

УДК 616.348-008.1-085.246

**ПОШУК ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ПРОБІОТИКІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ****Ткачова О. В.¹, Белік Г. В.²***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*¹*Кафедра клінічної фармакології ІПКСФ*²*Кафедра фармакології та клінічної фармації**tkachevaov@gmail.com*

Анотація. У статті представлені результати аналізу доказової бази клінічної ефективності різних пробіотиків: *B. lactis*, *L. rhamnosus*, *S. boulardii*, *L. acidophilus* та *B. bifidum*, що застосовують для лікування гострої діареї у дітей та дорослих. Для проведення аналізу використовували бази даних доказової медицини: Cochrane Library та PubMed. Отримані результати 11 систематичних оглядів та метааналізів виявились неоднозначними. Більш ефективному скороченню тривалості гострої діареї у дітей та дорослих сприяло поєднане застосування декількох штамів пробіотиків, тобто синбіотиків. Застосування лише одного штаму пробіотика *Lactobacillus acidophilus* виявилось не ефективним при лікуванні гострої діареї.

Abstract. The article presents the results of the analysis of the evidence base of the clinical effectiveness of various probiotics: *B. lactis*, *L. rhamnosus*, *S. boulardii*, *L. acidophilus* and *B. bifidum*, used for the treatment of acute diarrhea in children and adults. Databases of evidence-based medicine: Cochrane Library and PubMed were used for the analysis. The results of 11 systematic reviews and meta-analyses were mixed. A more effective reduction in the duration of acute diarrhea in children and adults was facilitated by the combined use of several strains of probiotics, that is, synbiotics. The use of only one strain of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* was not effective in the treatment of acute diarrhea.

Вступ. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), основним критерієм діарейного синдрому є збільшення добової кількості калових мас до 200 г (поліфекалії) на тлі підвищення відсоткового вмісту води в екскрементах хворого до 85-95% (у нормі 60-75%) [1].

Дані статистичних досліджень ВООЗ свідчать про те, що діарея є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. У представників дорослого населення країн Європи та США зустрічається в середньому по одному епізоду гострої діареї на рік. У світі щорічно реєструються 1,5-1,7 млрд випадків діареї різної етіології. Ця патологія пов'язана з високими економічними витратами і посідає друге місце у світі серед причин швидкої смерті, яка настає протягом 2-3 днів від початку захворювання [2].

Діарею класифікують за тривалістю перебігу:

- гостра (тривалістю до 14 днів);
- хронічна (тривалістю понад 2-3 тижні).

Провідним етіологічним фактором гострої діареї є гострі кишкові інфекції. Хронічна діарея носить неінфекційний характер, яка найчастіше зумовлена функціональними розладами кишечника, а також хронічними захворюваннями тонкої кишки, підшлункової залози, ендокринопатіями, запальними захворюваннями товстої кишки [3].

У педіатричній практиці при гострій вірусній та бактеріальній діареї в комплексному лікуванні доведено ефективність пробіотичних та синбіотичних препаратів на основі *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus clausii*, *Bacillus lactis*, у дорослих – *Enterococcus faecium*, *Bacillus lactis*, а також *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*. Ефект пробіотиків пояснюється тим, що мікроорганізми, які входять до їх складу, заміщають функції власної нормальної кишкової мікрофлори [3, 4].

Відомо, що лікування антибіотиками порушує мікрофлору шлунково-кишкового тракту, що викликає низку клінічних симптомів, насамперед діарею. Це особливо важливо у дітей та дорослих, яким часто призначають антибіотики. Пробіотики широко використовуються в різних клінічних ситуаціях. В усьому світі пробіотики широко рекомендують для використання, зокрема після призначення антибіотиків [4].

Відомо, що фарм- і медпредставники, які просувають серед лікарів та фармацевтів лікарські засоби своєї фармацевтичної компанії, пропонують ознайомитися з інформацією про отримані результати клінічного дослідження та вважають її достовірною. Однак, в окремих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) та оригінальних наукових статтях часто не міститься доведеної вторинної інформації та відповідей на клінічне питання щодо ефективності певного лікарського засобу для лікування певного захворювання, яке заявляється медичними представниками.

