

Neurogastroenterology & Motility

The Official Journal of the European Society of Neurogastroenterology and Motility
and the American Neurogastroenterology and Motility Society

Wpłynęło: 22 grudnia 2016 | Zaakceptowano: 29 May 2017

DOI: 10.1111/nmo.13145

PRACA ORYGINALNA

WILEY 

Skuteczność standaryzowanego wyciągu z *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *Lactobacillus acidophilus* (HA122) w kolce niemowlęcej – otwarte badanie z randomizacją i grupą kontrolną

M. Martinelli¹ | D. Ummarino¹ | F. P. Giugliano¹ | E. Sciorio¹ | C. Tortora¹ | D. Bruzzese² |
D. De Giovanni² | I. Rutigliano² | S. Valenti^{3,4} | C. Romano^{3,4} | A. Campanozzi² | E. Miele¹ | A. Staiano¹

¹ Sekcja Pediatrii Katedry Translacyjnych Nauk Medycznych Uniwersytetu Neapolitańskiego „Federico II”, Neapol, Włochy

² Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Neapolitańskiego „Federico II”, Neapol, Włochy

³ Instytut Pediatrii Uniwersytetu w Foggii, Foggia, Włochy

⁴ Klinika Endoskopii i Gastroenterologii, Katedry Pediatrii Uniwersytet Messyńskiego, Messyna, Włochy

Adres do korespondencji:
Annamaria Staiano, MD,
Department of Translational Medical Science, Section of Pediatrics, University of Naples “Federico II”, Naples, Italy.

E-mail: staiano@unina.it

Informacje na temat finansowania
Praca nie finansowana ze źródeł zewnętrznych.

Objaśnienie skrótów: CAM – complementary and alternative medicine (medycyna komplementarna i alternatywna); GI – gastrointestinal (żołądkowo-jelitowe); IC – infantile colic (kolka niemowlęca); RCTs – randomized controlled trials (randomizowane badanie z grupą kontrolną).

Streszczenie

Wprowadzenie: Kolka niemowlęca to często występujące zjawisko fizjologiczne u niemowląt, które może zaburzać środowisko domowe dziecka. Celem przeprowadzonego przez nas badania była ocena skuteczności mieszaniny *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *Lactobacillus acidophilus* (HA122) w porównaniu z *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i symetykonem w leczeniu kolki niemowlęcej.

Metody: Badanie porównawcze z randomizacją przeprowadzone z udziałem niemowląt z kolką rozpoznaną według kryteriów rzymskich III. Niemowlęta rozdzielono losowo do grupy otrzymującej *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. i tyndalizowanego *Lactobacillus acidophilus* (HA122) (Colimil® Plus®; Milte Italia Spa, Mediolan, Włochy) (grupa A), grupy otrzymującej *L. reuteri* DSM 17938 (grupa B) i grupy otrzymującej symetykon (grupa C). Leczenie prowadzone było przez 28 dni.

Najważniejsze wyniki: Badanie ukończyło 176 pacjentów. Średni dobowy czas płaczu w 28. dniu badania był znamienne krótszy w grupie A (-44; 95% CI: -58 do -30, $p < 0,001$) i grupie B (-35; 95% CI: -49 do -20, $p < 0,001$) w porównaniu z grupą C. Między grupą A i grupą B nie stwierdzono znamiennej różnicy (średnia różnica: -9 minut; 95% CI: -23 do +5, $p = 0,205$). W 28. dniu badania stwierdzono odpowiedź na leczenie u 39 z 57 (68,4%) niemowląt w grupie C, 57 z 60 (95%) niemowląt w grupie A i 51 z 59 (86,4%) niemowląt w grupie B ($p < 0,001$).

Wnioski: Z przeprowadzonego badania wynika, że zarówno podawanie *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122), jak i samych bakterii z gatunku *L. reuteri* DSM 17938 jest znacznie skuteczniejsze od podawania symetykonu w kolce niemowlęcej. Rejestracja badania klinicznego: ClinicalTrials.gov: NCT02708238.

SŁOWA KLUCZOWE

medycyna komplementarna i alternatywna, suplement ziołowy, kolka niemowlęca, probiotyki

1 | WPROWADZENIE

Kolka niemowlęca to częsta dolegliwość w pierwszych 4 miesiącach życia, która może występować nawet u 20% niemowląt.^{1,2} Zwykle definiowana jest w oparciu o kryteria rzymskie III, a do jej rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich następujących warunków: napady rozdrażnienia, grymaszenia lub płaczu rozpoczynające się i kończące bez określonej przyczyny; napady trwające co najmniej 3 godziny w ciągu doby i pojawiające się minimum 3 dni w tygodniu przez co najmniej tydzień; niezaburzony rozwój i wzrastanie.³ Pomimo dużego rozpowszechnienia kolki niemowlęcej, jej patogenеза jest nadal słabo poznana. Sugeruje się przy tym wpływ zaburzeń gastroenterologicznych, psychospołecznych i neurorozwojowych.⁴ Choć kolka niemowlęca jest zaburzeniem łagodnym i samoograniczającym, to jest ona związana z depresją matki⁵ wczesnym zaprzestaniem karmienia piersią⁶ oraz zespołem dziecka potrząsanego.⁷ W Wielkiej Brytanii całkowite koszty roczne występujących u niemowląt problemów z płacem i snem w pierwszych 12 tygodniach życia szacuje się na 65 mln £ (104 mln \$).⁸ Choć postępowanie w kolce niemowlęcej nadal sprowadza się jedynie do udzielania rodzicom wsparcia i zapewniania im, że zjawisko to nie jest groźne,⁹ to powyższe obserwacje jasno wskazują na potrzebę opracowania nowych strategii leczenia. Stosowanie probiotyków jawi się obecnie jako obiecująca strategia leczenia kolki niemowlęcej.^{10,11} Dotychczas jednak przebadano niewiele szczepów, a wyniki badań z randomizacją i grupą kontrolną oraz przeglądów systematycznych są sprzeczne.¹²⁻¹⁴ Choć w badaniach klinicznych nie wykazano żadnych korzyści ze stosowania symetykonu, jego stosowanie w praktyce klinicznej jest powszechne, a jeszcze częstsze w ramach samoleczenia.¹⁴ Ubogość opcji leczniczych i niezadowolenie z konwencjonalnej opieki zdrowotnej nierzadko zmusza rodziców do poszukiwania dla swojego niemowlęcia rozwiązań oferowanych przez medycynę komplementarną i alternatywną.¹⁵ W kolce niemowlęcej wykazano w szczególności skuteczność preparatu ziołowego zawierającego *Matricaria recutita* L., *Foeniculum vulgare* M. var. *dulce* i *Melissa officinalis*.¹⁶ W ostatnim czasie wytwórca tego produktu postanowił wzbogacić preparat ziołowy korzystnymi właściwościami tyndalizowanego probiotyku (*Lactobacillus acidophilus* HA122; Colimil® Plus®; Milte Italia Spa, Mediolan, Włochy). Proces tyndalizacji polega na ogrzewaniu pałeczek kwasu mlekowego w temperaturze 70°C przez godzinę dziennie przez trzy kolejne dni i naświetlaniu promieniowaniem gamma.¹⁷ Postępowanie to gwarantuje zabicie żywych bakterii i zakonserwowanie wytwarzanych przez probiotyki czynników rozpuszczalnych, zwanych postbiotykami, które mogą wywierać korzystne działanie.¹⁸ Postbiotyk może zatem stanowić bezpieczną alternatywę dla całych komórek bakteryj-

