

Probioteka

Przegląd systematyczny, metaanaliza oraz metaregresja oceniające efektywność stosowania oraz mechanizmy profilaktycznego działania probiotyków i synbiotyków w zapobieganiu występowania zakażeń/powikłań okołoperacyjnych



Probiotyki

SANPROBI

4 Enteric

1. Tytuł, autorzy, afiliacje, pismo

Tytuł: Przegląd systematyczny, metaanaliza oraz metaregresja oceniające efektywność stosowania oraz mechanizmy profilaktycznego działania probiotyków i synbiotyków w zapobieganiu występowania zakażeń/powikłań okołoperacyjnych

Tytuł oryginału: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Evaluating the Efficacy and Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in the Prevention of Surgical Site Infections and Surgery-Related Complication

Autorzy: Karolina Skonieczna-Żydecka¹, Mariusz Kaczmarczyk², Igor Łoniewski¹, Luis F. Lara³, Anastasios Koulaouzidis⁴, Agata Misera⁵, Dominika Maciejewska¹, Wojciech Marlicz⁶

Afilacje:

- ¹ Zakład Biochemii i Żywienia Człowieka, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska
- ² Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska
- ³ Oddział Gastroenterologii, Hepatologii oraz Żywienia, Uniwersytet Stanu Ohio, Centrum Medyczne Wexner, USA
- ⁴ Centrum Chorób Wątroby i Zaburzeń Pokarmowych, Centre for Liver & Digestive Disorders, Royal Infirmary of Edinburgh, Szkocja, Wielka Brytania
- ⁵ Zakład Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Charité, Berlin, Niemcy
- ⁶ Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

Czasopismo: Journal of Clinical Medicine, 2018 (Impact Factor = 5,583)

2. Wstęp

- Zakażenia pooperacyjne są jednym z najczęstszych powikłań po zabiegach chirurgicznych i pojawiają się u blisko 25% operowanych pacjentów.
- Wysoka częstość występowania zakażeń/powikłań pooperacyjnych generuje wysokie koszty związane z opieką medyczną (przedłużona hospitalizacja, nieplanowane ponowne przyjęcia do szpitala, przewlekła antybiotykoterapia), co sprawia, że wypracowanie skutecznych metod ich zapobiegania jest zadaniem priorytetowym w obszarze zdrowia publicznego.
- Istnieją mocne dowody naukowe wskazujące, że głównym źródłem zakażenia rozwijającego się po zabiegach operacyjnych jest jelito pacjenta wraz z zaburzoną – wskutek stosowania okołoperacyjnie antybiotykoterapii i mechanicznego czyszczenia jelita – jego własną mikrobiotą. Również sama operacja jest przyczyną zaburzenia równowagi bakteryjnego ekosystemu jelitowego.
- Przywrócenie równowagi w zakresie narządu bakteryjnego jelita może wspomóc stosowanie probiotyków. Według danych literaturowych taka interwencja może zmniejszać częstość występowania zakażeń okołoperacyjnych.

Probiotyki stosowane w okresie okołoperacyjnym mogą zmniejszyć częstość występowania zakażeń okołoperacyjnych i innych powikłań związanych z zabiegiem chirurgicznym.

3. Cel pracy

Głównym celem badania była ocena skuteczności działania probiotyków/synbiotyków podawanych w okresie okołoperacyjnym na częstość występowania powikłań po operacji.

Szczegółowe cele pracy obejmowały:

- próbę ustalenia mechanizmu odpowiedzialnego za skuteczność profilaktycznego działania probiotyków i synbiotyków w zapobieganiu występowania zakażeń/powikłań okołoperacyjnych;
- ocenę wpływu stosowania probiotyków na wywołane zabiegiem zmiany dysbiotyczne mikrobioty jelitowej;
- próbę ustalenia szczepu efektywnie przeciwdziałającego rozwojowi zakażeń/powikłań okołoperacyjnych.

4. Materiał i metody

Po analizie blisko 3000 publikacji naukowych wyszukanych w bazie PubMed ostatecznie do projektu włączono 35 badań klinicznych, w których jedna z grup pacjentów otrzymywała okołooperacyjnie probiotyk lub synbiotyk, a druga placebo (ewentualnie poddawana była standardowej procedurze przygotowania do zabiegu chirurgicznego – tj. bez probiotyku).

