OF CLINICAL TRIALS

Zakład Farmakologii  
Kierownik: mgr farm. E. Kamińska  
Instytut Matki i Dziecka  
Dyrektor: dr n. med. T. Maciejewski

### Streszczenie

Probiotyki mogą być przydatne pod warunkiem ich stosowania zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, opartą na wynikach prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych. Działanie probiotyku jest zależne od określonego szczepu oraz ustalonej dawki i nie należy go ekstrapolować na inne, nawet blisko spokrewnione szczepy. Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wykazały, że u dzieci najlepiej udokumentowano skuteczność probiotyczną szczepów *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) i *Saccharomyces boulardii* w leczeniu ostrej wirusowej biegunki infekcyjnej oraz w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej o etiologii niezwiązanej z *Clostridium difficile*. Skuteczność probiotyków w innych wskazaniach u dzieci nie została jak dotąd wystarczająco udowodniona, choć wyniki niektórych badań klinicznych (np. w martwiczym zapaleniu jelit (NEC) lub atopowym zapaleniu skóry) są obiecujące. Stosując probiotyki należy więc opierać się na rzetelnie przeprowadzonych badaniach klinicznych, a nie na tekstach reklamowych. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania probiotyków, oparty na wynikach badań z randomizacją, przeprowadzonych u dzieci.

**Słowa kluczowe:** probiotyki, dzieci, badania kliniczne, skuteczność, działania niepożądane

### Abstract

Probiotics may be helpful if they are used according to current medical knowledge based on the results of properly designed and well-conducted clinical trials. Their effects depend on the specific strain and defined dose of the probiotic microorganism, and should not be extrapolated on other, even closely related strains. Meta-analyses of randomized clinical trials performed in children showed the greatest probiotic efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) and *Saccharomyces boulardii* strains in the treatment of acute viral infectious diarrhea and in prevention of non-difficile antibiotic associated-diarrhea (AAD). The clinical efficacy of probiotics in other indications in children has not been substantiated until now, however the results of some clinical trials (e.g. in necrotizing enterocolitis (NEC) or atopic dermatitis) are promising. When using probiotics, it is necessary to rely on the results of well-designed clinical trials, not on commercials. This paper provides information based on recent knowledge concerning the efficacy and safety of probiotics according to the results of clinical trials performed in children.

**Key words:** probiotics, children, clinical trials, effectiveness, adverse effects

## WSTĘP

Wyniki przeprowadzonych dotychczas klinicznych badań kontrolowanych z randomizacją wykazały, że probiotyki są skuteczne jedynie w niektórych, ściśle określonych jednostkach chorobowych. Mimo to są szeroko stosowane, a nawet przepisane przez lekarzy także w innych chorobach, w których ich skuteczność kliniczna nie została potwierdzona lub jest dyskusyjna (1-3). Sprzyjają temu liczne, często bezkrytyczne reklamy w mediach oraz artykuły w prasie popularnej, zachęcające do szerokiego stosowania probiotyków. Tymczasem w niektórych specyficznych warunkach i u niektórych pacjentów probiotyki mogą spowodować pogorszenie stanu klinicznego (2).

W odniesieniu do większości chorób, w których reklamowane probiotyki miałyby być skuteczne, nie dysponujemy wynikami rzetelnie przeprowadzonych badań klinicznych. Szczególnie dotyczy to dzieci. Często reklamy probiotyków, a nawet ulotki dla pacjenta, opierają się jedynie na wynikach badań *in vitro* i (lub) badań przeprowadzonych na zwierzętach, bądź pojedynczych doniesieniach medycznych. Badania *in vitro* są cenną przesłanką do wytypowania odpowiednich szczepów probiotycznych i ustalenia mechanizmu ich działania oraz właściwości. Należy jednak pamiętać, że działanie probiotyków wykazane w warunkach *in vitro* może niekiedy zupełnie inaczej przejawiać się w przypadku zastosowania *in vivo* (4). Badania przeprowadzone *in vivo* na modelach zwierzęcych stanowią jedynie wstępne potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotycznych u badanych gatunków zwierząt. Dopiero wyniki badań kontrolowanych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem dużej liczby pacjentów – szczególnie badań wielośrodkowych – mogą świadczyć o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania probiotyku. Najbardziej miarodajnym wskaźnikiem oceny są metaanalizy tych badań.

Jeśli uwzględnimy dowody medyczne, tj. wyniki badań i metaanaliz, wówczas wskazania do stosowania probiotyków będą znacznie węższe niż wynika to z niektórych reklam. Niewystarczające są, jak dotąd, dowody, aby zalecać probiotyki m.in. w leczeniu biegunki poantybiotykowej, zaparciu, zespole jelita drażliwego, zapaleniu jelita grubego, zakażeniach zlokalizowanych poza obrębem przewodu pokarmowego, czy w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych lub nowotworowych (1, 2, 5).

## PROBIOTYK, PREBIOTYK I SYNBIOTYK

Słowo „probiotyk” pochodzi z języka greckiego i oznacza „dla życia”; termin ten po raz pierwszy wprowadzili do piśmiennictwa naukowego *Stillwell* i *Lilly* w 1965 r. Zgodnie z definicją FAO/WHO probiotyki są produktami zawierającymi ściśle określone, żywe drobnoustroje, które

po zastosowaniu w odpowiednich ilościach wpływają na mikroflorę organizmu gospodarza i wywierają korzystne działanie zdrowotne (6). Źródłem probiotyków mogą być zarówno preparaty farmaceutyczne zarejestrowane jako produkty lecznicze lub zgłoszone jako środki spożywcze (suplementy diety lub dietetyczne środki specjalnego przeznaczenia medycznego), jak i produkty fermentowane (np. jogurt, kefir, mleko acidofilne) oraz mleko modyfikowane dla niemowląt.

Właściwości probiotyczne wykazują głównie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* (m.in. *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* LB, *L. plantarum* 299v, *L. johnsonii* Lal, *L. casei* Shirota, *L. fermentum* KDL, *L. reuteri*) i z rodzaju *Bifidobacterium* (np. *B. lactis* Bb12), a także *Streptococcus thermophilus* oraz niepatogenne grzyby drożdżopodobne *Saccharomyces boulardii* (7-10). Ze względu na wieloletnie zastosowanie w produktach spożywczych oraz udokumentowane bezpieczeństwo stosowania szczepy *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* zostały powszechnie uznane za bezpieczne dla ludzi i posiadają status GRAS („generally regarded as safe”) (11).

Probiotyki są często stosowane łącznie z prebiotykami, tj. składnikami pożywienia, które nie podlegają trawieniu, lecz pobudzają wybiórczo wzrost lub aktywność określonych szczepów bakterii jelitowych, wpływając tym samym na poprawę stanu zdrowia (5, 12). Związki te nie ulegają hydrolizie ani nie są wchłaniane w górnym odcinku przewodu pokarmowego, natomiast podlegają selektywnej fermentacji w jelicie grubym, która powoduje korzystne zmiany w mikroflorze jelitowej, zwłaszcza wzrost *Bifidobacterium spp.* W wyniku obniżenia pH treści jelitowej prebiotyki wywierają także działanie bakteriostatyczne, przeciwdziałając kolonizacji jelita przez bakterie patogenne, które stanowią potencjalne źródło zakażenia. Najczęściej jako prebiotyki stosowane są oligosacharydy (FOS), galaktooligosacharydy (GOS), inulina, laktuloza (5, 13).