Najważniejsze informacje

- Kolka niemowlęca to częsta dolegliwość w pierwszych 4 miesiącach życia. Częstość występowania może sięgać 20% niemowląt.
- Zarówno podawanie *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122), jak i samych bakterii z gatunku *L. reuteri* DSM 17938 jest znamienne skuteczniejsze od podawania symetykonu w kolce niemowlęcej.
- Stosowanie mieszaniny suplementów ziołowych i tyndalizowanych probiotyków może stanowić nową strategię postępowania w leczeniu niemowląt z kolką.

nych, eliminując ryzyko związane z podawaniem żywych organizmów bakteryjnych.

Dane naukowe uzasadniające stosowanie preparatów alternatywnych i komplementarnych w kolce niemowlęcej nadal są jednak bardzo ograniczone.^{15,16,19} Głównym celem niniejszego badania była ocena skuteczności wystandaryzowanego wyciągu z *Matricaria chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) w porównaniu ze stosowaniem bakterii z gatunku *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938; Reuterin®; NOOS Srl, Rzym, Włochy) oraz stosowaniem symetykonu (Mylicon®; Johnson & Johnson Spa, Pomezia, Włochy) w leczeniu kolki niemowlęcej. Celami pobocznymi badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji stosowanych preparatów.

2 | MATERIAŁY I METODY

Omawiane badanie było badaniem otwartym, prospektywnym, wieloośrodkowym z randomizacją i grupą kontrolną. Wszystkie kolejne niemowlęta, u których rozpoznano kolkę niemowlęcą według kryteriów rzymskich III zostały prospektywnie włączone do badania w okresie od kwietnia 2014 do lipca 2015 roku przez trzy różne placówki gastroenterologii dziecięcej: Sekcję Pediatrii Katedry Translacyjnych Nauk Medycznych Uniwersytetu Neapolitańskiego „Federico II”; Instytut Pediatrii Uniwersytetu w Foggi; Klinikę Endoskopii i Gastroenterologii Katedry Pediatrii Uniwersytetu Messyńskiego. Uczestnicy badania spełnili następujące kryteria włączenia: rozpoznanie kolki niemowlęcej według kryteriów rzymskich III³; wiek >2 tygodni do 4 miesięcy; karmienie piersią lub karmienie sztuczne; poród o czasie (>37 Hbd); >7 punktów w skali Apgar w 5. minucie; masa urodzeniowa > 2500 g. Kryteria wyłączenia obejmowały poważny problem medyczny, chorobę o ostrym przebiegu, antybiotyko-

terapię lub suplementację probiotykiem przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie. Po włączeniu do badania wszystkie dzieci zostały losowo rozdzielone do następujących grup: grupa otrzymująca wystandaryzowany wyciąg z *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) podawany w dawce 1 ml dwa razy na dobę w postaci komercyjnie dostępnego roztworu [2 ml roztworu zawiera 18 mg *M. chamomilla* L., 130 mg *M. officinalis* L. i 2×10^9 tyndalizowanych komórek bakteryjnych *L. acidophilus* (HA122)] (grupa A); grupa otrzymująca bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938 podawane w dawce 10^8 jednostek tworzących kolonie na dobę w dawce 5 kropli komercyjnie dostępnej zawiesiny olejowej (grupa B) oraz grupa otrzymująca symetykon w dawce 60 mg w 15 kroplach 2 razy na dobę w postaci komercyjnie dostępnego roztworu (grupa C). Wytwórcy nie dostarczali swoich produktów na potrzeby badania. Leczenie prowadzone było przez 28 dni. Głównym punktem końcowym badania był średni dobowy czas płaczu wyliczony na zakończenie leczenia (w 28. dniu). Drugorzędowym punktem końcowym była liczba uczestników z pozytywną odpowiedzią na leczenie w 28. dniu badania. Za uczestników odpowiadających na leczenie uznawano niemowlęta, u których uzyskano skrócenie średniego dobowego czasu płaczu do 50% wartości wyjściowej. Rodzicom polecono prowadzić 28-dniowy ustrukturyzowany dzienniczek matki, zmodyfikowany za Barr i wsp., w celu odnotowywania częstości występowania epizodów kolki oraz dobowego czasu płaczu (w minutach), harmonogramu karmienia, częstości oddawania stolca i jego cech, a także ewentualnie występujących zdarzeń niepożądanych.²⁰ Wizyty kontrolne odbywały się w każdym ośrodku badawczym w 7., 14., 21. i 28. dniu badania przez tego samego badacza. Ponadto podczas każdej wizyty rodzice zwracali dzienniczki i niewykorzystane produkty badane w celu weryfikacji przestrzegania przyjętego schematu leczenia.

2.1 | Kwestie etyczne

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Neapolitańskiego decyzją nr 234/13. Od rodziców wszystkich włączonych do badania niemowląt uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

2.2 | Analiza statystyczna

Dane demograficzne i kliniczne zebrane podczas wizyty wyjściowej zostały zestawione przy użyciu standardowych statystyk opisowych i porównane między badanymi grupami (bez określania istotności statystycznej) w celu ustalenia, czy randomizacja zapewniła odpowiednie zrównoważenie parametrów wyjściowych między badanymi grupami. Przebiegi wartości dobowego czasu płaczu w okresie obserwacyjnym analizowano z zastoso-

