

PROBIOTIKA V TERAPII CHOROB TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ

Prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, subkatedra gastroenterologie IPVZ, Praha

Probiotika jsou nepatogenní mikroorganismy většinou lidského původu, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele a umožňují předejít nebo zlepšit některé choroby. Probiotika mohou být dočasnou součástí střevní mikroflóry, ale jejich množství není dostatečné pro terapeutické účely. Činnost střevní mikroflóry (včetně probiotických kmenů) vyžaduje přítomnost nutričních substrátů (prebiotik), tj. různých druhů vlákniny a oligosacharidů. Prebiotika jsou štěpena mikrobiálními enzymy za vzniku látek nezbytných pro metabolismus a funkce střevní sliznice. Probiotika vykazují řadu příznivých účinků, které opravňují jejich terapeutické použití. Za tím účelem musí probiotika splnit řadu požadavků dokládajících jejich účinnost a bezpečnost. Použití probiotik u chorob trávicího ústrojí se zakládá na experimentálních a klinických studiích u idiopatických střevních zánětů, infekčních a postantibiotických enterokolitid, syndromu dráždivého střeva, jaterních chorob a některých dalších afekcí. Probiotická terapie má fyziologický charakter a její bezpečnost je vysoká. Tato koncepce přináší nové terapeutické možnosti u řady chorob trávicího ústrojí a její význam se bude zvyšovat s přibývajícím poznatky a zkušenostmi.

Klíčová slova: probiotika, prebiotika, mikrobiální interferenční terapie, choroby trávicího ústrojí.

PROBIOTICS IN THERAPY OF DIGESTIVE DISEASES

Probiotics are nonpathogenic microorganisms mostly of human origin which, when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host and enable to prevent or improve some diseases. Probiotics may constitute a temporary component of intestinal microflora, but their concentration is not sufficient for therapeutic purposes. The viability of intestinal microflora (including probiotic strains) requires the availability of nutritional substrates (prebiotics), i.e. various types of fiber and oligosaccharides. Prebiotics are cleaved by microbial enzymes to various substances indispensable for metabolic and functional activities of the intestinal mucosa. Probiotics display favourable effects which qualify them for therapeutic use. For this purpose probiotics have to fulfil a series of requirements verifying their efficacy and safety. The administration of probiotics in digestive diseases is substantiated by experimental and clinical studies in inflammatory bowel diseases, infective and postantibiotic colitides, irritable bowel syndrome, liver diseases and some other conditions. Probiotic therapy has a physiologic character and its safety is high. This therapeutic concept opens new possibilities in a couple of digestive diseases and its importance will increase with growing knowledge and experience.

Key words: probiotics, prebiotics, microbial interference therapy, digestive diseases.

Střevní mikroflóra (MF)

Střevní MF je dvojího druhu: **rezidentní a importovaná (probiotická)**. Jako rezidentní MF označujeme mikrobiální obsah zdravého střeva. Trávicí trubice lidského plodu je sterilní. Jeho kolonizace začíná při spontánním porodu průchodem plodu porodním kanálem. Následná kolonizace je fázový proces závislý na složení potravy. V definitivním stavu obsahuje střevní MF přibližně 400 mikrobiálních kmenů v celkovém počtu asi 10^{14} prokaryotických jedinců, což je 10krát více než eukaryotických buněk lidského organismu. Speciální kultivační metody dovolují identifikovat jen 20–40% zástupců střevní MF. Teprve nedávno zavedené metody molekulární mikrobiologie (stanovení 16S RNA a rDNA) umožňují značné rozšíření znalostí o složení střevní MF (1). MF trávicí trubice se liší v jednotlivých oddílech (proximodistální gradient) a střevní MF je stratifikována také horizontálně do několika kompartmentů, z nichž nejvýznamnější je MF slizniční, která má významnou úlohu v patogeneze idiopatických střevních zánětů (2).