Podanie probiotyku z prebiotykiem (tj. synbiotyku) powoduje, że bakterie probiotyczne w trakcie pasaży jelitowego przywracają równowagę mikroflory jelitowej, a prebiotyk – będący dla nich substratem – przedłuża czas ich działania i pobudza wzrost. U niemowląt karmionych piersią naturalnym prebiotykiem są oligosacharydy mleka matki, które biorą udział w procesie fermentacji i są substratem dla *Bifidobacterium spp.* w jelicie grubym, a także prawdopodobnie stanowią ochronę przed zakażeniami (13).

W przewodzie pokarmowym niemowląt karmionych sztucznie oraz dzieci występuje zróżnicowana mikroflora bakteryjna o składzie zbliżonym do mikroflory jelitowej u dorosłych, a bakterie z rodzaju *Lactobacillus* zasiedlają nie tylko układ pokarmowy, ale i moczowo-płciowy. Natomiast w mikroflorze jelitowej niemowląt karmionych piersią dominują bakterie probiotyczne z rodzaju *Bifidobacterium*, które zapobiegają kolonizacji mikroflorą patogenną (5, 13). Bakterie te uważa się za główny czynnik powodujący

mniejszą zapadalność na zakażenia u niemowląt karmionych naturalnie w porównaniu z niemowlętami karmionymi sztucznie. W związku z tym zaleca się wzbogacanie mleka modyfikowanego dla niemowląt bakteriami z rodzaju *Bifidobacterium*, gdyż żywienie mlekiem z dodatkiem probiotyku zapobiega biegunkom infekcyjnym u niemowląt karmionych sztucznie (14).

## WŁAŚCIWOŚCI I MECHANIZMY DZIAŁANIA PROBIOTYKÓW

Działanie bakterii probiotycznych, nawet należących do tego samego gatunku, jest specyficzne i charakterystyczne jedynie dla danego szczepu. Z tego powodu nie można ekstrapolować wyników badań odnoszących się do określonego szczepu na inne, które nie zostały przebadane. Wiarygodne dane dotyczące działania i skuteczności klinicznej danego probiotyku można uzyskać wyłącznie na podstawie wyników prawidłowo przeprowadzonych badań tego szczepu, dotyczących jego zastosowania w określonych wskazaniach klinicznych i odpowiedniej dawce.

Szczepy probiotyczne powinny pochodzić z naturalnej mikroflory jelitowej człowieka oraz posiadać ściśle określoną przynależność rodzajową i gatunkową, ustaloną metodami biologii molekularnej (15). Według wytycznych FAO/WHO (16) idealny szczep probiotyczny powinien być odporny na niskie pH soku żołądkowego, działanie enzymów trawiennych i żółci oraz wykazywać zdolność adhezji do komórek nabłonka jelitowego człowieka i do kolonizacji jelita. Powinien zachować żywotność i zdolność do szybkiego mnożenia komórek podczas pasażu jelitowego, działać antagonistycznie wobec patogennych mikroorganizmów i wywierać korzystny wpływ na zdrowie człowieka. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepów probiotycznych powinny zostać potwierdzone w badaniach *in vitro*, badaniach na zwierzętach oraz w badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo i randomizacji, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

Nie zostały w pełni poznane złożone mechanizmy, dzięki którym bakterie probiotyczne wpływają na utrzymanie równowagi mikroflory jelitowej. Istnieje wiele hipotez (3, 10, 11, 15, 17-22), dotyczących mechanizmów działania bakterii probiotycznych i ich korzystnego wpływu na organizm człowieka. Uważa się, że działają one na drodze rywalizacji z bakteriami patogennymi o miejsca receptorowe na enterocytach (umożliwiające adhezję do nabłonka jelitowego) oraz o dostęp do substancji odżywczych (substratów do fermentacji). Hamująco na rozwój szczepów patogennych mogą także wpływać metabolity probiotyków obniżające pH treści jelitowej (głównie kwas mlekowy i krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe: masłowy, octowy i propionowy) oraz wytwarzane przez nie substancje działające bakteriostatycznie (m.in. nadtlenek wodoru i bakteriocyny). Probiotyki wywierają także działanie immunomodulujące (wpływ

zarówno na odpowiedź komórkową, jak i humoralną) w postaci m.in. nasilenia syntezy IgA w kępkach Peyera i zwiększenia liczby komórek wytwarzających IgA; osłabienia reakcji zapalnej jelit w wyniku zmniejszenia odpowiedzi limfocytów i cytokin typu Th2 na korzyść aktywacji limfocytów B i wydzielania cytokin typu Th1 (m.in. IL-2, IL-12 i INF- $\gamma$ ) oraz wskutek modyfikacji wychwytywania, prezentacji i degradacji antygenów; aktywacji komórek NK i makrofagów. Podkreśla się również zdolność probiotyków do uszczelniania jelitowej bariery ochronnej w wyniku zwiększenia wytwarzania śluzu, a także ich działanie cytoprotekcyjne (m.in. wskutek nasilenia syntezy poliamin), stymulację wydzielania laktazy (tym samym ułatwienie trawienia laktozy), zwiększenie wchłaniania wapnia, nasilenie syntezy witamin z grupy B i witaminy K, spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego.

Ponadto wyniki badań *in vitro*, badań przeprowadzonych na zwierzętach, a także niektórych badań klinicznych wykazały, że probiotyki wywierają działanie detoksykacyjne (m.in. poprzez udział w inaktywacji nitrozoamin i biotransformacji leków) (11), zmniejszają aktywność enzymów katalizujących przemianę prokarcynogenów w substancje rakotwórcze (azoreduktaza,  $\beta$ -glukuronidaza, nitroreduktaza) (23), działają hipotensyjnie, a także mogą zmniejszać stężenie cholesterolu we krwi (15). Wyniki tych badań są jednak niejednoznaczne i wymagają potwierdzenia w dalszych, odpowiednio zaplanowanych badaniach klinicznych.

Nieco inny mechanizm działania wykazują probiotyczne szczepy grzybów drożdżopodobnych *Saccharomyces boulardii*. Nie wytwarzają one kwasu mlekowego, lecz proteazę, która wiąże toksyny *Clostridium difficile* odpowiedzialne za rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, wpływając na zmniejszenie sekrecji wody i jonów sodu do światła jelita oraz ułatwiając trawienie białka (13).

## BADANIA KLINICZNE PROBIOTYKÓW U DZIECI

Największa liczba badań dotyczących zastosowania probiotyków u dzieci dotyczy leczenia ostrej biegunki infekcyjnej oraz zapobiegania biegunce poantybiotykowej. Najlepiej udokumentowano skuteczność probiotyków w leczeniu ostrej, wodnistej biegunki o prawdopodobnej etiologii wirusowej. Metaanalizy wykazały, że największą skuteczność kliniczną mają szczepy *L. rhamnosus* GG (LGG), szczególnie w biegunce wywołanej przez rotawirusy (24), oraz szczepy *S. boulardii* (25). Także ich skuteczność w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej ocenia się jako znaczną. Natomiast sprzeczne wyniki uzyskano badając rolę probiotyków w zapobieganiu biegunce infekcyjnej, zarówno szpitalnej, jak i pozaszpitalnej. Ocena skuteczności klinicznej probiotyków w innych chorobach biegunkowych u dzieci (m.in. w biegunce bakteryjnej) wymaga więc przeprowadzenia dużych liczebnie badań kontrolowanych z randomizacją.