waniem liniowego modelu mieszanego (LMM, ang. *linear mixed model*) z losowym wyrazem wolnym, w którym czas, jaki upłynął od punktu wyjściowego, traktowany był jako czynnik kateryczny (cztery poziomy: 7, 14, 21 i 28 dni) w celu uwzględnienia powiązań nieliniowych. Pomiar wyjściowy dobowego czasu płaczu został dodany do modelu jako współwystępująca zmienna korygująca. Wyniki modelowania metodą LMM zostały wyrażone w postaci szacunkowych średnich krańcowych i odpowiadających im przedziałów ufności (95% CI). Różnice między trzema badanymi grupami zostały oszacowane poprzez dodanie do LMM parametru interakcji między grupą a czasem, a odpowiednie wartości *p* skorygowano metodą Tukey'a. Średni czas płaczu w dniu 28. został też porównany między niemowlętami karmionymi wyłącznie lub częściowo piersią a dziećmi karmionymi wyłącznie sztucznie – osobno w każdej badanej grupie, przy zastosowaniu ogólnego modelu liniowego skorygowanego o pomiar wyjściowy. Odsetki odpowiedzi porównano między grupami przy użyciu testu chi-kwadrat i analizowano wyliczając ryzyko względne (RR) wraz z odpowiednim 95% CI. Korektę wyników ze względu na pomiary wyjściowe przeprowadzono metodą regresji Poissona z oszacowaniem wariancji metodą oporną statystycznie.²¹ Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu SPSS w wersji 15 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) i platformy statystycznej R (wersja 3.1, R Foundation for Statistical Computing, Wiedeń, Austria, <https://www.R-project.org/>). Próba 50 dzieci w każdej grupie pozwalała na wykrycie różnicy wynoszącej co najmniej 50 minut w średnim dobowym czasie płaczu wśród trzech badanych grup, z mocą statystyczną 0,8 przy dwustronnym alfa wynoszącym 0,017 z korektą ze względu na wielokrotność obserwacji. Spodziewane odchylenie standardowe wynosiło 75 minut. Założono, że 20% uczestników nie ukończy badania, stąd wymaganą liczebność każdej z grup badanych określono na 60 niemowląt. Aby zagwarantować zaślepienie grup, niezależny statystyk, nieposiadający wiedzy o włączanych pacjentach, przygotował i prowadził wygenerowany komputerowo harmonogram randomizacji blokowej do trzech grup w celu utrzymania równowagi w przypisywaniu uczestników do poszczególnych grup badanych. Randomizacja była stratyfikowana ze względu na rodzaj pokarmu podawanego niemowlęciu (wyłącznie mleko matki lub karmienie sztuczne) oraz wiek. Przy każdym włączeniu do badania statystyk, który jako jedyny miał dostęp do harmonogramu randomizacji, informował głównych badaczy o tym, który z preparatów należy zapisać danemu uczestnikowi. Wszystkie analizy były prowadzone zarówno w populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badanych grup, jak i w populacji PP obejmującej wszystkich pacjentów w badanych grupach, którzy ukończyli planowane leczenie. W analizie ITT

brakujące dane były uzupełniane metodą wielokrotnej imputacji i generowano dziewięć różnych zbiorów danych. Ponieważ obie analizy dały bardzo spójne wyniki, omówiono tutaj jedynie analizę PP.

3 | WYNIKI

W okresie od kwietnia 2014 do lipca 2015 roku poddano prospektywnej ocenie przesiewowej 200 pacjentów, u których rozpoznano kolikę niemowlęcą według kryteriów rzymskich III. Z badania wykluczono następnie 20 pacjentów z następujących powodów: odmowa udziału (n=8); choroba o ostrym przebiegu (n=5); antybiotykoterapia (n=1) i suplementacja probiotykami (n=6). Ostatecznie do badania włączono 180 pacjentów, których rozdzielono losowo do grupy otrzymującej *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. i tyndalizowanego *Lactobacillus acidophilus* (HA122) (grupa A, n = 60), grupy otrzymującej *L. reuteri* DSM 17938 (grupa B; n = 60) i grupy otrzymującej symetykon (grupa C; n = 60). Charakterystykę kliniczną i demograficzną włączonych do badania pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Jednego pacjenta z grupy B i trzech z grupy C utracono z obserwacji. Na rycinie 1 przedstawiono schemat blokowy obrazujący liczbę uczestników w poszczególnych etapach badania. Cały okres obserwacyjny ukończyło 176 pacjentów i niemowlęta te zostały włączone do ostatecznej analizy. Na podstawie liniowego modelu mieszanego skorygowanego o wyjściowy czas płaczu wykazano,

że średni dobowy czas płaczu w 28. dniu badania był znacząco krótszy w grupie A (-44; 95% CI: -58 do -30, p < 0,001) i grupie B (-35; 95% CI: -49 do -20, p < 0,001) w porównaniu z grupą C (tabela 2, rycina 2). Nie stwierdzono znaczącej różnicy między grupą A i grupą B (średnia różnica: -9 minut; 95% CI: -23 do +5, p = 0,205; tabela 2, rycina 2). W wyniku analizy całego okresu obserwacyjnego okazało się, że różnice w średnim dobowym czasie płaczu między grupami A i C stały się statystycznie istotne od 7. dnia badania, natomiast w porównaniu grupy B z grupą C poziom istotności statystycznej został stwierdzony począwszy od 14. dnia badania (tabela 2). W 28. dniu badania stwierdzono odpowiedź na leczenie u 39 z 57 (68%) niemowląt w grupie C, 57 z 60 (95%) niemowląt w grupie A i 51 z 59 (86%) niemowląt w grupie B (p < 0,001 w teście chi-kwadrat). Po skorygowaniu o wyjściowy czas płaczu, względne ryzyko (RR) braku skuteczności leczenia wynosiło 1,39 (95% CI: 1,15-1,67, p = 0,001) w grupie A w odniesieniu do grupy C oraz 1,26 (95% CI: 1,03-1,54, p = 0,026) w grupie B w odniesieniu do grupy C. Nie stwierdzono różnicy w odsetku odpowiedzi między grupą B a grupą A (RR = 0,91, 95% CI 0,81-1,02, p = 0,114). Na rycinie 3 przedstawiono odsetki niemowląt z pozytywną odpowiedzią na leczenie w różnych punktach czasowych badania w podziale na badane grupy. W odniesieniu do sposobu karmienia niemowląt, pomiędzy wszystkimi trzema badanymi grupami nie stwierdzono żadnych znaczących różnic w głównym ani drugorzędowym punkcie

TABELA 1 Charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych do badania niemowląt (dane wyjściowe)

Zmienne	Grupa A (n=60)	Grupa B (n=60)	Grupa C (n=60)
Wiek w dniach (średnia ±SD)	39.3±20	37.4±14.7	34.1±13.3
Płeć męska (n, %)	29 (48.3)	38 (63.3)	19 (31.7)
Poród naturalny (n, %)	39 (65)	38 (63.3)	38 (63.3)
Masa urodzeniowa w g (średnia ±SD)	3239±291.3	3279.9±383.3	3081.7±576.3
Wiek ciąży w tygodniach (średnia ±SD)	38.7±1	38.7±0.9	38.7±0.9
Masa ciała w g (średnia ±SD)	4232.8±837.4	4562.8±706.5	4488.2±698.4
Rodzaj karmienia (n, %)			
Wyłącznie piersią	45 (75)	43 (71.7)	45 (75)
Częściowo piersią	5 (8.3)	6 (10)	5 (8.3)
Wyłącznie sztucznie	10 (16.7)	11 (18.3)	10 (16.7)
Średni dobowy czas płaczu ±SD, w minutach	235±25.4	235.1±35.4	230.1±28.6