Знайти авторитетну відповідь на подібне питання можна лише за даними систематичних оглядів та метааналізів, які містять результати РКД з якісною методологією з вивчення конкретного препарату для лікування конкретного захворювання [5]. Щоб лікар/фармацевт не шукав таку інформацію особисто, вона внесена до вітчизняних та міжнародних стандартів лікування (накази керівництва) певного захворювання, на основі яких розроблено уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги хворим.

В опублікованих доступних наукових вітчизняних дослідженнях дуже мало представлено інформації щодо доказової бази клінічної ефективності пробіотиків при лікуванні діареї [4, 6].

У міжнародних виданнях опубліковано чимало клінічних досліджень для оцінки здатності пробіотиків запобігати викликаній антибіотиками діареї в загальній популяції, однак, мало відомо про те, які штами та дози пробіотиків можуть принести найбільшу користь дітям та дорослим.

Мета дослідження. Зібрати, узагальнити та проаналізувати доказову базу клінічної ефективності різних штамів пробіотиків, в тому числі штаму *Lactobacillus acidophilus* при лікуванні та для профілактики гострої діареї у дітей та дорослих.

Матеріали та методи дослідження. Для пошуку доказової бази та аналізу клінічної ефективності пробіотиків при лікуванні гострої діареї застосовували відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library та PubMed, що містять систематизовану первинну та/або вторинну інформацію з певного клінічного питання.

Результати та їх обговорення. В проведеній роботі було проаналізовано 11 систематичних оглядів (СО) та метааналізів. Загальна кількість учасників, включених до проведеного аналізу, становила понад 10 тисяч осіб.

Отримані результати аналізу доказової бази пробіотиків для профілактики та лікування гострої діареї у дітей та дорослих наведені у таблиці.

Ефективність різних штамів пробіотиків, в тому числі й *L. acidophilus* разом з іншими штамми пробіотиків вивчена у численних рандомізованих клінічних випробуваннях (РКВ), які були опубліковані протягом 1996-2021 років. Отримані результати показали, що розширення використання та різноманітність пробіотиків для вибору відповідного типу пробіотичних препаратів стає складним завданням як для медичних працівників, так і для населення.

На сьогодні в багатьох СО та метааналізах підтверджені позитивні ефекти пробіотиків в цілому та зокрема штамів *B. lactis*, *L. rhamnosus*, *S. boulardii* та *L. acidophilus*. *B. bifidum* щодо нормалізації функції кишечника, лікування та профілактики діареї, в тому числі ААД. Але, при виборі відповідного пробіотика часто ігноруються два важливих фактора – специфічність пробіотичного штаму та специфічність захворювання для оцінки його ефективності. Огляди та метааналізи часто поєднують різні типи пробіотиків, що призводить до помилкових висновків про ефективність препаратів. Успіх широкого клінічного застосування пробіотиків, особливо у педіатрії, полягає не тільки в їх антидисбіозній ефективності, але й у визнанні цього методу як одного з найбільш нешкідливих у сучасній медицині.

Висновки. Проведений пошук доказової бази пробіотиків дозволив виявити 11 систематичних оглядів щодо ефективності та безпеки його застосування під час лікування діареї у дорослих та дітей. Загальна кількість пацієнтів, що були включені до систематичних оглядів, проведених протягом 1996-2021 років, становила понад 10 тис. осіб. Численні дослідження показали, що застосування пробіотиків штамів *B. lactis*, *L. rhamnosus*, *S. boulardii*, *L. acidophilus* та *B. bifidum* при гострій діареї (як інфекційної, так і небактеріальної) у немовлят, дітей та дорослих виявилось недостатньо ефективним при застосуванні лише одного моноштаму пробіотика та більш ефективним у скороченні тривалості – при поєднанні декількох штамів або використанні синбіотиків.