Badania dotyczące zastosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu alergii u dzieci odnoszą się przede wszystkim do alergii pokarmowej oraz atopowego zapalenia skóry (AZS), a ich wyniki nie są jednoznaczne. Metaanaliza z udziałem około 1900 dzieci wykazała większą skuteczność probiotyków w zapobieganiu, niż leczeniu AZS (26). Najnowsza analiza 12 randomizowanych badań z udziałem dzieci z AZS nie wykazała skuteczności probiotyków (27). Obiecujące natomiast wydają się wyniki badania *Wickensa* i wsp. (28), w którym stosowano połączoną suplementację prenatalną i postnatalną (długotrwała suplementacja prowadzona u kobiet w okresie ciąży i karmienia, a następnie u dzieci od urodzenia do ukończenia 2 lat).

Także wyniki kilku badań, dotyczących stosowania probiotyków u noworodków przedwcześnie urodzonych z bardzo małą urodzeniową masą ciała w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit (NEC) lub złagodzenia jego przebiegu, są zachęcające, lecz wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach (5).

Poniżej omówiono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania probiotyków na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem niemowląt i dzieci.

## LECZENIE OSTREJ BIEGUNKI INFEKCYJNEJ

Ostra biegunka infekcyjna jest przyczyną około 5% hospitalizacji dzieci w Polsce; najczęściej ma etiologię wirusową (głównie rotawirusy), natomiast znacznie rzadziej wywołują ją bakterie. Najlepiej udokumentowano skuteczność probiotyków w leczeniu ostrej, wodnistej biegunki rotawirusowej u dzieci. Dotyczy to zwłaszcza *L. rhamnosus* GG oraz *S. boulardii*. Badania kliniczne dotyczące skuteczności probiotyków w biegunce o innej etiologii są ograniczone, choć wyniki niektórych z nich obiecujące. Konieczne są dalsze badania.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi opracowanymi przez ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) i ESPID (*European Society of Paediatric Infectious Diseases*), podając probiotyki w ostrej biegunce infekcyjnej należy stosować jedynie szczepy o udokumentowanym działaniu oraz w odpowiedniej dawce (29).

W ostatniej dekadzie ukazało się kilka metaanaliz dotyczących skuteczności probiotyków w ostrej biegunce infekcyjnej u dzieci. Cztery z nich, przeprowadzone z udziałem dzieci w wieku 1-36 mż., którym podawano probiotyki przez 5 dni, obejmowały od 8 do 18 badań z randomizacją każda (30-33). W niektórych z tych badań stosowano mieszanki szczepów probiotycznych i/lub płyny nawadniające. Wyniki metaanaliz potwierdziły korzystne działanie probiotyków w ostrej biegunce infekcyjnej, zwłaszcza o etiologii wirusowej. Największą skuteczność i powtarzalne działanie

wykazywał *L. rhamnosus* GG, szczególnie w biegunce wywołanej przez rotawirusy (różnica znamienna statystycznie w porównaniu z placebo). Korzystne działanie odnotowano także m.in. w przypadku *S. boulardii*, *L. reuteri* (np. DSM 12246), *L. acidophilus*. Dane z najnowszych metaanaliz (2007 r.) wykazują, że w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci najlepiej udokumentowane zostało działanie zwłaszcza 2 szczepów, tj. *L. rhamnosus* GG (24) oraz *S. boulardii* (25). Oba te szczepy wchodziły w skład niektórych preparatów probiotycznych dostępnych w Polsce (34).

Działanie probiotyku zależy od szczepu, dawki, czasu rozpoczęcia podawania probiotyku i od czynnika etiologicznego biegunki (35). Niektórzy autorzy ocenili skrócenie czasu trwania biegunki jako umiarkowane i o niewielkim znaczeniu klinicznym – wynosiło ono średnio 0,7 doby (od 17 do 30 godzin) u dzieci z biegunką (zakażenie szpitalne i pozaszpitalne). Większą skuteczność obserwowano po podaniu dawek dobowych  $>10^{10}$ - $10^{11}$  CFU oraz w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia podawania probiotyku (do 60 godzin od wystąpienia biegunki) (7, 36). Stosowanie probiotyku zmniejszało także liczbę stolców w drugiej dobie leczenia średnio o 1,6 wypróżnienia (37).

W metaanalizie przeprowadzonej przez *Szajewską* i *Mrukowiczą* (32), obejmującej 10 badań z randomizacją przeprowadzonych z udziałem 731 dzieci w wieku 1-48 miesięcy, skrócenie przez *L. rhamnosus* GG czasu trwania biegunki wynosiło od 14 do 26 godzin, zaś w odniesieniu do biegunki rotawirusowej – od 18 do 32 godzin. W analizowanych badaniach nie obserwowano skuteczności probiotyków w biegunce bakteryjnej.

Jednym z badań uwzględnionych w powyższej analizie było wielośrodkowe europejskie badanie z randomizacją pod egidą ESPGHAN z udziałem 287 dzieci w wieku 1-36 mż., w którym podanie *L. rhamnosus* GG z płynem nawadniającym skracало czas trwania biegunki w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednie wartości 58,3 i 71,9 godzin), zwłaszcza w biegunce rotawirusowej (38). Badanie to wykazało także nasilenie odpowiedzi immunologicznej poprzez zwiększenie w surowicy poziomu swoistych przeciwciał IgA przeciw rotawirusom.

Interesujące dla polskich lekarzy mogą być wyniki kontrolowanego badania z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonego przez *Szymańskiego* i wsp. (39) z udziałem 93 dzieci w wieku od 2 mż. do 6 lat z biegunką rotawirusową (45%), adenowirusową (6%), bakteryjną (10%) lub o nieznannej etiologii. Badanie wykazało, że stosowanie przez 5 dni preparatu Lakcid L (mieszanka trzech szczepów *L. rhamnosus*: 573 L/1, 573 L/2 i 573 L/3) w dawce  $1,2 \times 10^{10}$  CFU dwa razy dziennie (łącznie z nawadnianiem) nie skracало wprawdzie czasu trwania biegunki bez względu na etiologię, natomiast powodowało jego skrócenie w podgrupie dzieci z biegunką rotawirusową średnio o 38 godzin w porównaniu z grupą kontrolną. Działanie to było najsilniej zaznaczone u niemowląt.

Metaanaliza dwóch badań z randomizacją, którymi objęto 106 dzieci z ostrą biegunką rotawirusową, wykazała że *L. reuteri* ATCC 55730 skraca czas trwania biegunki w porównaniu z placebo i zwiększa szanse wyleczenia (40).

Niemal we wszystkich badaniach podanie probiotyku powodowało skrócenie czasu trwania biegunki. Brak skuteczności u dzieci z ciężką biegunką rotawirusową po podaniu *L. rhamnosus* GG w dawce  $10^9$  FCU/24 h u dzieci w wieku od 1 do 24 mż. obserwowali Costa-Ribeiro i wsp. (41).