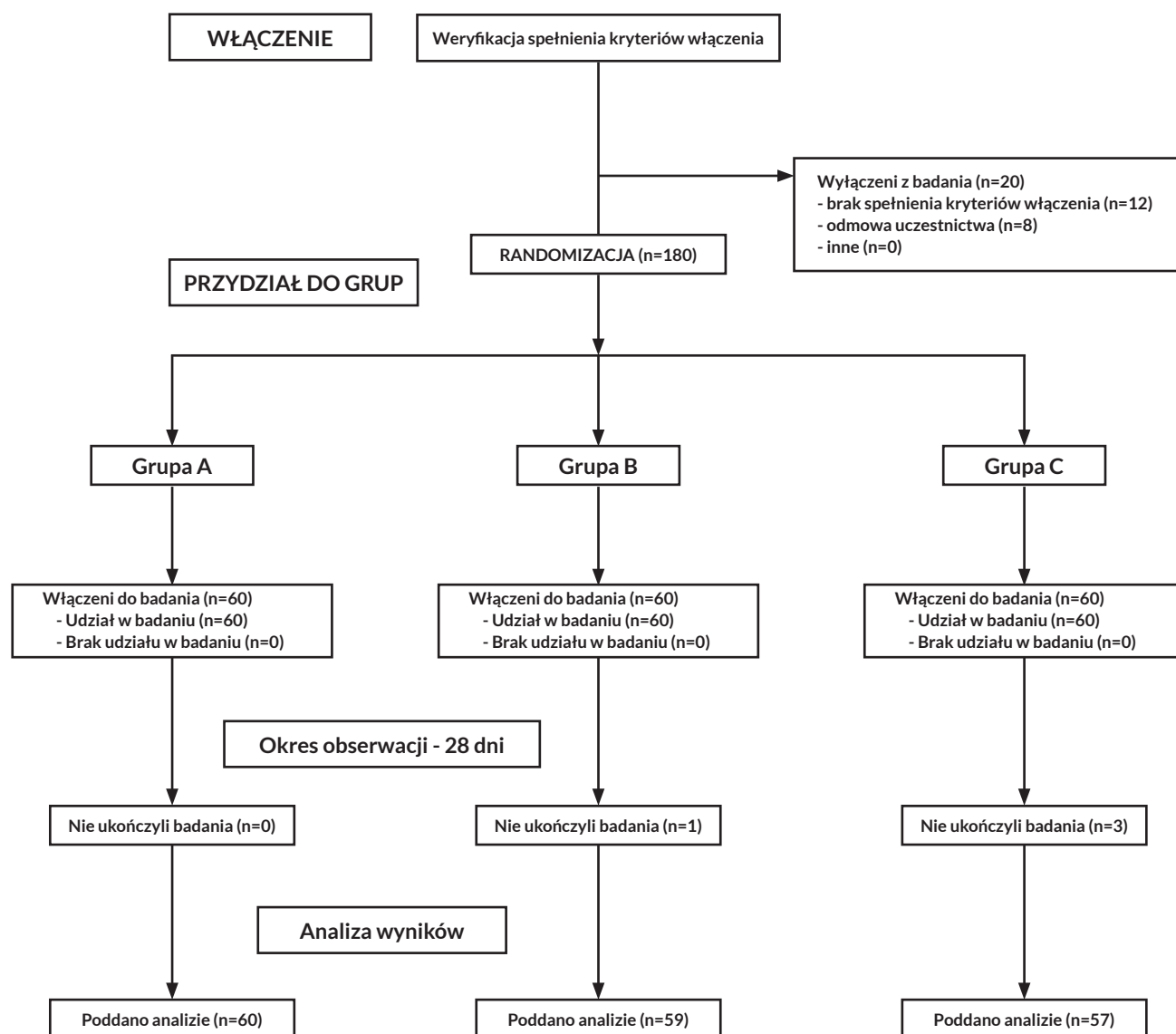
Grupa A: niemowlęta otrzymujące *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowane bakterie z gatunku *L. acidophilus* (HA122).

Grupa B: niemowlęta otrzymujące bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938.

Grupa C: niemowlęta otrzymujące symetykon

RYCINA 1 Schemat blokowy obrazujący liczbę uczestników w poszczególnych etapach badania

Grupa A: niemowlęta otrzymujące *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowane bakterie z gatunku *L. acidophilus* (HA122); Grupa B: niemowlęta otrzymujące bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938; Grupa C: niemowlęta otrzymujące symetykon.



końcowym między niemowlętami karmionymi wyłącznie lub częściowo piersią a dziećmi karmionymi wyłącznie sztucznie. Po skorygowaniu wyników względem wyjściowego czasu płaczu, średnia różnica w dobowym czasie płaczu między niemowlętami karmionymi wyłącznie lub częściowo piersią a dziećmi wyłącznie karmionymi sztucznie wynosiła 5 minut (95% CI -22 do +31, $p = 0,721$) w grupie A, -12 minut (95% CI -37 do +16, $p = 0,428$) w grupie B i +18 minut (95% CI -9 do +46, $p = 0,189$) w grupie C.

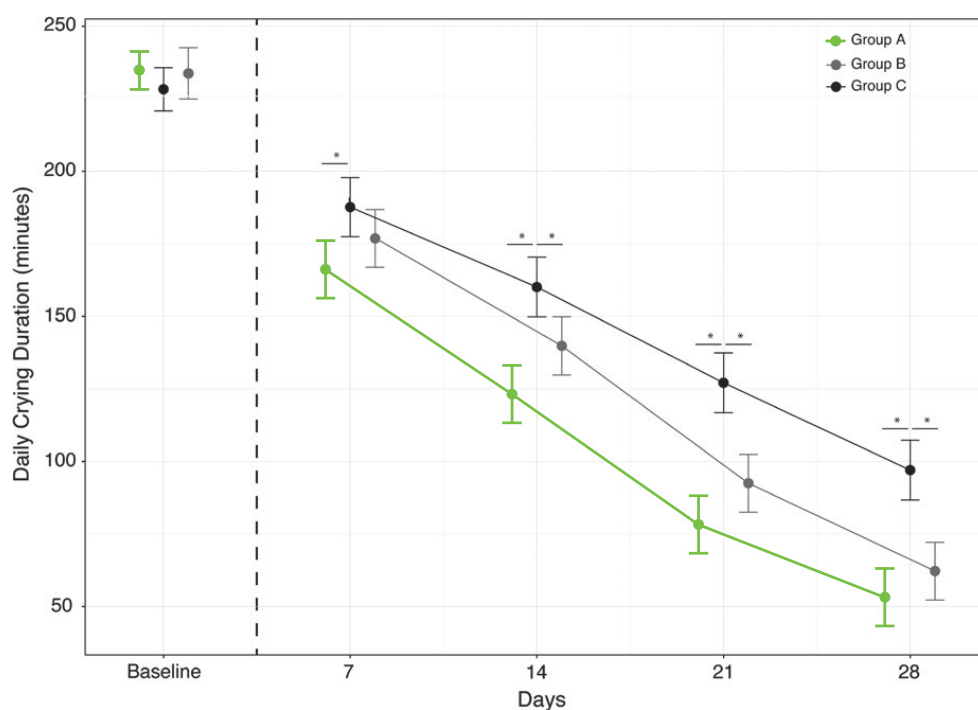
Co więcej, wartość RR dla skrócenia o 50% wartości wyjściowej dobowego czasu płaczu między niemowlętami karmionymi wyłącznie lub częściowo a dziećmi wyłącznie karmionymi sztucznie wynosiła 0,94 (95% CI 0,88-1,01; $p = 0,083$) w grupie A, 1,1 (95% CI 0,79-1,53; $p = 0,57$) w grupie B i 0,853 (95% CI 0,57-1,27; $p = 0,433$) w grupie C. Nie stwierdzono żadnej znamiennej różnicy w charakterystyce wypróżnień między trzema badanymi grupami.