Результати пошуку доказової бази ефективності пробіотиків для профілактики та лікування гострої діареї у дітей та дорослих

Отримані результати клінічних досліджень			
№ п/п	Назва дослідження	Вид дослідження, рік	
1	2	3	4
1.	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.	Систематичний огляд з мета-аналізом, 2001 [7]	<i>Мета:</i> визначити вплив пробіотиків у лікуванні та профілактиці гострої інфекційної діареї у немовлят та дітей. У дослід-женнях лікування використовувалися такі штами пробіотиків: штам <i>Lactobacillus (L.)</i>, <i>L. reuteri</i>, <i>L. acidophilus</i> та <i>L. bulgaricus</i>, <i>Saccharomyces boulardii</i>, <i>Streptococcus thermophilus lactis</i>. 17 Кокрановських СО відповідали критеріям включення. <i>Результати:</i> Діарея в дослідженнях лікування була бактеріальною, викликаню ротавірусом людини, або мала не встановлене походження. Пробиотики значно скорочували тривалість гострої інфекційної діареї у немовлят і дітей, особливо діареї, спричиненої ротавірусом. Не вдалося зробити жодних висновків про використання пробіотиків для профілактики діареї через клінічну та статистичну неоднорідність досліджень.
2.	Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.	Мета-аналіз, 2002 [8]	<i>Мета:</i> оцінити ефективність пробіотиків у профілактиці та лікуванні діареї, пов'язаної із застосуванням антибіотиків. <i>Результати:</i> включені 9 РКВ (n=1214), у яких пробіотична терапія для профілактики діареї порівнювалася з плацебо (обидва застосовувалися в комбінації з антибіотиками). Мета-аналіз показав, що пробіотики можна використовувати для запобігання діареї, пов'язаної з антибіотиками, і що <i>S. boulardii</i> і лактобацили можуть бути використані в цій ситуації. Остаточна ефективність пробіотиків при лікуванні діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, залишається недоведеною.

1	2	3	4
3.	Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis.	Мета-аналіз, 2002, [9]	<i>Мета:</i> визначити ефективність вико-ристання пробіотиків (у т.ч. і) у скорочен-ні тривалості підвищеного діурезу у дітей з гострим діарейним захворюванням. <i>Результати:</i> мета аналіз підтвердив ефективність пробіотика в скороченні тривалості симптомів гострої небак-теріальної діареї у дітей віком до 5 років. Пробіотики, особливо лактобацили, скорочували тривалість гострого діарейного епізоду у немовлят або дітей приблизно на один день. <i>Мета:</i> оцінити ефективність про-біотиків у профілактиці антибіотико-асоційованої діареї (ААД) у дітей. Пошук було проведено у Medline, Embase та Кокранівській бібліотеці. У дослідження включено лише РКВ. <i>Висновки авторів:</i> включено 6 плацебо-контрольованих РКД (766 дітей). Лікування пробіотиками порівняно з плацебо знижувало ризик ААД з 28,5 до 11,9% (відносний ризик, ВР 0,44, 95% ДІ 0,25-0,77, модель випадкового ефекту). Таким чином, пробіотики знижують ризик ААД у дітей. На кожні 7 пацієнтів, у яких розвинеться діарея при лікуванні антибіотиками, на одного менше розвиватиметься ААД, якщо вони отримуватимуть пробіотики.
4.	Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children.	Система-тичний огляд з мета-аналізом 2016, [10]	<i>Мета:</i> оцінити ефекти пробіотиків для лікування та профілактики різних шлунково-кишкових захворювань (ШКЗ) з різною етіологією та механізмами дії. <i>Висновки:</i> пробіотики корисні при лікуванні та профілактиці ШКЗ. Ефективність не спостерігалася щодо діареї мандрівників, некротичного ентероколіту або пробіотичних видів <i>L. acidophilus</i>, <i>L. plantarum</i> та <i>B. infantis</i>. При виборі пробіотиків для лікування або профілактики ШКЗ, найбільш важливими факторами, які слід враховувати, є тип захворювання та вид (штам) пробіотиків
5.	A Meta Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases	Мета-аналіз, 2012 [11]	<i>Мета:</i> оцінити ефекти пробіотиків для лікування та профілактики різних шлунково-кишкових захворювань (ШКЗ) з різною етіологією та механізмами дії. <i>Висновки:</i> пробіотики корисні при лікуванні та профілактиці ШКЗ. Ефективність не спостерігалася щодо діареї мандрівників, некротичного ентероколіту або пробіотичних видів <i>L. acidophilus</i>, <i>L. plantarum</i> та <i>B. infantis</i>. При виборі пробіотиків для лікування або профілактики ШКЗ, найбільш важливими факторами, які слід враховувати, є тип захворювання та вид (штам) пробіотиків