W jednym z najnowszych badań kontrolowanych z randomizacją (42), przeprowadzonych z udziałem 304 dzieci w wieku od 3 mż. do 6 lat, stosowanie przez 7 dni mieszaniny szczepów probiotycznych (*Bacillus mesentericus*, *Enterococcus faecalis* i *Clostridium butyricum*) skracało średnio o 26 godzin czas utrzymywania się ostrej biegunki infekcyjnej, z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$ ) i zwiększenia stężenia cytokin działających przeciwzapalnie (IL-2) w surowicy. Wyniki badania sugerują wprawdzie obserwowane *in vitro* działanie immunomodulujące probiotyków, ale wymaga to dalszych badań z udziałem dużych liczebnie grup pacjentów i w odniesieniu do różnych szczepów probiotyków.

Na podstawie danych zamieszczonych w komputerowych bazach piśmiennictwa medycznego (Cochrane Library, MEDLINE i EMBASE) Allen i wsp. (43) przeprowadzili bardzo wnikliwą analizę 63 badań z randomizacją (n=8014 pacjentów z ostrą biegunką infekcyjną), z czego aż 56 stanowiły badania z udziałem niemowląt i dzieci. Potwierdziła ona opisaną powyżej skuteczność probiotyków (skrócenie czasu utrzymywania się biegunki średnio o 25 godzin, zmniejszenie liczby stolców w drugiej dobie leczenia średnio o 1 wypróżnienie, zmniejszenie średnio o 60% ryzyka utrzymywania się biegunki przez 4 i więcej dni), choć występowały znaczne różnice ilościowe w zależności od badania.

### ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE POANTYBIOTYKOWEJ O ETIOLOGII INNEJ NIŻ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Szacuje się, że biegunka poantybiotykowa występuje u 5-39% pacjentów leczonych antybiotykami (36, 44), zwłaszcza o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, obejmującym także bakterie beztlenowe. Jest ona następstwem zaburzenia równowagi mikroflory jelitowej przez antybiotyk, a także jego wpływu na metabolizm węglowodanów, co prowadzi do biegunki osmotycznej.

Wyniki 2 metaanaliz (n=2095) obejmujących 16 randomizowanych badań z udziałem dorosłych (9 badań) i dzieci (5 badań) wykazały, że stosowanie *S. boulardii*, *Lactobacillus* spp. (*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* + *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* + *B. longum*) lub *E. faecium* SF68 zmniejszało ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej średnio o 63% i 60% w porównaniu z grupą kontrolną (45, 46). W badaniach uczestniczyły dzieci

głównie z ostrym zakażeniem górnych dróg oddechowych (przeważnie z zapaleniem ucha środkowego), a probiotyk podawano od początku antybiotykoterapii. Stosowano m.in. amoksycylinę, erytromycynę, cefotaksym, klindamycynę, jednak nie badano skuteczności probiotyku w zależności od podawanego leku przeciwbakteryjnego.

Zważywszy na fakt, że wcześniejsze analizy obejmowały swym zakresem różne probiotyki, Szajewska i Mrukowicz (47) przeprowadzili metaanalizę badań z randomizacją u 1076 dorosłych (4 badania) i dzieci (1 badanie), którym podawano wyłącznie *S. boulardii*, wykazując że probiotyk ten zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej średnio o 57%. Z metaanalizy wynika, że na 10 leczonych pacjentów u jednego nie wystąpi biegunka.

Kolejne dwie metaanalizy dotyczą wyłącznie badań z randomizacją u dzieci, otrzymujących różne szczepy probiotyków podczas leczenia antybiotykami. Metaanaliza 6 badań z udziałem 766 dzieci wykazała, że stosowanie probiotyków zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej z 28,5% do 11,9% (48). Podobne wyniki, tj. ok. 60% skuteczność, obserwowano w przeprowadzonej przez Johnstona i wsp. (49) metaanalizie 6 badań z udziałem 707 dzieci w wieku do 18 lat, którym podawano probiotyczne szczepy *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp. lub *S. boulardii*. Autorzy tej metaanalizy podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych dotyczących najbardziej obiecujących szczepów, tj. *L. rhamnosus* GG, *L. sporogenes* i *S. boulardii* w dawkach od  $5 \times 10^9$  do  $40 \times 10^9$  CFU/24 h.

W najnowszej metaanalizie z 2011 r. (50) ci sami autorzy poddali ocenie wyniki 16 badań kontrolowanych z randomizacją, w których uczestniczyło 3422 dzieci w wieku 0-18 lat, którym podawano 7 rodzajów probiotyków podczas antybiotykoterapii. Metaanaliza potwierdziła skuteczność jedynie 2 z nich (*L. rhamnosus* i *S. boulardii*), zwłaszcza po zastosowaniu w dużych dawkach, tj.  $\geq 5 \times 10^9$  CFU/24 h. Częstość wystąpienia biegunki poantybiotykowej w grupie badanej wynosiła 8% w porównaniu z 22% w grupie kontrolnej. Konieczne jest jednak dalsze prowadzenie dużych liczebnie badań z randomizacją dla potwierdzenia tych obserwacji.

### ZAPOBIEGANIE I LECZENIE BIEGUNKI POANTYBIOTYKOWEJ WYWOŁANEJ PRZEZ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Jednym z powikłań antybiotykoterapii jest biegunka wywołana przez bakterię *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego. Badania nad skutecznością probiotyków w zapobieganiu i leczeniu tej biegunki prowadzono głównie u dorosłych, gdyż występuje ona u nich z częstością ok. 20% (7, 36). Badania wykazały skuteczność *S. boulardii* u pacjentów z nawrotowymi epizodami biegunki wywołanej przez *Cl. difficile*, natomiast brak efektu w przypadku pierwszych

epizodów. Przeprowadzona przez McFarland (51) metaanaliza potwierdziła skuteczność kliniczną *S. boulardii*, a *American College of Gastroenterology* zaleca podawanie tego probiotyku w nawrotach biegunki *Cl. difficile* (36).

Brak jest badań kontrolowanych przeprowadzonych z udziałem dzieci, a tym samym wskazań do stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu biegunki poantybiotykowej wywołanej przez toksyny *Cl. difficile*. Znane są jedynie dwa badania z udziałem dzieci, w których obserwowano poprawę po stosowaniu *S. boulardii* lub *L. rhamnosus*, ale były one mało liczebne i bez grupy kontrolnej (44).

## ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE SZPITALNEJ

Przeprowadzono kilka randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą, które dotyczyły stosowania probiotyków w zapobieganiu biegunce szpitalnej. W pierwszym z nich Saavedra i wsp. (52) wykazali, że karmienie mieszanką zawierającą *B. lactis BB-12* ( $10^{10}$  CFU/24 h) i *S. thermophilus* ( $10^9$  CFU/24 h) zmniejsza, w porównaniu z grupą kontrolną, ryzyko wystąpienia biegunki rotawirusowej u 55 długotrwale hospitalizowanych dzieci w wieku 5-24 mż. (7% vs 31%).

W dwóch pozostałych badaniach, oceniających skuteczność *L. rhamnosus GG* łącznie u 301 dzieci, uzyskano sprzeczne wyniki. W badaniu z udziałem 81 dzieci w wieku 1-36 mż. Szajewska i wsp. (53) wykazali znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki szpitalnej po podawaniu *L. rhamnosus GG* w dawce  $6 \times 10^9$  CFU 2 razy dziennie w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 6,7% i 33,3%); różnica była większa w odniesieniu do ryzyka zapalenia żołądka i jelit o etiologii rotawirusowej (odpowiednio 2,2% i 16,7%). Metaanaliza wykazała, że na 7 leczonych dzieci u jednego nie wystąpi rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit. Natomiast Mastretta i wsp. (54) nie obserwowali skuteczności *L. rhamnosus GG* (dawka  $10^{10}$  CFU/24 h) w zapobieganiu biegunce rotawirusowej u 220 dzieci w wieku 1-18 mż. w porównaniu z grupą kontrolną (wartości ryzyka odpowiednio 25% i 30%).