TABELA 2 Główny punkt końcowy badania

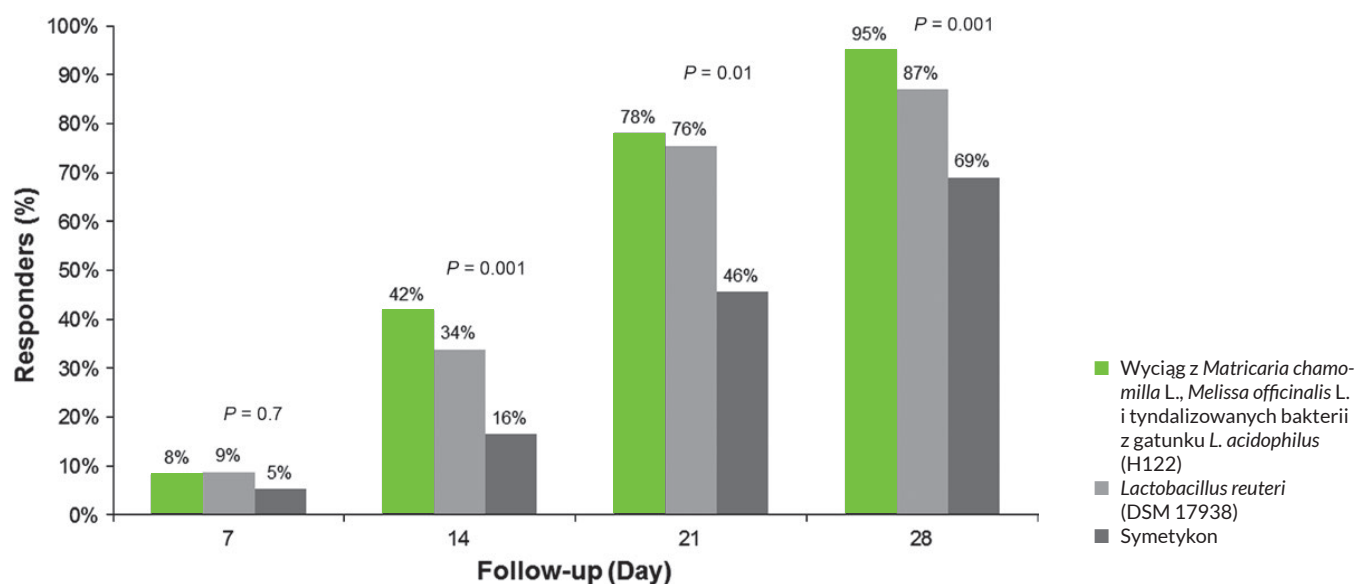
Czas	Średni dobowy czas płaczu (min/dobę)					
	Grupa A		Grupa B		Grupa C	
Dzień 7	166 [156-176]		177 [167-187]		188 [177-198]	
Dzień 14	123 [113-133]		140 [130-150]		160 [150-170]	
Dzień 21	78 [68-88]		92 [83-102]		127 [117-137]	
Dzień 28	53 [43-63]		62 [52-72]		97 [87-107]	
Czas	Grupa A vs Grupa C		Grupa A vs Grupa B		Grupa B vs Grupa C	
	Śr. różnica [95% CI]	P	Śr. różnica [95% CI]	P	Śr. różnica [95% CI]	P
Dzień 7	-21 [-36 to -7]	.009	-11 [-25 to 3]	.302	-11 [-25 to 3]	.297
Dzień 14	-37 [-51 to -23]	<.001	-17 [-31 to -3]	.053	-20 [-35 to -6]	.016
Dzień 21	-49 [-63 to -35]	<.001	-14 [-29 to 1]	.115	-35 [-49 to -20]	<.001
Dzień 28	-44 [-58 to -30]	<.001	-9 [-23 to 5]	.413	-35 [-49 to -20]	<.001

Grupa A: niemowlęta otrzymujące *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowane bakterie z gatunku *L. acidophilus* (HA122); Grupa B: niemowlęta otrzymujące bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938; Grupa C: niemowlęta otrzymujące symetykon.

Wszystkie wyniki uzyskano z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego (LMM, ang. linear mixed model) skorygowanego o wyjściową wartość czasu płaczu. Wartości *p* skorygowano metodą Tukey'a. CI – przedział ufności.



RYCINA 2 Krzywe dobowego czasu płaczu w trzech różnych grupach badanych w okresie obserwacji, analizowane przy użyciu liniowego modelu mieszanego z losowym wyrazem wolnym (LMM). Wyniki modelowania metodą LMM zostały wyrażone w postaci szacunkowych średnich krańcowych i odpowiadających im przedziałów ufności (95% CI). Grupa A: niemowlęta otrzymujące *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowane bakterie z gatunku *L. acidophilus* (HA122); Grupa B: niemowlęta otrzymujące bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938; Grupa C: niemowlęta otrzymujące symetykon.



RYCINA 3 Odsetek niemowląt z pozytywną odpowiedzią na leczenie w każdej z badanych grup w 7., 14., 21. i 28. dniu badania w analizie PP. Za uczestników z pozytywną odpowiedzią na leczenie uznawano niemowlęta, u których uzyskano skrócenie średniego dobowego czasu płaczu (w minutach) o 50% wartości wyjściowej.

3.1 | Zdarzenia niepożądane i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (adherencja)

W żadnej z grup nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Adherencja terapeutyczna nie różniła się istotnie między trzema badanymi grupami (grupa A: 58/60 [96%]; grupa B: 55/59 [93,2%]; grupa C: 52/57 [91%]; $p = 0,1$).