Gastrointestinální ekosystém

Střevní MF byla v minulosti sledována převážně jen v patogenetických vztazích k hostiteli, tj. v souvislosti s výskytem infekčních chorob. V současnosti ji však chápeme jako **postnatálně získaný orgán**, který tvoří se střevním epitelem a slizničním imunitním systémem střeva vysoce integrovaný celek označovaný jako **gastrointestinální ekosystém**. Morfologická a funkční zralost trávicí trubice vyžaduje přítomnost všech tří složek, mezi nimiž jsou četné interakce, jakož i složité a křehké rovnováhy. Výstupem těchto interakcí je modelace vývoje, morfologie a funkce jednotlivých složek i trávicí trubice jako celku. Porucha rovnováhy na podkladě vrozených nebo získaných změn kterékoliv složky může způsobit patologické změny trávicí trubice (3).

Prebiotika

Nezbytnou podmínkou existence střevní MF je přítomnost **prebiotik**. Jsou to nutriční substráty, které nejsou natravitelné buněčnými enzymy trávicího ústrojí. U člověka patří k prebiotikům zejména různé formy vlákniny (celuló-

za, pektiny, xylany) a oligosacharidů (zejména fruktooligosacharidy, např. inulin), laktulóza a laktosacharóza. Reakčními produkty štěpení prebiotik mikrobiálními enzymy jsou krátké mastné kyseliny (zejména kyselina máselná), některé aminokyseliny, polyaminy, růstové faktory, vitaminy a antioxidanty. Tyto látky se významně podílejí na výživě střevního epitelu a řadě dalších metabolických procesů. Směsí probiotik a prebiotik se označují jako **synbiotika (eubiotika)**. Tyto společně modelují střevní MF ve prospěch hostitele od jeho narození.

Probiotika a mikrobiální interferenční terapie

Probiotika jsou živé mikroorganismy převážně lidského původu, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele (importovaná kmenová MF). Zakladatelem učení o probiotikách je ruský mikrobiolog I. I. Mečnikov (1845–1916), který je autorem koncepce **antibiózy**, tj. potlačování růstu a jiných životních projevů jednoho mikroorganismu jiným mikroorganismem. Tato koncepce došla potvrzení Flemingovým ob-

jevem penicilinu a následnou érou antibiotik. Mečnikov sám viděl realizaci této koncepce v tzv. **mikrobiální interferenční terapii**. Její podstatou je podávání některých kmenů kmenzální MF k změně a stabilizaci rezidentní střevní MF. Tímto způsobem lze příznivě ovlivnit zdravotní stav hostitele a dosáhnout prevence některých chorob nebo zlepšení jejich průběhu. V současnosti nejčastěji užívanými probiotiky jsou různé *Lactobacily* (zejména *L. casei spec. rhamnosus*, označovaný také jako *Lactobacillus GG*), *bifidobakterie*, některé nepatogenní kmeny *Escherichia coli* a kvasinka *Saccharomyces boulardii*.

Předpokladem pro označení určitého mikroorganismu jako „probiotikum“ je prokázána účinnost a bezpečnost za doporučených podmínek použití pro definovanou zdravotní situaci, metodu aplikace a dávkování. Základní požadavky kladené na probiotika jsou uvedeny v *tabulce 1*. Zásadní význam pro získání dalších poznatků o probiotikách má jejich genomická analýza, která se v poslední době rychle rozvíjí. Požadavky na lidský původ probiotik a jejich aplikaci v živém stavu jsou relativizovány skutečností, že *S. boulardii* má probiotické účinky a není lidského původu a že některé účinky vykazují také mikrobiální komponenty (např. peptidoglykan a lipopolysaccharid). Vlastnosti probiotik, které jsou doloženy experimentálně a jsou předpokladem jejich klinického použití, jsou shrnuty v *tabulce 2*.

Probiotika u chorob trávicího ústrojí

Přehled afekcí trávicího ústrojí, u nichž byla dosud probiotika použita, podává *tabulka 3*.

Idiopatické střevní záněty (ISZ)

Vznikají při selhání regulace odpovědi slizničního imunitního systému na antigenní podněty ze střevního lumen. Jejich hlavním zdrojem je rezidentní MF. Některé její kmeny jsou schopné u geneticky disponovaných jedinců způsobit chorobu, jiné se chovají neut-

Tabulka 1. Probiotika – požadavky

- podrobná definice a typizace
- žádné patogenní vlastnosti
- odolnost k žaludeční kyselině a žluči
- schopnost kolonizace tračníku
- adherence k střevnímu epitelu
- příznivý účinek na zdravotní stav
- bezpečnost
- lidský původ
- aplikace v živém stavu