W najnowszym badaniu przeprowadzonym z udziałem 742 hospitalizowanych dzieci stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zakażeń układu pokarmowego i górnych dróg oddechowych w grupie stosującej *L. rhamnosus GG* (55).

Sprzeczne wyniki badań powodują, że w obecnym stanie wiedzy brak jest podstaw, aby rutynowo zalecać stosowanie probiotyków w zapobieganiu biegunce szpitalnej (5).

## ZAPOBIEGANIE BIEGUNCE POZASZPITALNEJ

Wyniki kilku badań z randomizacją wskazują na dość umiarkowaną skuteczność probiotyków (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, *B. lactis BB-12*) w zapobieganiu

biegunce u dzieci przebywających w dużych skupiskach, np. w żłobkach (35, 56, 57), przy czym była ona większa u niemowląt i dzieci niedożywionych (58).

W wieloosrodkowym badaniu kontrolowanym z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 201 niemowląt w wieku od 4 do 10 mż., podawanie przez 12 tygodni *B. lactis* lub *L. reuteri* zmniejszało ryzyko wystąpienia biegunki oraz skracало czas jej trwania w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym większą skuteczność wykazywał *L. reuteri* (59). Autorzy badania nie obserwowali wpływu suplementacji na zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji dróg oddechowych.

## ERADYKACJA ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI* (*H. PYLORI*)

W badaniach *in vitro* oraz w badaniach na myszach określone szczepy *Lactobacillus spp.* hamowały wzrost *H. pylori* i zmniejszały aktywność ureazy, powodując niekorzystną dla tego patogenu zmianę pH z kwasowego na zasadowe (6, 15). Wyniki niektórych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów sugerują korzystne działanie wybranych szczepów probiotycznych, m.in. *Lactobacillus johnsoni LA1*, *L. acidophilus CRL639*, *L. casei*. Szczególnie podawanie *L. johnsoni LA1* zmniejszało gęstość *H. pylori* w trzonie i dnie żołądka oraz stan zapalny (15). Wyniki badań dotyczących skuteczności probiotyków u dorosłych nie są jednak zgodne, ponadto na kilkanaście przeprowadzonych badań jedynie mały odsetek stanowi badania kontrolowane z randomizacją i podwójnie ślełą próbą.

Częściej natomiast obserwowano, że stosowanie probiotyków u dorosłych z zakażeniem *H. pylori* zmniejsza nasilenie działań niepożądanych wywołanych przez trójlekowy schemat leczenia eradykacyjnego (60). Korzystne działanie w tym zakresie wywierają szczepy *L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*, *L. acidophilus/B. lactis* (36). W badaniu kontrolowanym z randomizacją, przeprowadzonym z podwójnie ślełą próbą, Armuzzi i wsp. (60) wykazali, że podawanie *L. rhamnosus GG* w dawce  $6 \times 10^9$  CFU/24h w trakcie leczenia i przez tydzień po jego zakończeniu znamienne zmniejszało występowanie biegunki, nudności i zaburzeń smaku, wywołanych przez trójlekowy schemat eradykacji (rabeprazol + klarytromycyna + tynidazol).

W jedynym, jak dotychczas, badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym z udziałem dzieci (n=86) wykazano, że podawanie *L. casei DN-114 001* w dawce  $10^{10}$  CFU/24 h podczas leczenia schematem trójlekowym (omeprazol + amoksylicyna + klarytromycyna) oraz przez tydzień po jego zakończeniu zwiększało skuteczność leczenia eradykacyjnego, lecz w odróżnieniu od wyników badań u dorosłych – nie wpływało na częstość występowania działań niepożądanych (61). Wyniki te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

## MARTWICZE ZAPALENIE JELIT (NEC)

Martwicze zapalenie jelit występuje u 6-8% noworodków przedwcześnie urodzonych i charakteryzuje się dużą śmiertelnością, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków z bardzo małą masą urodzeniową (<1500 g), u których odsetek zgonów wynosi około 20-30% (44, 62). Jego etiologia jest złożona i nie do końca poznana. Poza niedojrzałością związaną z małą i bardzo małą urodzeniową masą ciała, niedotlenieniem płodu, częstą antybiotykoterapią, za jeden z czynników ryzyka uważa się nieprawidłowo przebiegającą kolonizację jelita. U noworodków przedwcześnie urodzonych o mc. <1500 g, inaczej niż u noworodków urodzonych o czasie, zawartość *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* w kale jest w pierwszym miesiącu życia bardzo mała (<5%), co ułatwia kolonizację patogenami. Wystąpienie NEC u noworodków przedwcześnie urodzonych poprzedzają zmiany jakościowe i ilościowe mikroflory jelitowej, w której zaczynają dominować pałeczki *Enterobacteriaceae* (44).

Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że stosowanie niektórych probiotyków zmniejsza ryzyko wystąpienia NEC u noworodków przedwcześnie urodzonych. Probiotyki zapobiegają nadmiernemu rozrostowi mikroflory patogennej (m.in. *Enterobacteriaceae* i koagulazo-ujemnych gronkowców), powodują uszczelnienie bariery jelitowej oraz modyfikują swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. Pomimo tego, że w żadnym z badań nie obserwowano działań niepożądanych, zaleca się daleko idącą ostrożność w odniesieniu do stosowania probiotyków u noworodków, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych.

W dwóch prospektywnych badaniach z randomizacją przeprowadzonych u noworodków przedwcześnie urodzonych o mc. <1500 g (n=367 oraz n=434) metodą podwójnie ślepej próby z placebo, wykazano że podawanie z mlekiem matki szczepów *L.acidophilus* i *B.infantis* znamienne zmniejsza odsetek zgonów i występowanie ciężkiej postaci NEC w porównaniu z grupą kontrolną (62, 63). Podobne wyniki uzyskał Hoyos (64), podając noworodkom przedwcześnie urodzonym te same szczepy probiotyczne, oraz Bin-Nun i wsp. (65) w randomizowanym badaniu z udziałem 145 noworodków o mc. <1500g otrzymujących mieszaninę 3 probiotyków: *B. infantis*, *S. thermophilus* i *B. bifidus*, a także inni autorzy, których badania uwzględniono w opisanej poniżej metaanalizie (67). Nie wykazano natomiast wpływu suplementacji *L. rhamnosus GG* na odsetek zgonów, częstość występowania NEC oraz zakażeń układu moczowego i posocznicy w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo, w którym wzięło udział 585 noworodków przedwcześnie urodzonych o mc. <1500 g (66).

Metaanaliza 9 badań z randomizacją (67) z udziałem 1425 noworodków (Hbd <37 tyg. i (lub) mc. <2500 g) wykazała znamienne zmniejszenie występowania NEC

(co najmniej II stopnia) i śmiertelności, bez znaczącego wpływu probiotyków na występowanie posocznicy. Nie odnotowano żadnego przypadku układowych lub ciężkich działań niepożądanych, które mogłyby być związane ze stosowaniem probiotyków. Autorzy metaanalizy sugerują przydatność wprowadzenia suplementacji probiotykami u niemowląt o urodzeniowej masie ciała >1000 g, jednak inni badacze (5) zalecają dużą ostrożność ze względu na niejednorodność analizowanych badań, dotyczącą różnych szczepów, dawek oraz punktów końcowych badań.