4 | OMÓWIENIE WYNIKÓW

Według wiedzy posiadanej przez autorów jest to pierwsze badanie z randomizacją i grupą kontrolną, w którym wykazano skuteczność standaryzowanego wyciągu z *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) w leczeniu kolki niemowlęcej. Wyniki niniejszego badania wskazują, iż podawanie *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) dwa razy na dobę znacząco skracało czas płaczu niemowląt w 28. dniu badania w porównaniu z symetykonem, wykazując taką samą skuteczność co stosowanie bakterii z gatunku *L. reuteri* DSM 17938. W niedawnym badaniu ankietowym Tilburg i wsp. przeprowadzili wywiad z ponad 1000 amerykańskich matek w celu oceny częstości występowania zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego u niemowląt i małych dzieci. Częstość występowania kolki niemowlęcej u dzieci w wieku poniżej roku wynosiła 5,9%.²³ Z kolei w opublikowanej niedawno pracy prze-

glądowej niektórzy eksperci w przedmiotowej dziedzinie, na podstawie istniejącej literatury, wysunęli hipotezę, że prawdopodobna częstość występowania kolki niemowlęcej wynosi 20%.²² Pomimo dużego rozpowszechnienia kolki niemowlęcej oraz wysokich kosztów ponoszonych w związku z tym przez krajowe systemy opieki zdrowotnej samoograniczający się charakter kolki ograniczył badania mające na celu opracowanie patofizjologicznego modelu tego schorzenia. Trudno zatem wyjaśnić mechanizmy, w których preparaty komplementarne i alternatywne mogą łagodzić objawy kolki. Skuteczność preparatu ziołowego można częściowo tłumaczyć hipotezą, według której kolka niemowlęca może być związana z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego.⁴ Badania nad kontrolą neuronalną jelit oraz ontogenezą dojrzewania żołądka i jelita cienkiego wspierają koncepcję, że dysregulacja i niedojrzałość motoryki jelit przyczyniają się do rozwoju kolki niemowlęcej.⁴ Już w 2005 roku Savino i wsp., w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z randomizacją i grupą kontrolną, wykazali skuteczność preparatu ziołowego zawierającego *Matricaria recutita* L., *F. vulgare* M. var. *dulce* i *M. officinalis* u 41 karmionych piersią niemowląt z kolką niemowlęcą.¹⁵ Zainspirowani danymi klinicznymi Capasso i wsp. przeprowadzili badanie *in vivo* na modelu mysim, wykazując, że podawanie preparatu ziołowego znacząco modulowało motorykę przewodu pokarmowego.²⁴ Poprawę motoryki przewodu pokarmowego uzyskiwano głównie dzięki *Matricaria recutita*

i *M. officinalis*. W istocie wiadomo od dawna, że rumianek (*Matricaria recutita*) wykazuje zarówno działanie uspokajające^{25,26}, jak i przeciwskurczowe i przeciwzapalne.²⁷⁻²⁹ *Melissa officinalis* L. wykazuje natomiast działanie przeciwskurczowe, uspokajające i przeciwłkowe.^{30,32} Działanie przeciwskurczowe wydaje się występować głównie w obrębie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego, zarówno dzięki zawartości olejków eterycznych, jak i flawonoidów, zwłaszcza apigeniny i bisabololu.³⁰ Capasso i wsp. wykazali, że profil farmakologiczny preparatu ziołowego przewyższa profile farmakologiczne pojedynczych wyciągów w działaniu zmniejszającym motorykę przewodu pokarmowego, wysuwając hipotezę o możliwym oddziaływaniu synergistycznym między poszczególnymi składnikami.²⁴ Podsumowując, wszystkie te działania mogą częściowo wskazywać, że preparat ziołowy z powodzeniem radzi sobie z koliką niemowląt poprzez wywieranie pozytywnego wpływu na motorykę przewodu pokarmowego. W niniejszym badaniu bakterie z gatunku *L. reuteri* DSM 17938 wykazywały wyższą niż symetykon skuteczność w leczeniu kolki niemowlęcej – zarówno w zakresie głównego, jak i drugorzędowego punktu końcowego, potwierdzając wyniki poprzednich badań z randomizacją i grupą kontrolną.^{10-12,33} Jego skuteczność była porównywalna ze skutecznością standaryzowanego wyciągu z *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122). Potencjalna rola zmienionej mikrobioty jelitowej w patogenezie kolki niemowląt została ostatnio zaproponowana jako wyjaśnienie skuteczności probiotyków.¹¹ Savino i wsp. stwierdzili, że bakterie *Escherichia coli* występują częściej w stolcu niemowląt z koliką i spekulowali, że fermentacja prowadzona przez pałeczki jelitowe w jelicie grubym i wynikające z niej nadmierne wytwarzanie powietrza w świetle jelit może prowadzić do aerofagii i bólu.³⁴ De Weerth i wsp. Stwierdzili niedawno, że niemowlęta z koliką wykazują mniejszą różnorodność i stabilność mikrobioty w porównaniu z niemowlętami bez kolki.³⁵ Probiotyki mogą również bezpośrednio modulować motorykę przewodu pokarmowego u niemowląt z koliką.^{36,37} Dodatkowo, oprócz powyższych roślin zielnych, standaryzowany wyciąg, który ocenialiśmy w naszym badaniu, zawiera tyndalizowane bakterie z gatunku *L. acidophilus* (HA122). Probiotyk ten wykazał działanie przeciwzapalne i przeciwwzakaźne *in vitro*.³⁸⁻⁴⁰ Proces tyndalizacji eliminuje ryzyko związane z podawaniem żywych bakterii, pozostawiając nienaruszone niektóre czynniki rozpuszczalne, które mogą potencjalnie wywierać korzystne działanie.¹⁸ Spekulujemy, że dodanie do preparatu ziołowego tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) pomaga przywrócić prawidłową mikrobiotę, przyczyniając się w ten sposób do łagodzenia objawów kolki u niemowląt. Wykazano, że wydzielane przez pałeczki *Lactobacillus* czynniki stanowią bogate źródło bakteriocyn, które ograniczają wzrost i aktyw-

ność różnych drobnoustrojów chorobotwórczych, poprawiając integralność bariery śluzówkowej jelit i modulując wydzielanie mediatorów zapalnych.¹⁸ W odróżnieniu od poprzednich badań prowadzonych na bakteriach z gatunku *L. reuteri*,^{10,12,33} w których wykazano skuteczność w kolce niemowląt głównie w przypadku niemowląt karmionych piersią, w naszym badaniu nie wykazaliśmy żadnej różnicy między niemowlętami karmionymi wyłącznie lub częściowo piersią a niemowlętami karmionymi sztucznie w żadnej z trzech badanych grup. Mimo niewielkiej liczebności niemowląt karmionych wyłącznie sztucznie, obserwacje te mogą sugerować, że skuteczność preparatów eksperymentalnych jest niezależna od sposobu karmienia.