Tabulka 2. Probiotika – vlastnosti

- kompetice s patogeny o epitelální adhezi
- tvorba bakteriostatických a baktericidních peptidů (mikrocinů a kolicinů)
- regulace funkce střevní bariéry a mikrobiální translokace
- modulace funkce střevních epitelů a dendritických buněk
- ovlivnění lokální a systémové imunity
- zábrana přerůstání patogenů
- stimulace eliminace toxinů
- tvorba steroidů z cholesterolu
- ovlivnění sekrece hlenu, vstřebávání, motility a průtoku krve splachníkem

Tabulka 3. Probiotika u chorob trávicího ústrojí

- idiopatické střevní záněty (idiopatická proktokolitida, Crohnova kolitida, pouchitida)
- infekční a postantibiotické enterokolitidy
- deficit laktázy
- syndrom dráždivého střeva
- divertikulární nemoc tračníku
- jaterní choroby
- akutní pankreatitida
- infekce *H. pylori*

Tabulka 4. Kmenzální mikroflóra při idiopatických střevních zánětech

Protektivní	Agresivní
Laktobacily	Některé kmeny <i>Bacteroides</i>
Bifidobakterie	<i>Enterococcus faecalis</i>
Některé kmeny <i>E. coli</i>	<i>Enteroinvazivní E. coli</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Eubacterium</i>
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Fusobacterium varium</i>
<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>

rálně nebo mají protektivní účinek (*tabulka 4*). Optimální terapie ISZ vyžaduje odstranění dominantních mikrobiálních antigenů a blokádu odpovědi slizničního imunitního systému na tyto podněty. Z tohoto pohledu působí antibiotika a probiotika v terapii ISZ komplementárně (14). Antibiotika eliminují agresivní mikrobiální kmeny při akutních zánětlivých projevech a komplikacích ISZ. Probiotika příznivě ovlivňují různými mechanismy porušenou rovnováhu jednotlivých složek gastrointestinálního ekosystému (*tabulka 5*).

Při *idiopatické proktokolitidě (IPK)* byla použita nejčastěji *Escherichia coli Nissle 1917 (ECN)* a dále *S. boulardii*, různé kmeny *bifidobakterií* a směsné probiotikum *VSL#3* (4 kmeny *Lactobacilů*, 3 kmeny *bifidobakterií* a *Streptococcus salivarius*). *ECN* prokázala v několika dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích stejnou účinnost jako mesalazin v udržení remise (6). Při lehkém a středně těžkém relapsu IPK je kombinace probiotika a mesalazinu výhodnější než monoterapie mesalazinem. Kombinace rovněž umožňuje snížit dávku mesalazinu, takže probiotikum má v této kombinaci šetřící efekt (17).

Terapie *Crohnovy kolitidy* v remisi probiotikem (*ECN*) je prováděna jen polovičním

Tabulka 5. Probiotika při idiopatických střevních zánětech – účinky a jejich mechanismy

Inhibice střevních patogenů

- snížení pH střevního obsahu
- sekrece mikrocinů a kolicinů
- kompetice o membránové receptory kolonocytů
- blokáda epitelální vazby patogenů
- inhibice epitelální invaze

Posílení epitelální a slizniční bariéry

- tvorba krátkých mastných kyselin (zejména butyrátu)
- zvýšená produkce hlenu
- snížení propustnosti bariéry

Úprava imunoregulací

- indukce exprese a sekrece IL-10 a TGFβ
- stimulace tvorby sekrečního IgA
- snížení exprese TNFα

počtem relapsů ve srovnání s placebem (7). Kombinace probiotika (*S. boulardii*) a mesalazinu v udržovací terapii Crohnovy kolitidy je mnohem účinnější než monoterapie mesalazinem. Sukcesivní podávání antibiotika (rifaximinu) a probiotika (VSL#3) po chirurgické terapii Crohnovy nemoci je prováděno jen polovičním množstvím relapsů ve srovnání s monoterapií mesalazinem.

Probiotická terapie (VSL#3) aplikovaná od uzávěru dočasné ileostomie výrazně snižuje vznik *akutní pouchitidy* a zabraňuje relapsu *chronické pouchitidy* po dosažení remise antibiotiky (4).