## ALERGIA

Ze względu na działanie immunomodulujące oraz wpływ na barierę jelitową istnieją przesłanki pozwalające przypuszczać, że probiotyki mogą być skuteczne w alergii pokarmowej, manifestującej się często u dzieci atopowym zapaleniem skóry (AZS) (68). W porównawczych badaniach wykazano, że w mikroflorze jelitowej dzieci nieobciążonych alergią znacznie częściej i w większych ilościach występują bakterie z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, podczas gdy u dzieci z alergią zdecydowanie przeważają *Clostridium spp.*, pałeczki jelitowe i gronkowce (5, 22).

W dostępnym piśmiennictwie zamieszczono wiele opisów badań, dotyczących stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS u dzieci. Niektóre prace przeglądowe podkreślają większą skuteczność probiotyków w profilaktyce AZS (zwłaszcza *L. rhamnosus GG*), zwracając jednak także uwagę na zmniejszenie nasilenia objawów choroby obserwowane w wielu badaniach, w których nie było ono statystycznie znamienne w porównaniu z placebo (69). Wykonana przez Lee i wsp. (26) metaanaliza 21 badań z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z placebo, z udziałem 1898 dzieci w wieku od 1. dnia życia do 13 lat, wykazała większą skuteczność probiotyków w profilaktyce AZS, niż w leczeniu. Jej autorom zarzucono jednak błędy merytoryczne (70). Poniżej omówiono kilka badań, będących przedmiotem powyższej analizy.

Isolauri i wsp. (71) podawali 27 niemowlętom z AZS przez 4 tygodnie *L. rhamnosus GG* lub *B. lactis Bb12*, obserwując po 2 miesiącach znamienne zmniejszenie nasilenia objawów choroby w obu grupach w porównaniu z placebo, jednak po 6 miesiącach różnic nie stwierdzono.

W niektórych badaniach wykazano korzystne działanie *L. rhamnosus GG* u niemowląt w leczeniu alergii na mleko krowie (68) lub w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia AZS u dzieci po podawaniu tego probiotyku przed porodem i w okresie karmienia piersią matkom z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do atopii (72), a także kontynuując suplementację po urodzeniu u noworodków przez okres 6-12 miesięcy (73-75). Ryzyko wystąpienia AZS w ciągu pierwszych 2 lat życia uległo



znamiennemu zmniejszeniu u dzieci, których matki otrzymywały probiotyk w porównaniu do dzieci matek z grupy kontrolnej, i po 2 latach wynosiło odpowiednio 15% i 47% ( $p=0,0098$ ) (72) oraz 23% i 46% ( $p=0,008$ ) (74), jednak w nowszych badaniach (73, 75) nie stwierdzono znamiennych różnic w porównaniu z placebo, odnotowano jednak tendencję do zmniejszenia częstości występowania IgE-zależnych chorób atopowych w pierwszych 2 latach życia dziecka.

Pięcioletnia obserwacja dzieci matek obciążonych wywiadem atopowym ( $n=1223$ ), stosujących w ostatnim miesiącu ciąży mieszaną szczepów probiotycznych *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* i *Propionibacterium spp.* (podawaną także wraz z prebiotykiem niemowlętom przez 6 miesięcy po urodzeniu), nie wykazała różnic statystycznych w częstości występowania alergicznych chorób IgE-zależnych, tj. AZS, kataru alergicznego lub astmy w grupie badanej i kontrolnej, z wyjątkiem dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie (76). Wyniki badania z randomizacją przeprowadzonego z udziałem 230 niemowląt otrzymujących przez 4 tygodnie *L. rhamnosus GG* także nie wykazały statystycznie znamiennych różnic między badanymi grupami, jednak u niemowląt z atopią zależną od IgE odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów AZS (77).

Interesujące wyniki otrzymano w badaniu z randomizacją (28) przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo, w którym 446 kobietom w ciąży z dodatnim wywiadem w kierunku atopii podawano *L. rhamnosus HN001* lub *B. animalis subsp. lactis HN019* od 35 tygodnia ciąży oraz przez 6 miesięcy od porodu, jeśli karmiły piersią. Te same probiotyki podawano dzieciom od urodzenia do ukończenia 2 lat. U niemowląt w grupie otrzymującej *L. rhamnosus GG* odnotowano znamiennie mniejszy (o około 50%) odsetek przypadków AZS w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast nie obserwowano różnic w grupie stosującej *B. animalis subsp. lactis*. Wyniki badania świadczą o skuteczności stosowania u dzieci w zapobieganiu AZS połączonej suplementacji prenatalnej i postnatalnej probiotykiem, zawierającym szczep *L. rhamnosus HN001*.

Boyle i wsp. (70), autorzy najnowszej analizy dotyczącej stosowania probiotyków w leczeniu AZS (ci sami, którzy zakwestionowali prawidłowość metaanalizy przeprowadzonej przez Lee i wsp.) (26) dokonali przeglądu 12 badań z randomizacją (w tym co najmniej 10 z zastosowaniem ślepej próby) przeprowadzonych w latach 1997-2007 z udziałem 781 dzieci w wieku od 1. mies. ż. do 13 lat (większość poniżej 18 mż. z alergią na mleko krowie), nie stwierdzając statystycznie znamiennych różnic między grupami badanymi a placebo, aczkolwiek w niektórych z nich – posługując się skalą SCORAD – obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

Pomimo zachęcających wyników niektórych badań brak jest, jak dotąd, uzasadnienia dla stosowania probiotyków zarówno u kobiet w ciąży, jak i dzieci w celu zapobiegania alergii (1, 2, 5, 27, 78).

## CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO I CROHNA

W pilotażowym badaniu z udziałem kilkorga dzieci (79) uzyskano zachęcające wyniki. Nie potwierdziły się one jednak w dwóch badaniach z randomizacją przeprowadzonych łącznie u 140 dzieci metodą podwójnie ślepej próby z placebo (80, 81). W badaniach tych nie wykazano, aby *L. rhamnosus GG* w dawce  $10^{10}$  CFU 2 x dziennie, w skojarzeniu z dotychczas stosowanymi lekami, opóźnił nawrót choroby w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badań u dorosłych także nie są zadowalające.

## ZAPOBIEGANIE PRÓCHNICY ZĘBÓW

W badaniach pilotażowych z udziałem około 600 dzieci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia próchnicy lub istniejącą próchnicą stwierdzono korzystny wpływ długotrwałej suplementacji *L. rhamnosus GG*, zwłaszcza u dzieci w wieku 3-4 lata, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań (82).

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PROBIOTYKÓW

Stosowanie probiotyków u dzieci jest uważane za bezpieczne. Najnowszy przegląd badań klinicznych z randomizacją (43), przeprowadzony w 2010 r. z udziałem ponad 8000 pacjentów, głównie niemowląt i dzieci z ostrą biegunką infekcyjną, potwierdził bezpieczeństwo stosowania probiotyków, a szczepy *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacterium spp.* są uważane za niepatogenne i pozbawione wirulencji (6). Dane epidemiologiczne wskazują na znikome ryzyko zdrowotne (20), tym bardziej że istnieje długoletnia tradycja spożywania produktów fermentowanych. Ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi u dorosłych wynosi od 0,05% do 0,4% (7) i dotyczy praktycznie jedynie pacjentów ze zmniejszoną odpornością lub z cewnikami zakładanymi do dużych żył (2, 5, 6).