Badanie polegało na ekstrakcji danych surowych z prac. Pozyskiwano informacje na temat:

- modelu badania;
- protokołu stosowanej interwencji probiotycznej (rodzaj szczepów, dawka, czas trwania);
- liczby badanych osób (wraz z podstawowymi danymi, tj. wiek, płeć, przyczyna operacji);
- funkcjonowania bariery jelitowej w badanych grupach (translokacja bakteryjna, współczynnik laktuloza/mannitol, synteza krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, stężenie zonuliny i kalprotektyny, kompozycja mikrobioty jelitowej);
- niespecyficznych wskaźników stanu zapalnego (białko C-reaktywne, liczba białych krwinek, stężenie cytokiny prozapalnej IL-6);
- rodzajów powikłań u pacjentów (rozdęcie jamy brzusznej, nieszczelność zespolenia, biegunka, wewnątrzbrzuszny ropień, infekcja gronkowcem opornym na metycylinę, zapalenie otrzewnej, reoperacja, sepsa, zakażenie rany operacyjnej, zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc);
- szybkości regeneracji pacjenta (czas trwania antybiotykoterapii, zabiegu operacyjnego i gorączki pooperacyjnej u pacjentów, objętość utraconej w trakcie operacji krwi, liczba dni do momentu wprowadzenia diety stałej i płynnej, długość pobytu na OIOM-ie, czas trwania zabiegu operacyjnego).

Po ekstrakcji ww. danych z każdej z włączonych prac wykonano metaanalizę – model z efektem zmiennym. Następnie przy pomocy metaregresji sprawdzono, czy skuteczność stosowania probiotyków w prewencji zakażeń/powikłań okołooperacyjnych zależy od:

- dawki probiotyku;
- rodzaju interwencji mikrobiotycznej (probiotyk kontra synbiotyk);
- rodzaju operacji;
- okresu zastosowania probiotyku (przed zabiegiem operacyjnym czy po nim);
- czasu podawania probiotyku;
- jakości badania (mierzonej liczbą punktów wskazującą na niewielkie ryzyko stroniczości badaczy podczas prowadzenia eksperymentów).

5. Najważniejsze wyniki

- W 17 z 35 badań włączonych do metaanalizy zastosowano metodę podwójnej ślepej próby. Łączna liczba osób poddanych analizie wynosiła 3028, z przewagą mężczyzn ($n = 1748, 57,73\%$).
- Średni czas badania (stosowania probiotyków) wynosił $14,5 \pm 5,58$ dni (minimum 3, maksimum 28 dni).
- W 16 badaniach stosowano probiotyk, w 19 synbiotyk.
- W 15 badaniach chorzy przechodzili operację wątroby/trzustki/dróg żółciowych, w 11 - zabiegi na jelicie grubym, z kolei w 2 - operację przetyku. W 7 badaniach nie sprecyzowano, których narządów dotyczył zabieg.
- W grupie pacjentów otrzymujących okołooperacyjnie probiotyki (grupa badana) doszło do korzystnych zmian w strukturze mikrobioty jelitowej (dane dostępne w 14 badaniach). Obserwowano wzrost liczby bakterii z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, przy jednoczesnym zmniejszeniu populacji bakterii potencjalnie chorobotwórczych z rodzajów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* oraz *Candida*.
- U pacjentów otrzymujących probiotyki istotnie zmniejszyło się stężenie białka C-reaktywnego i prozapalnej interleukiny 6. W tej samej grupie pacjentów wzrastały natomiast stężenia kwasu octowego, masłowego i propionowego – korzystnych metabolitów mikrobioty jelitowej.
- Stosowanie probiotyków i synbiotyków wiązało się ze znacznym zmniejszeniem częstości występowania powikłań pooperacyjnych, w tym biegunki, zapalenia płuc, posocznicy, zakażenia rany operacyjnej, infekcji dróg moczowych.
- Probiotyki istotnie skróciły czas trwania antybiotykoterapii, gorączki pooperacyjnej, pobytu w szpitalu. Jednocześnie przyspieszyły moment wprowadzenia płynów i stałej diety.
- W metaregresji ustalono, że wraz z wydłużaniem czasu trwania probiotykoterapii zmniejszało się stężenie kwasu

propionowego u chorych. Innych zależności – odnośnie do obserwowanych w metaanalizie efektów działania probiotyków – nie udowodniono.

6. Wnioski

Probiotyki/synbiotyki są skuteczne w redukcji częstości występowania zakażeń/powikłań okołoperacyjnych, a efektywność ich działania związana jest ze wzrostem produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, następnie wzrostem integralności bariery jelitowej oraz zmniejszeniem intensywności stanu zapalnego. Z uwagi na heterogenność modeli badawczych nie można jednoznacznie rekomendować określonych szczepów ani protokołów czasu trwania i dawki tego rodzaju suplementów u pacjentów w okresie okołoperacyjnym.

