



Роль пробіотиків у лікуванні шлунково-кишкових захворювань: клінічні рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації



Організм людини споконвіку перебуває в тісному симбіозі з кишковою мікрофлорою. Мікробіом людського кишечника являє собою унікальне поєднання мікроорганізмів, невидима присутність яких опосередковує низку важливих функцій; відхилення в його складі підвищує ризик виникнення різноманітних патологічних станів: алергічних й аутоімунних захворювань, цукрового діабету, ожиріння тощо. Проте насамперед порушення мікробіому впливають на стан і здоров'я самого кишечника.

Протягом останніх 20 років інтерес до ролі мікробіому кишечника як важливого фактора у формуванні здоров'я шлунково-кишкового тракту невинно зростає. Впливати на склад мікробіому дають змогу пробіотики – живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатній кількості приносять користь для здоров'я господаря. Популяризація пробіотиків зумовила створення багатомільярдної світової індустрії.

Оскільки в США та країнах Європи пробіотики не вважаються лікарськими препаратами, до виробників не ставлять вимог щодо обов'язкового дослідження їх клінічної ефективності. Маркетинг пробіотиків орієнтований переважно безпосередньо на споживача, тому часто не надає інформації про їх доказову базу. Це спричинило широке застосування пробіотиків за відсутності відповідних доказів клінічної ефективності. З огляду на поширення упереджених джерел інформації важливо, щоби клініцисти мали об'єктивні дані щодо ефективності пробіотиків у разі тих чи інших захворювань.

Наразі проведено чимало досліджень із вивчення пробіотиків при різних шлунково-кишкових захворюваннях, але вони значно відрізняються між собою, включаючи відмінності в штамів пробіотичних мікроорганізмів, дозі та способі введення, дизайні дослідження, кінцевих точках тощо. Саме тому отримані результати мали досить значні розбіжності.

Щоби дати об'єктивну оцінку ефективності такої терапії, фахівці Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) ретельно проаналізували дані цих досліджень, представлені в супровідному технічному огляді. Пріоритет віддавали захворюванням, при яких зазвичай розглядається доцільність застосування пробіотиків: *Clostridioides difficile*-асоційовані захворювання, запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, інфекційний гастроентерит, некротичний ентероколіт.

Розгляньмо докладніше, за яких захворювань AGA рекомендує лікування пробіотиками та коли вважає їх призначення необов'язковим.

У хворих на інфекцію *Clostridioides difficile* рекомендується використання пробіотиків лише в контексті клінічного випробування.

AGA не надає рекомендацій щодо використання пробіотиків при лікуванні інфекції *Clostridioides difficile*. Високо-ефективною методикою лікування рецидивів клострідіальної інфекції є трансплантація мікробіоти калу. Дані стосовно ефективності пробіотиків як стартової терапії інфекції *Clostridioides difficile* чи лікування її рецидивів наразі є менш переконливими.

Для визначення ефективності пробіотиків у лікуванні дебюту *Clostridioides difficile* (асоційованої інфекції або її рецидиву) був проведений аналіз 5 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (РКД). Оцінювали 4 комбінації пробіотичних мікроорганізмів як додаткове лікування до антибіотиків. Пробиотики в різних дозуваннях або плацебо призначали разом із метронідазолом або ванкоміцином. Отримані дані виявилися занадто неоднорідними, щоб їх можна було об'єднати в аналіз і зробити однозначні висновки.

Водночас найбільше дослідження, в якому пацієнти додатково приймали пробіотик *S. boulardii*, загалом продемонструвало сприятливий вплив на припинення діареї (відношення шансів (ВШ) 1,33; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-1,74) та її рецидивів (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,35-0,98) порівняно з плацебо.

При лікуванні антибіотиками в дорослих і дітей із метою профілактики інфекції *Clostridioides difficile* доцільно використовувати такі пробіотики в моно-чи комбінованій терапії:

- *S. boulardii*;
- двоштамова комбінація *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* LBC80R;
- триштамова комбінація *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. bifidum*;
- чотириштамова комбінація *L. acidophilus* + *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* + *B. bifidum* + *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.