Opisano występowanie posocznicy i zapalenia wsierdza po stosowaniu suplementacji *Lactobacillus spp.* u dorosłych pacjentów ze zmniejszoną odpornością lub przewlekłe chorych z ryzykiem translokacji bakterii z przewodu pokarmowego do krwi (47, 83). Znane są także doniesienia o przypadkach fungemii wywołanej przez *S. boulardii* (84). Dotyczą one dorosłych pacjentów w bardzo ciężkim stanie, z założonym cewnikiem centralnym, leczonych antybiotykami aktywnymi wobec bakterii beztlenowych oraz otrzymujących duże dawki *S. boulardii*. Wydaje się, że szczególne ryzyko występuje u krytycznie chorych z zapaleniem trzustki, u których stosowanie probiotyków prowadziło do niedokrwienia i zapalenia jelita grubego (70).

Zakażenia inwazyjne w następstwie stosowania szczepów probiotycznych u zdrowych niemowląt i dzieci występują niezwykle rzadko. Odnotowano dwa przy-



padki bakteriemii u dzieci z prawidłową czynnością układu immunologicznego po podaniu *Lactobacillus spp.*, przy czym w obu z nich występowały podobne czynniki ryzyka, m.in. długotrwała hospitalizacja, stosowanie wielu antybiotyków podawanych przez wkłucie centralne (7, 83). Podkreśla się konieczność bardzo ostrożnego stosowania probiotyków u dzieci z cewnikami wprowadzanymi do dużych żył, w ciężkim stanie klinicznym, długoterwale hospitalizowanych, odżywianych pozajelitowo (5, 14). Informowano o przypadkach posocznicy i zapalenia opon mózgowych u noworodków z grup ryzyka (5).

Stosowanie probiotyków niesie ze sobą potencjalne, teoretyczne ryzyko działań niepożądanych związanych z ich wpływem na układ immunologiczny, ale do chwili obecnej brak jest dowodów potwierdzających tę tezę. Niemniej jednak, zgodnie z zaleceniami ESPGHAN, noworodki (zwłaszcza przedwcześnie urodzone) oraz niemowlęta z niedojrzałym układem immunologicznym, zaburzeniami odporności lub wrodzoną wadą serca stanowią grupę ryzyka, gdyż w ocenie ESPGHAN dotychczasowe dane z badań klinicznych są niewystarczające dla potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania probiotyków w tych grupach, zwłaszcza bezpieczeństwa długoterminowego (2, 5, 14). Stanowiska tego nie zmienia opublikowanie w 2011 r. wyników trwającego 6 lat dużego badania kohortowego (85), w którym wykazano bezpieczeństwo rutynowego stosowania *L. rhamnosus* GG (3x10<sup>9</sup> CFU/24 h) przez 4-6 tygodni u noworodków przedwcześnie urodzonych z bardzo małą masą ciała (śr. mc. 1056 g; śr. hbd 29,5 tyg.).

## PODSUMOWANIE

1. Stosując probiotyki należy pamiętać, że szeroko rozpowszechnione reklamy i artykuły nie zawsze opierają się na rzetelnie przeprowadzonych badaniach klinicznych, odzwierciedlających aktualny stan wiedzy na temat probiotyków i ich właściwości.
2. Działanie probiotyku jest zależne od szczepu oraz dawki i nie należy go ekstrapolować na inne, nawet blisko spokrewnione szczepy.
3. Najlepiej udokumentowano skuteczność probiotyków w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej o etiologii rotawirusowej. Wykazano, że niektóre szczepy probiotyczne skracają czas utrzymywania się biegunki o ok. 1 dobę, przy czym największą skuteczność ma *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) i *Saccharomyces boulardii*, pod warunkiem, że ich podawanie rozpoczęto w początkowym okresie biegunki oraz w odpowiednio dużych dawkach (>1010 CFU/24 h).
4. Stosowanie *Saccharomyces boulardii* lub niektórych bakterii z rodzaju *Lactobacillus* zmniejsza o około 60% ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej o etiologii niezwiązanej z *Clostridium difficile*.

5. Nie została, jak dotąd, wystarczająco udokumentowana skuteczność kliniczna probiotyków u dzieci w innych wskazaniach.
6. Probiotyki charakteryzują się dużym bezpieczeństwem stosowania, a ryzyko zakażeń, nawet u pacjentów ze zmniejszoną opornością, jest niewielkie. Niemniej jednak wskazana jest ostrożność u noworodków (zwłaszcza wcześniaków) i niemowląt z grup ryzyka.
7. Konieczne jest dalsze prowadzenie badań kontrolowanych z randomizacją, dotyczących skuteczności klinicznej probiotyków u dzieci.

## PIŚMIENNICTWO

1. Vandeplass Y., Veeremen-Wauters G., De Greef E. i wsp.: Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. J. Pediatr. (Rio J) 2011, 87(4), 292-300.
2. NASPGHAN Nutrition Report Committee: Clinical Practice Guideline. Clinical efficacy of probiotics: Review of the evidence with focus on children. J. Pediatr. Gastroenterol. 2006, 43(4), 550-557.
3. Heczko P.B., Strus M., Kochan P.: Projektowanie probiotyków do zastosowań medycznych. Post. Mikrobiol. 2008, 47(3), 431-434.
4. Ibnou-Zekri N., Blum S., Schiffrin E.J. i wsp.: Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties in vitro. Infect. Immun. 2003, 71, 428-436.
5. Thomas D.W., Greer E.: American Academy of Pediatrics: Clinical report: Probiotics and prebiotics in pediatrics. Pediatrics 2010, 126(6), 1217-1231.
6. FAO/WHO Report (2001). Health and Nutritional Properties Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001.
7. Cabana M.D., Shane A.L., Chao C., Oliva-Hemker M.: Probiotics in primary care pediatrics. Clin. Pediatr. (Phila) 2006, 45, 405-410.
8. 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.), 365-373.
9. Stolarczyk A., Socha P., Socha R.: Probiotyki i prebiotyki w zapobieganiu i leczeniu chorób u dzieci. Terapia 2002, 116, 39-42.
10. Heczko P.B., Strus M., Kochan P.: Critical evaluation of probiotic activity of lactic acid bacteria and their effects. J. Physiol. Pharmacol. 2006, 57, 5-12.
11. Klaenhammer T.R.: Probiotic bacteria: today and tomorrow. J. Nutr. 2000, 130, 415S-416S.
12. Gibson G.R., Roberfroid M.B.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics. J. Nutr. 1995, 125(6), 1401-1412.
13. Krawczyński M.: Probiotyki, prebiotyki i żywność funkcjonalna. Przew. Lek. 2003, 6(2), 110-115.
14. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostoni C., Axelsson I., Braegger C. i wsp.: Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004, 8, 365-374.