1	2	3	4
6.	Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections with probiotics: A meta-analysis.	Мета-аналіз, 2013, [12]	<i>Мета:</i> оцінити ефективність та безпеку пробіотиків для профілактики діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, та інфекцій, викликаних Clostridium difficile (ICD). <i>Результати:</i> пробіотики (всі штами) значно знижували частоту дитячої ААД (RR = 0,42, 95% CI: 0,33-0,53) і значно знижували ICD (BP = 0,35, 95% ДІ: 0, 13-0,92), але ефективність значно варіюється в залежності від штаму пробіотики. Значно знижували ААД у дітей: штами Saccharomyces boulardii (BP=0,43, 95% ДІ: 0,32-0,60) та Lactobacillus rhamnosus (BP = 0,36, 95% ДІ: 0,19-0,69). В інших пробіотиків була дуже низька ефективність. <i>Мета:</i> дати відповіді на питання чи слід призначати пробіотики з профілактичною метою? Які типи пробіотиків слід використовувати в якій дозі та як довго? Узагальнено всі кокранівські СО про профілактичні ефекти пробіотиків у клінічній практиці. <i>Результати:</i> в жодному із СО не представлено доказів високої якості щодо профілактики захворювань за допомогою пробіотиків. Необхідні додаткові випробування, щоб краще дізнатися про пробіотики і підтвердити, коли їх використання є корисним та рентабельним.
7.	What do Cochrane systematic reviews say about probiotics as preventive interventions?	Систематичний огляд з мета-аналізом 2017, [13]	<i>Мета:</i> визначити, чи мають штами пробіотиків ефективність щодо діареї. Включено 228 РКД і знайдено докази як специфічності штаму, так і специфічності захворювання щодо ефективності різних штамів пробіотиків. Значні докази ефективності були виявлені для 7 (70%) пробіотичних штамів серед чотирьох профілактичних показань та 11 (65%) пробіотичних штамів серед п'яти показань до лікування. <i>Висновки:</i> штами специфічна ефективність для запобігання діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків у дорослих, була чітко продемонстрована для Lactobacillus [наприклад, сумішню Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus caseiLBC80R та LactoBacillus + Lacto Bacillus. 14001 (Bio -K+)]. Отже, ефективність пробіотиків залежить як від штаму, так і від хвороби.
8.	Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом 2018, [14]	