Дані Кокранівського огляду свідчать, що пробіотики знижують достовірність розвитку інфекції *Clostridioides difficile*. Так, у групі пацієнтів, які отримували *S. boulardii*, ризик розвитку цього захворювання був нижчим порівняно з плацебо (ВР 0,40; 95% ДІ 0,30-0,52). При цьому найвищу ефективність *S. boulardii* демонстрував у осіб із високим вихідним ризиком розвитку інфекції *Clostridioides difficile*.

У дорослих і дітей із хворобою Крона рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Зміни мікробіому кишечника, що спостерігаються в пацієнтів із хворобою Крона, становлять підвищений інтерес щодо можливого лікування цієї патології пробіотиками. Лише одне дослідження з вивчення впливу пробіотика *L. rhamnosus* ATCC53103 на індукцію ремісії як у дорослих, так і в дітей із хворобою Крона було визнано придатним для аналізу, проте воно не виявило достовірної користі стосовно індукції ремісії порівняно з плацебо (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,04-17,20). Настільки широкий ДІ не усуває можливості як вигоди, так і шкоди від застосування пробіотика.

У дорослих і дітей із виразковим колітом рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Як і при хворобі Крона, інтерес до методів лікування виразкового коліту за допомогою пробіотиків зростає. Проте результати наявних досліджень наразі не дають чіткої відповіді стосовно їх ефективності при цій патології.

Чотири дослідження, в яких порівнювали 8-штамову пробіотичну комбінацію з месаламіном або бальсалазидом для індукції ремісії виразкового коліту, продемонстрували певний потенціал вигоди, проте достовірність доказів була досить низькою (ВШ 1,72; 95% ДІ 0,78-3,32).

Дослідження з ректальним введенням *L. reuteri* ATCC55730 у дітей продемонструвало вищий рівень клінічної відповіді порівняно з плацебо (ВШ 1,83; 95% ДІ 1,14-2,92).

Наявні докази обмежені невеликими обсягами вибірки, відмінностями в популяціях пацієнтів, розбіжностями в дизайні досліджень і неоднорідністю пробіотичних рецептур.

У дорослих і дітей із резервуарним ілеїтом рекомендується використовувати 8-компонентну комбінацію: *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum* subsp. *longum*, *B. breve*, *B. longum* subsp. *infantis* і *S. salivarius* subsp. *thermophilus*.

Резервуарний ілеїт є частим післяопераційним ускладненням після тотальної проктоколектомії й анального анастомозу клубової кишки при виразковому коліті. Припускають, що мікробіота кишечника бере участь у розвитку резервуарного ілеїту, тому в його лікуванні було запропоновано використовувати пробіотики.

До аналізу включили 7 досліджень із використанням пробіотиків для лікування чи профілактики резервуарного ілеїту в дорослих пацієнтів з ілеоанальним анастомозом. У двох дослідженнях за участю 76 пацієнтів, які вивчали 8-штамовий пробіотик, була продемонстрована значно вища достовірність підтримки 12-місячної ремісії порівняно з плацебо (ВШ 20,24;

95% ДІ 4,28-95,81). Інші дослідження показали незначну перевагу тієї самої 8-штамової комбінації для профілактики початкового епізоду гострого резервуарного ілеїту (ВШ відсутності епізоду резервуарного ілеїту 1,29; 95% ДІ 1,03-1,61).

У дітей і дорослих із синдромом подразненого кишечника рекомендується використовувати пробіотики лише в контексті клінічного випробування.

Проведено досить багато досліджень, у яких вивчали використання пробіотиків у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

До огляду було включено загалом 76 РКД, в яких використовували 44 різні пробіотичні штами чи їх комбінації. Для більшості робіт, які повідомляли про користь застосування тих чи інших пробіотиків, позитивні дані були отримані лише в поодиноких дослідженнях. Тільки 2 рецептури (*S. boulardii* та 8-штамова комбінація) продемонстрували схожі позитивні результати лікування більш ніж у двох РКД, що дало змогу включити їх до комбінованого аналізу.

У дітей із гострим інфекційним гастроентеритом рекомендується утриматися від використання пробіотиків.