Z przeprowadzonym przez nas badaniem wiążą się oczywiście pewne ograniczenia. Po pierwsze, z powodu różnic między użytymi w badaniu trzema preparatami eksperymentalnymi, nie mieliśmy możliwości przeprowadzenia badania z randomizacją i grupą kontrolną w warunkach zaślepienia. Na uzyskane przez nas wyniki mógł wpłynąć otwarty charakter badania. W szczególności nie możemy wykluczyć, że skuteczność *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122) może częściowo tłumaczyć powszechne przekonanie rodziców, że „naturalny produkt to produkt bezpieczny”. Na uzyskane wyniki mógł również wpłynąć brak placebo. Innym istotnym ograniczeniem badania, podobnym do ograniczeń w poprzednich badaniach dotyczących kolki niemowląt, był brak obiektywnego sposobu oceny czasu płaczu i czasu grymaszenia u niemowląt – parametry te oceniane były bowiem wyłącznie na podstawie relacji rodziców.

5 | WNIOSEK

Z przeprowadzonego badania wynika, że zarówno podawanie *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. i tyndalizowanych bakterii z gatunku *L. acidophilus* (HA122), jak i samych bakterii z gatunku *L. reuteri* DSM 17938 jest znamienne skuteczniejsze w łagodzeniu objawów kolki od podawania symetykonu. W celu potwierdzenia tych wstępnych wyników konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanego badania z randomizacją i grupą kontrolną prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

KONFLIKT INTERESÓW

Annamaria Staiano pełniła funkcję badacza i członka komisji doradczej na rzecz następujących firm: D.M.G, Valeas, Angelini, Milte, Danone, Nestle, Sucampo i Menarini. Erasmo Miele pełnił funkcję prelegenta, badacza i członka komisji doradczej na rzecz następujących firm: Abbvie, Angelini, Bioprojet, Ferring, Menarini, Milte i Valeas. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

UDZIAŁ POSZCZEGÓLNYCH WSPÓŁAUTORÓW W POWSTANIU PUBLIKACJI

MM, DU, FPG i ES przyczynili się do opracowania koncepcji i konstrukcji badania, analizy i interpretacji danych, przygotowania wersji roboczej artykułu i zatwierdzenie ostatecznej wersji do publikacji. CT, DDG, IR i SV byli odpowiedzialni za gromadzenie danych, przygotowanie wersji roboczej artykułu i zatwierdzenie ostatecznej wersji do publikacji. CR, AC, EM i AS przyczynili się do opracowania koncepcji i konstrukcji badania, dokonując krytycznej recenzji artykułu pod kątem ważnych treści stanowiących przedmiot własności intelektualnej, a także zatwierdzenia ostatecznej wersji do publikacji. DB przyczynił się do opracowania koncepcji i konstrukcji badania, dokonując krytycznej recenzji artykułu pod kątem ważnych treści stanowiących przedmiot własności intelektualnej, a także zatwierdzenia ostatecznej wersji do publikacji. Wszyscy współautorzy zatwierdzili ostateczną wersję złożonego manuskryptu i biorą pełną odpowiedzialność za wszystkie aspekty swojej pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, Gallagher S, Oberklaid F. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics*. 2006;117:836–842.
2. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84:398–403.
3. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519–1526.
4. Camilleri M, Park SY, Scarpato E, Staiano A. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29. <https://doi.org/10.1111/nmo.12943>.
5. Petzoldt J, Wittchen HU, Wittich J, Einsle F, Höfler M, Martini J. Maternal anxiety disorders predict excessive infant crying: a prospective longitudinal study. *Arch Dis Child*. 2014;99:800–806.
6. Lee C, Barr RG, Catherine N, Wicks A. Age-related incidence of publicly reported shaken baby syndrome cases: is crying a trigger for shaking? *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28:288–293.
7. Howard CR, Lanphear N, Lanphear BP, Eberly S, Lawrence RA. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med*. 2006;1:146–155.
8. Morris S, James-Roberts IS, Sleep J, Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing crying and sleeping problems. *Arch Dis Child*. 2001;84:15–19.
9. Cohen-Silver J, Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. *Clin Pediatr*. 2009;48:14–17.
10. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (America Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119:e124–e130.
11. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e256–33.
12. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162:257–262.
13. Sung V, Hiscock H, Tang ML, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomized trial. *BMJ*. 2014;348:2107.
14. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant colic-what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:668–686.
15. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127:720–733.
16. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19:335–340.
17. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*. 2012;61:1007–1015.

18. Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S18–S22.
19. Alves JG, de Brito Rde C, Cavalcanti TS. Effectiveness of *Mentha piperita* in the treatment of infantile colic: a crossover study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:981352.
20. Barr RG, Kramer MS, Leduc DG, McVey-White L, Pless IB. Parental diary of infant cry and fuss behavior. *Arch Dis Child*. 1988;63:380–387.
21. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159:702–706.
22. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:531–537.
23. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166:684–689.
24. Capasso R, Savino F, Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytother Res*. 2007;21:999–1101.
25. Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): an overview. *Pharmacogn Rev*. 2011;5:82–95.
26. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:378–382.
27. Dell'Agli M, Di Lorenzo C, Badea M, et al. Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53:403–413.
28. Maschi O, Cero ED, Galli GV, Caruso D, Bosisio E, Dell'Agli M. Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *J Agric Food Chem*. 2008;56:5015–5020.
29. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+) channels activation. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:75.
30. Soulimani R, Younas C, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieux G. Biological activity study of *Melissa officinalis* on central nervous system by in vivo mouse and duodenum of in vitro rat. *Plant Med Phytother*. 1993;26:77–85.
31. Feliú-Hemmelmann K, Monsalve F, Rivera C. *Melissa officinalis* and *Passiflora caerulea* infusion as physiological stress decreaser. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6:444–451.
32. Hajhashemi V, Safaei A. Hypnotic effect of *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* extracts in mice. *Res Pharm Sci*. 2015;10:477–484.
33. Chau K, Lau E, Greenberg S, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166:74–78.
34. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breast-fed infants. *Acta Paediatr*. 2009;98:1582–1588.
35. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131:e550–e558.
36. Kannampalli P, Pochiraju S, Chichlowski M, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) and prebiotic prevent neonatal inflammation-induced visceral hypersensitivity in adult rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1694–1704.
37. Wu RY, Pasyk M, Wang B, et al. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and *rhamnosus* strains. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:e205–e214.
38. Liévin-Le Moal V. A gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agent: the heat-treated *Lactobacillus* LB. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:57–75.
39. Huang IF, Lin IC, Liu PF, et al. *Lactobacillus acidophilus* attenuates Salmonella-induced intestinal inflammation via TGF- β signaling. *BMC Microbiol*. 2015;15:203.
40. Patman G. Gut microbiota: *Lactobacillus acidophilus* opens the door to butyrate. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:552.