1	2	3	4
9.	A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea.	Мета-аналіз, 2019, [15]	<i>Метою</i> було визначення ефективності пробіотиків та синбіотиків при гострій діарейі (ГД) у дітей, а також вивчалися склади пробіотиків, типи втручань. У метааналіз включено 34 РКВ з 4911 пацієнтами. <i>Висновки:</i> синбіотики були більш ефективними, ніж пробіотики, у скороченні тривалості діарейі та госпіталізації, а <i>Saccharomyces boulardii</i> та <i>Bifidobacterium bifidum</i> були більш ефективними, ніж <i>Lactobacillus</i>, у скороченні тривалості діарейі.
10.	Are probiotics and prebiotics safe for use during pregnancy and lactation? A systematic review and meta-analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом 2021, [16]	<i>Мета:</i> оцінка даних про побічні ефекти пробіотиків, пребіотиків та синбіотиків під час вагітності та годування груддю. <i>Результати:</i> В 11 зі 100 РКД, проведених у 25 країнах, повідомлялося про незначні побічні ефекти. Побічні ефекти, пов'язані з використанням пробіотиків та пребіотиків, не становили серйозної небезпеки для здоров'я матері чи дитини.
11.	Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis	Систематичний огляд з мета-аналізом 2017, [17]	<i>Мета:</i> полягала в оцінці користі та шкоди пробіотиків, які використовуються для профілактики ААД в амбулаторних умовах. Було проведено пошук у базі даних PubMed і було отримано загалом 17 РКД із 3631 учасником, які були включені до огляду. Мета-аналіз було проведено для первинного результату: захворюваності на ААД. <i>Результати:</i> об'єднані результати виявили, що ААД був присутній у 8,0% групи пробіотиків порівняно з 17,7% у контрольній групі (ВР 0,49, 95% ДІ 0,36 до 0,66), а результати щодо видів були подібними щодо пробіотичні штами <i>L. rhamnosus GG</i> і <i>S. boulardii</i>. Проте загальна якість включених досліджень була помірною. Мета-аналіз десяти досліджень, у яких повідомлялося про побічні явища, не продемонстрував статистично значущих відмінностей у частоті побічних дій між групою втручання та контрольною групою. <i>Висновки:</i> використання пробіотиків є корисним та виглядає безпечним для профілактики ААД серед амбулаторних пацієнтів.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Кушнір І.Е. Патологічні аспекти синдрому діареї і підходи до патогенетичної терапії. Рациональна фармакотерапія. 2018. №2 (47). С. 36-42.
2. Усачова О.В., Печугіна В.В. Вплив цинку на розвиток інфекційної діареї у дітей. Педіатрія. 2020. № 4 (55) р.
3. Голубовська О.А., Галушко О.А. Гострі кишкові інфекції: сучасні методи інтенсивної терапії. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2016. 2 (59). С. 15-18.
4. Скрипник І.М., Приходько Н.П. Антибіотикоасоційована діарея: роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці. Укр. мед. часопис. 2021. Т. III/IV. №2 (142). С. 1-5.
5. Яковлєва Л.В., Кириченко О.М. Систематичний огляд. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/544>
6. Радутна О. Властивості пробіотиків та їх вплив на організм людини. Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації: Збірник матеріалів Міжнародної наукової інтернет-конференції (30 вересня 2024 р.). С. 545-548.
7. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. 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 Suppl 2:S.17-25.
8. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ. 2002;324(7350):1361.
9. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W., Diaz A., Davidson E.J. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Dig Dis. Sci. 2002;47(11):2625-34.
10. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R., Shamir R., Vandenplas Y., van Goudoever J.B., Weizman Z. ESPGHAN Working Group for ProbioticsPrebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 2016;62(3):495-506.
11. Ritchie M.L., Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. PLoS One. 2012;7(4):e34938.
12. McFarland L.V., Goh S. Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections with probiotics: A meta-analysis. World J. Meta-Anal. 2013. Vol. 1(3). P. 102-120.
13. Braga V.L., Rocha L.S., Bernardo D.D., Cruz C.O., Riera R. What do Cochrane systematic reviews say about probiotics as preventive interventions? Sao Paulo Med J. 2017;135(6):578-586.
14. Lynne V. McFarland, Charlesnika T. Evans and Ellie J. C. Goldstein Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018. Front Med (Lausanne). Vol. 5: 124.
15. Yang B., Lu P., Li M.X., Cai X.L., Xiong W.Y., Hou H.J., Ha X.Q. A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. Medicine (Baltimore). 2019;98(37):e16618.
16. Sheyholislami H. and Connor K. L. Are probiotics and prebiotics safe for use during pregnancy and lactation? A systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2021.Vol. 13(7), 2382.
17. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2017;6(4):21.