Enterokolitidy různé etiologie

Infekční a postantibiotické enterokolitidy jsou v řadě případů předmětem probiotické terapie (5, 13). Příznivý účinek byl pozorován u *akutních dětských průjmů*, zejména virových, při aplikaci různých probiotik (*Lactobacily*, *bifidobakterie*, *nepatogenní E. coli*). **Postantibiotická enterokolitida** je nejčastěji vyvolána *Clostridiem difficile*. V jejím léčení se uplatňuje *S. boulardii*. Obsahuje proteázu, která inaktivuje epiteliální receptor klostridiového toxinu. *S. boulardii* se doporučuje spolu s antibiotiky v terapii akutního onemocnění a formou monoterapie v remisi k prevenci relapsu (12). **Průjem cestovatelů** je polyetiologické onemocnění, u něhož se osvědčují antimikrobiální léky i probiotika. Z těch se užívá nejčastěji *Lactobacillus GG* a *S. boulardii*, které přinášejí úlevu asi u poloviny nemocných. **Průjmy po léčbě zářením** byly příznivě ovlivněny podáváním *Lactobacillus rhamnosus* (19).

Intolerance laktózy způsobená získaným nebo vrozeným deficitem enterocytární laktázy je ovlivnitelná kromě eliminační diety podáváním mikrobiálních laktáz nebo preparátů obsahujícími *Lactobacily* v acidorezistentní galenické formě.

Syndrom dráždivého střeva

Použití probiotik se opírá o studie popisující změny střevní MF u této afekce. Byly použity různé kmeny *Lactobacillů*, *bifidobakterií* a *ECN*. *L. acidophilus* v kombinaci s prebiotikem se osvědčil u nemocných s průjmem jako hlavním příznakem. Stejný účinek byl pozorován při podávání *S. boulardii*. Kombinace *L. plantarum* a *B. breve* výrazně snížilo bolest a některé další příznaky. *ECN* vedla k úpravě zácpy jako hlavního příznaku ve dvou kontrolovaných studiích (9, 10). Tato indikace vyžaduje další studie k vyloučení placebového efektu a přesnější definici nemocných vhodných k léčení probiotiky.

Divertikulární nemoc tračníku

E. coli Nissle výrazně prodlužuje remisi u symptomatické nekomplikované divertikulární

nemoci (3). Kombinace probiotika a mesalazinu je rovněž považována za optimální režim při endoskopickém a histologickém nálezu divertikulární kolitidy, kterou je ovšem třeba bezpečně odlišit od idiopatické a Crohnovy kolitidy (18).

Jaterní choroby

Probiotika a prebiotika mají předpoklady uplatnit se v léčení jaterní encefalopatie. Probiotika štěpí nevstřebatelné cukry (vlákninu, laktulózu) s tvorbou krátkých mastných kyselin, kyslíčnicku uhličitého a poklesem pH střevního obsahu. Následkem je osmotický průjem a snížení mikrobiálních kmenů obsahujících ureázu a deaminázy, což vede k poklesu amoniaku a dalších toxických produktů ve střevě. Klinické práce jsou ve shodě s těmito předpoklady (2, 15).

Akutní pankreatitida

L. plantarum a vláknina aplikované nasojunální sondou vedly v placebem kontrolované studii k významnému snížení infikované pankreatické nekrózy a abscesů u nemocných s akutní pankreatitidou (11).

Infekce H. pylori

Některé kmeny *Lactobacillů* příznivě ovlivňují projevy infekce *H. pylori*: snižují aktivitu ureázy a ornithindekarboxylázy v žaludeční sliznici, jakož i nežádoucí účinky eradikačního režimu a působí pravděpodobně i profylakticky na vznik infekce (1).

Dávkování

Denní dávka probiotika schopná vyvolat určitý fyziologický nebo terapeutický účinek se odhaduje na 10^8 – 10^{10} kolonií (CFU). Přesnější stanovení závisí na skutečnosti, že lze těžko odhadnout počet životaschopných mikrobiotů, které dosáhnou cílové lokalizace. Tento počet výrazně závisí na použité farmaceutické technologii. Aplikační metody schopné ochránit probiotika před negativními vlivy v trávicí trubici (např. působením trávicích sekretů) mohou příznivě ovlivnit jeho dávku potřebnou k dosažení požadovaného účinku. V takovém případě lze předpokládat také vyšší terapeutický účinek prebiotik a důsledku jejich enzymové konverze, která se realizuje až v tlustém střevě. Prebiotika jsou vesměs směsí polysacharidů různých molekulové hmotnosti a určení jejich

jednotlivých součástí, které se stávají substráty enzymové interakce s probiotiky, vyžaduje další studie. Předpokládá se, že denní dávka účinné součásti prebiotika (substrátu) je 1–3 g u dětí a 10–15 g u dospělých.