Humana EXPERT AC



Wskazania:

- ✓ Kolka jelitowa
- ✓ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- ✓ Zaparcia czynnościowe

Od urodzenia

Innowacyjny skład

- ✓ **Lipomilk®** to lekkostrawna mieszanka lipidowa opracowana wyłącznie dla Humana, która jest **bogata w β-palmitynian**.
- ✓ **Galaktooligosacharydy (GOS)** i **β-palmitynian** zmiękczej konsystencję stolca, regulują pracę jelit i zmniejszają nasilenie kolki.^{1,2}
- ✓ **Białko** serwatkowe poddane **częściowej hydrolizie**, aby umożliwić łatwiejsze trawienie i szybsze opróżnianie żołądka.³
- ✓ **Obniżona zawartość laktozy**, przez co ogranicza się gromadzenie gazów.⁴



1,5 g/100 ml

0,32 g/100 ml

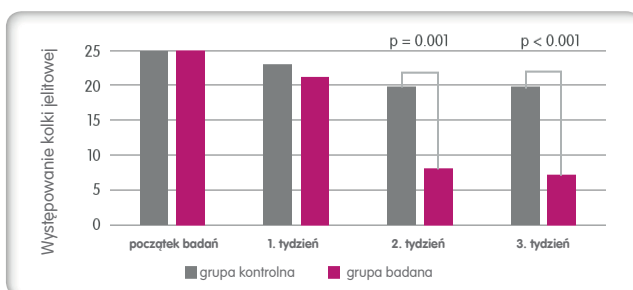


Skuteczność poparta badaniami⁵

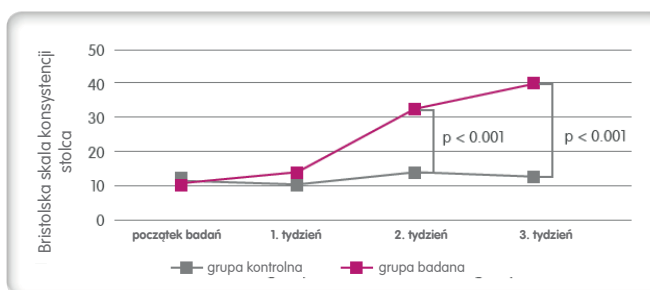
Badania porównujące żywienie:

- ✓ specjalistyczną formułą z hydrolizatem białka, β-palmitynianem, galaktooligosacharydami i zmniejszoną zawartością laktozy
- ✓ standardową mieszanką dla niemowląt z pełnym białkiem, regularną zawartością laktozy i bez dodatku β-palmitynianu

Zmniejszenie występowania kolki



Znacznie zmiękczone konsystencja stolca



ETAP 1

Humana EXPERT AC

Dla poprawy tolerancji pokarmu

w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, kolce jelitowej i zaparciach czynnościowych



ETAP 2



Powrót do standardowej formuły mleka

¹Havlicekova Z. et al. Nutr J 2016; ²Gibson et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; ³Vandenplas et al. Acta Paediatr 2014; ⁴Zeevenhooven et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;

⁵Di Costanzo et al., Int J Nutr Sci & Food Tech 2018.

Ważna informacja: Karmienie piersią jest najwłaściwszą metodą żywienia niemowląt. Przed podjęciem decyzji o zmianie sposobu żywienia matka powinna zasięgnąć porady lekarza. Humana Expert AC to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Produkt ten powinien być stosowany pod nadzorem lekarza.

Humana benelife[®] AColic

suplement diety



Kolka jelitowa jest jedną z częstszych dolegliwości pojawiających się już w pierwszych tygodniach życia i dotyczy od 25 do 40% niemowląt.^{1,2} Humana benelife AColic powstał w celu ograniczenia przyczyn i łagodzenia objawów kolki jelitowej.^{3,4}



Fitoterapeutyki



Rumianek
Matricaria chamomilla L.

Melisa *Melissa officinalis* L.

- ✓ zioła o właściwościach uspokajających i przeciwskurczowych, łagodzących wzdęcia^{5,6}



Probiotyki



Tyndalizowany
Lactobacillus
acidophilus HA122

- ✓ promuje wzrost i utrzymanie korzystnego składu mikroflory jelitowej⁷
- ✓ korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z żywymi probiotykami⁸

- ✓ naturalny i innowacyjny skład
- ✓ przebadany klinicznie (skuteczniejszy w łagodzeniu objawów kolki jelitowej od symetikonu)³

- ✓ bezpieczny i skuteczny (efekty widoczne po kilku dniach)³
- ✓ przyjemny ziołowy smak i wygodna forma podania
- ✓ bez konserwantów i bezglutenowy



DAWKOWANIE: 1 ml dwa razy dziennie bezpośrednio do ust przy użyciu pipety dozującej dołączonej do opakowania. Od urodzenia.

SKŁADNIKI: fruktoza, woda oczyszczona, ekstrakt z liści melisy (*Melissa officinalis* L.), ekstrakt z kwiatów rumianku (*Matricaria chamomilla* L.), tyndalizowane bakterie kwasu mlekowego: *Lactobacillus acidophilus* HA122 (BCCM / LMGID11722) (z **mleka i soi**), kwas: kwas mlekowy.

Wartość odżywcza		Na dawkę (2x1 ml)*	Na 100 ml
Wartość energetyczna	kJ kcal	26 6	1300 305
Tłuszcz	g	0,0	0,0
w tym: kwasy nasycone	g	0,0	0,0
Węglowodany	g	1,5	76,0
w tym: cukry	g	1,5	75,0
Białko	g	0,0	0,0
Sól	g	0,00	0,00
Ekstrakt z kwiatów rumianku	mg	18,0	900
Ekstrakt z liści melisy	mg	37,1	1857
Lactobacillus acidophilus (tyndalizowane)	cfu	2 x 10 ⁹	100 x 10 ⁹

¹Wolke et al.; Journal of pediatrics. 2017; 185: 55-61; ²PCynthia R. Howard et al. Breastfeeding medicine. 2006; (1); 3; ³Martinelli et al.; Neurogastroenterol Motil. 2017; 29 (12): 1-8; ⁴Ummarino et al.; J pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61 (4):12; ⁵Gardiner et al.; Pediatrics in Review. 2000; 21 (2):44-57; ⁶Singh et al.; Pharmacogn Rev. 2011; 5 (9):82-95; ⁷Piqué et al.; Int J Mol Sci. 2019; 20 (10):1-30; ⁸Gomes & Malcata; Trends Food Sci Technol. 1999; 10 (4-5): 139-157.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci poniżej 3. roku życia. Nie należy przekraczać zalecanej dziennej dawki. Suplementy diety nie stanowią substytutu zróżnicowanej i urozmaiconej diety oraz zdrowego stylu życia. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.