З-поміж 89 включених до огляду досліджень у 58 повідомлялося про вплив різних штамів пробіотиків на тривалість діареї. Об'єднаний аналіз цих досліджень показав, що застосування пробіотиків супроводжується зменшенням тривалості діареї на 21,91 год (95% ДІ 16,17-27,64 год). Найчастіше досліджуваним пробіотиком був *S. boulardii*, котрий застосовували у 21 РКД. У 9 дослідженнях повідомляли про зменшення середньої тривалості діареї на 28,9 год (95% ДІ 16,78-41,03 год).

Два великі дослідження за участю 943 і 827 дітей із 10 та 6 відділень невідкладної допомоги були проведені в США та Канаді відповідно. В американському дослідженні використовували *L. rhamnosus* ATCC53103, а в канадському – комбінацію *L. rhamnosus* R0011 і *Lactobacillus helveticus* R0052 протягом 5 днів. Жодне з досліджень не продемонструвало переваг у зменшенні частоти гастроентериту середньої тяжкості між групами плацебо та пробіотиків.

У недоношених дітей (гестаційний вік – <37 тиж), немовлят, народжених із низькою вагою рекомендується використовувати такі комбінації пробіотиків:

- *Lactobacillus* spp. + *Bifidobacterium* spp. (*L. rhamnosus* ATCC53103 і *B. longum* subsp. *infantis*);
- *L. casei* + *B. breve*;
- *L. rhamnosus* + *L. acidophilus* + *L. casei* + *B. longum* subsp. *infantis* + *B. bifidum* + *B. longum* subsp. *longum*;
- *L. acidophilus* + *B. longum* subsp. *infantis*;
- *L. acidophilus* + *B. bifidum*;
- *L. rhamnosus* ATCC53103 + *B. longum* Reuter ATCC BAA-999;
- *L. acidophilus* + *B. bifidum* + *B. animalis* subsp. *lactis* + *B. longum* subsp. *longum*.

Недоношені діти мають підвищений ризик розвитку багатьох захворювань, включаючи некротичний ентероколіт. Це досить тяжкий стан, який характеризується некрозом слизової оболонки кишечника, а також глибших його шарів. Некротичний ентероколіт часто зумовлює такі віддалені наслідки, як синдром короткої кишки та порушення неврологічного розвитку. Мікробіота в немовлят із некротичним ентероколітом відрізняється від мікробіоти здорових немовлят, що відкриває перспективи застосування пробіотиків.

У ході метааналізу 63 досліджень було показано, що застосування пробіотичних штамів та їх комбінацій у недоношених немовлят знижувало смертність від усіх причин порівняно з плацебо, а також ризик виникнення тяжкого некротичного ентероколіту.

Висновки

Інтерес до вивчення та клінічного застосування пробіотиків постійно зростає. Наразі найвивченішим пробіотиком є *S. boulardii*; саме з ним проведено найбільше РКД за участю найбільшої кількості пацієнтів. На сьогодні це єдиний моноштамний пробіотик із доведеною клінічною ефективністю. *S. boulardii* рекомендований дітям і дорослим, які отримують антибіотики; він здатен зменшувати тривалість діареї при гострому гастроентериті в дітей. Призначення *S. boulardii* за клінічними показаннями може суттєво посилити ефективність лікування пацієнтів із захворюваннями кишечника.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ЕНТЕРОЛ

Сахароміцети буларді **CNCM I-745**

ПРИ ДІАРЕЇ

ПРИЙМІТЬ ЕНТЕРОЛ!

ПРОФІЛАКТИКА

діареї мандрівника,
ААД та дисбіозу

ЛІКУВАННЯ

діареї

ВІДНОВЛЕННЯ

власної
мікрофлори



Ентерол 250 капсули Р.П. МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. Ентерол 250 порошок для орального застосування Р.П. МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. Діюча речовина: 1 капсула містить сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. Лікарська форма. Капсули/порошок для орального застосування. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ А07F А02. БІОКОДЕКС. Юридична адреса: 7 авеню Гальєні, 94250, Жантіллі - Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly - France. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. Показання для застосування: профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. Протипоказання: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. Спосіб застосування й дози. Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років - по 1-2 капсули/пакетика 1-2 рази на день. Гостра діарея: 3-5 дб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 дб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; закінчення застосування: у день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Мах термін застосування - 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: Київ, Україна, 04073,
Бізнес центр СП Хол, поверх 8, пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г).
Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX
переконалива та щира турбота про здоров'я