Pro praxi je třeba zdůraznit, že probiotika obsahující živé mikrobioty je třeba uchovávat v chladničce při teplotě do 8 °C. Tyto preparáty mají také poměrně krátkou expirační dobu (do několika měsíců), a je proto žádoucí úzká spolupráce mezi lékařem, farmaceutem a dodavatelem.

Bezpečnost probiotik

Probiotika jsou vesměs kmeny komenzálních nepatogenních mikroorganizmů. Léčba probiotiky má fyziologický charakter. Její bezpečnost je vysoká a lze předpokládat dobrou compliance nemocných. Je však třeba počítat s určitým rizikem samoléčitelství, zejména prostřednictvím různých komerčních potravinových doplňků, které většinou nesplňují požadavky probiotické terapie.

Při podávání probiotik, zejména dlouhodobě, se doporučuje uvážit, zda jejich aplikace není spojena s možností vysoké translokace z trávicí trubice (např. při léčbě zářením, krvavých průjmech, imunosupresi, recentní chirurgii dutiny ústní a trávicí trubice). V těchto případech je třeba zvýšené opatrnosti pro možnost sekundární infekce.

Závěr

Počet experimentálních a klinických prací s tematikou probiotik a prebiotik se výrazně zvýšil v posledních 10–15 letech. Přestože jsou probiotika velmi perspektivní terapeutickou koncepcí, je třeba připustit, že se nacházíme na začátku jejího využití a že jsme zatím poznali jen některé její možnosti. Aplikace metod molekulární mikrobiologie, genetiky a imunologie v oblasti probiotik však dovoluje předpokládat, že budoucnost tohoto terapeutického principu je v řadě směrů velmi slibná, zejména při znalosti úplného genomu dalších probiotik. Jako perspektivní budoucí cíle lze uvést řízenou postnatální kolonizaci trávicí trubice, využití probiotik jako nosiče vakcin a přípravu rekombinantních probiotik s *in situ* tvorbou a cílenou aplikací terapeutických molekul.

Tato práce je podporována granty IGA-MZ ČR NK 7366-3 a GA-ČR 303/04/0849.

Literatura

1. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al: Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–2749.
2. Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M, et al. Komplexná liečba chronickej hepatálnej encefalopatie doplnená probiotikom. *Čas Lék Česko* 2004; 143: 324–328.
3. Frič P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 313–315.
4. Frič P. Probiotika v terapii idiopatických střevních zánětů. *Postgrad Med* 2004; 6: 123–125.

5. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54–60.
6. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
7. Malchow HR. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A novel approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–658.
8. Mc Cracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cellular Microbiology* 2001; 3: 1–11.
9. Möllenbrink M, Bruckschen E. Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *E.coli*-Bakterien. *Med Klin* 1994; 89: 587–593.
10. Müller-Lissner S. Kolonflora und chronische Obstipation. In Hacker J, Kruis W (eds): *Darmflora in Symbiose und Pathogenität*. 3. Interdisziplinäres Symposium. A Nissle Gesellschaft, Hagen, 1998: 145–151.
11. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early nutrition in patients with acute pancreatitis. *Brit J Surg* 2002; 89: 1103–1107.
12. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S11–S13.
13. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046–1049.
14. Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 44–50.
15. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61: 307–313.
16. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44–54.
17. Tursi A, Brandlmarte G, Giorgetti GM, et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 126–131.
18. Tursi A. Mesalazine for diverticular disease of the colon – a new role for an old drug. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 69–74.
19. Urbanczek H, Kazar T, Mezes I, et al. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiophilus* in patients with radiation-induced diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 391–396.
20. Vaughan EE, Schut F, Heilig HGJ, et al. A molecular view of the intestinal ecosystem. *Cur Issues Intest Microbiol* 2000; 1: 1–12.