15. Heczko P., Strus M., Jawień M., Szymański H.: Medyczne zastosowanie probiotyków. *Wiad. Lek.* 2005, 58(11-12), 640-646.
16. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 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.
17. Duggan C., Gannon J., Waker W.A.: Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 75, 789-808.
18. Fedorak R.N., Madsen K.L.: Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004, 20, 146-155.
19. Jack R.W., Tagg J.R., Ray B.: Bacteriocins of Gram-positive bacteria. *Microbiol. Rev.* 1996, 59, 171-200.
20. Kirjavainen P.V., Apostolou E., Salminen S.J., Isolauri E.: Nowe aspekty stosowania probiotyków w leczeniu alergii pokarmowej. New aspects of probiotics – a novel approach in the management of food allergy. *Alergia Astma Immunol* 2001, 6(1), 1-6.
21. Kopp-Hoolihan L.: Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J. Am. Diet. Assoc.* 2001, 101, 229-238.
22. Socha J., Madaliński K., Stolarczyk A.: Probiotyki w chorobach przewodu pokarmowego i ich działanie immunomodulujące. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2000, 3(1), 137-140.
23. De Ross N.M., Katan M.B.: Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 405-411.
24. 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.
25. Szajewska H., Skórka A., Dyląg M.: Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 25, 257-264.
26. Lee J., Seto D., Bielory L.: Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 121(1), 116-121.e11.
27. Boyle R.J., Bath-Hextall F.J., Leonardi-Bee J. i wsp.: Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 (4): CD006135.
28. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. i wsp.: A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 122(4), 788-794.
29. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. i wsp.: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society of Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Enteritis in Children in Europe: Executive summary. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008, 46, 619-621.
30. Allen C.J., Okoko B., Martinez E. i wsp.: Probiotics for treating infectious diarrhoea in children: a meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003 (4).
31. 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(11), 2625-2634.
32. 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, S17-S25.
33. Van Niel C., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A.: Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002, 109, 678-684.
34. Szajewska H.: Probiotyki w chorobach infekcyjnych przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2009, 6, 915-921.
35. Pedone C.A., Bernabeu A.O., Postaire E.R. i wsp.: The effect of supplementation with milk fermented by Lactobacillus casei (strain DN-114 001) on acute diarrhea in children attending day care centers. *Int. J. Clin. Pract.* 1999, 53(3), 179-184.
36. Szajewska H.: Rola probiotyków w zapobieganiu i leczeniu chorób przewodu pokarmowego. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2005, 7, 53-60.
37. Szajewska H.: Gastroenterologia – cz. II – postępy w pediatrii w roku 2002. *Med. Prakt.* 2003/2. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=14859>.
38. Guandalini S., Pensabene M., Abu Zikri M. i wsp.: Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000, 30, 54-60.
39. Szymański H., Pejcz J., Jawień M. i wsp.: Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006, 23, 247-253.
40. Chmielewska A., Ruszczyński M., Szajewska H.: Lactobacillus reuterii strain ATCC 55730 for the treatment of acute infections diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2008, 10(1), 32-36.
41. Costa-Ribeiro H., Ribeiro T.C., Mattos A.P. i wsp.: Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003, 36(1), 112-115.
42. Chien-Chang C., Man-Shan K., Ming-Wei L. i wsp.: Probiotics have clinical, microbiologic and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010, 29(2), 135-138.
43. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F.: Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (11): CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048. Pub. 3. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1-125.
44. Kullen M.J., Bettler J.: The delivery of probiotics and prebiotics to infants. *Curr. Pharmac. Design* 2005, 11(1), 55-74.
45. 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.

46. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J.: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *Br. Med. J.* 2002, 324, 1361-1366.
47. 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.
48. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A.: Probiotics in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J. Pediatr.* 2006, 149, 367-372.
49. 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(7), 377-383.
50. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X. i wsp.: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, 11, CD004827.
51. 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.
52. Saavedra J., Bauman N.A., Oung I. i wsp.: Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994, 344, 1046-1049.
53. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J. i wsp.: Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J. Pediatr.* 2001, 138(3), 361-365.
54. Mastretta F., Longo P., Laccisaglia A. i wsp.: *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *Gastr. Nutr.* 2002, 35, 527-531.
55. Hojsak I., Abdovic C., Szajewska H., Kolacek S.: *Lactobacillus GG* In the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: E85.
56. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C.: Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2004, 38(3), 288-292.
57. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. i wsp.: Effect of long-term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care center: double-blind, randomized trial. *Br. Med. J.* 2001, 322, 1-5.
58. Oberhelman R.A., Gilman R., Sheen P. i wsp.: A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* 1999, 134, 15-20.
59. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A.: Effect of probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005, 115(1), 5-9.
60. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. i wsp.: The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2001, 15(2), 163-169.
61. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. i wsp.: Effects of 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.
62. Lin H.C., Su B.H., Chen A.Ch. i wsp.: Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005, 115, 1-4.
63. Lin H.C., Hsu C.H., Chen H.L. i wsp.: Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008, 122(4), 693-700.
64. Hoyos A.B.: Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
65. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. i wsp.: Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J. Pediatr.* 2005, 147(2), 192-196.
66. Dani C., Biadaioli R., Bertini G. i wsp.: Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol. Neonate.* 2002, 82, 103-108.
67. Alfaleh K., Bassler D.: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, (1), CD005496.
68. Majamaa H., Isolauri E.: A novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy* 1997, 99(2), 179-185.
69. Betsi G.I., Papadavi E., Falagas M.E.: Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008, 9(2), 93-103.
70. Boyle R.J., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.J., Tang M.L.K.: Probiotics for the treatment or prevention of eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123(1), 266-267.
71. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. i wsp.: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* 2000, 30(11), 1604-1610.
72. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E.: Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J. Allergy Immunol.* 2002, 109(1), 119-121.
73. Abrahamsson T.R., Jakobsson T., Bottcher M.F. i wsp.: Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119(5), 1174-1180.
74. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. i wsp.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 357, 1076-1079.
75. Kukkonen K., Savilahti E., Haahntela T., Juntunen-Backman K. i wsp.: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119(1), 192-198.
76. Kuitunen M., Kukkonen K., Juntunen-Backman K. i wsp.: Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years

- in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123(2), 335-341.
77. *Viljanen M., Savilahti E., Hahtela T.* i wsp.: Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005, 60, 494-500.
78. *Prescott S.L., Björkstén B.*: Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120(2), 255-262.
79. *Gupta P., Andrew H., Kirschner B.S., Guandalini S.*: Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn`s disease? Re: preliminary, open-label study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000, 31, 453-457.
80. *Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N.* i wsp.: A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005, 11(9), 833-839.
81. LGG Multicenter Study Group: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study of Lactobacillus GG in addition to maintenance therapy in children with Crohn`s disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002, 35, 406 (abstract).
82. *Nase L., Hatakka K., Savilahti E.*: Effect of long-term consumption of Lactobacillus GG in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001, 35, 412-420.
83. *Land M.H., Rouster-Steven K., Woods D.R.*: Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005, 115, 178-181.
84. *Lherm T., Monet C., Nougier B.* i wsp.: Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002, 28, 797-801.
85. *Manzoni P., Lista G., Gallo E.* i wsp.: Routine Lactobacillus rhamnosus GG administration in VLBW infants: a retrospective, 6-year cohort study. *Early Hum. Dev.* 2011, suppl. 1, S35-S38.

---

**Wkład Autorów/Authors' contributions**

Według kolejności

**Konflikt interesu/Conflicts of interest**

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare that there is no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 17.03.2012 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 21.05.2012 r.

**Published on line/Dostępne on line**

---

Adres do korespondencji:

*Ewa Kamińska*

Zakład Farmakologii

Instytut Matki i Dziecka

ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa

[ewa.kaminska@imid.med.pl](mailto:ewa.kaminska@imid.med.pl)