

Místo probiotik v léčbě (nejen) gastrointestinálních chorob

MUDr. Oldřich Stibůrek, MUDr. Veronika Příbramská, prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika, FN Brno

Historie využívání probiotik člověkem sahá daleko do minulosti. Lidské střevo je osídleno mikroorganismy, jejichž počet daleko přesahuje množství samotných buněk našeho těla, a správné složení této mikroflóry hraje velmi důležitou roli. Probiotika svým lokálním i systémovým působením pozitivně ovlivňují řadu orgánů a jejich funkcí a navíc jde o přípravky velmi bezpečné s minimem nežádoucích účinků. Existuje velmi široká škála nejrůznějších probiotických preparátů. Jejich konkrétní účinky ovšem lze často obtížně exaktně pozorovat a hodnotit, což plyne z faktu, že se nejedná o přesně definované chemické látky, ale živé (mikro)organismy.

Klíčová slova: probiotika, prebiotika, střevní mikroflóra, bariérová funkce střeva, imunita, využití probiotik v praxi.

The place of probiotics in the treatment of (not only) gastrointestinal diseases

The history of probiotic use by man dates back to the remote past. The human intestine is colonized by microorganisms the number of which far exceeds that of the human body cells, and the proper composition of the microflora plays a very important role. By both local and systemic effects, probiotics positively affect numerous organs and their function while being very safe with minimum adverse effects. There is a wide range of various probiotic preparations. However, their specific effects are often difficult to observe and assess exactly, which results from the fact that they are not precisely defined chemical substances but live (micro)organisms.

Key words: probiotics, prebiotics, intestinal microflora, intestinal barrier function, immunity, probiotic use in practice.

Interní Med. 2009; 11 (1): 25–29

Úvod

Podle aktuální WHO definice jsou probiotika „živé mikroorganismy, které podávané v dostatečném množství mají pozitivní vliv na hostitele/příjemce“.

Už v Bibli, v kapitole Genesis, stojí, že Abrahám své dlouhověkosti dosáhl konzumací kyselého mléka. O kysaných mléčných produktech se v kladném slova smyslu dovídáme i z dalších písemností a je jasné, že už ve starověku bylo dobře známo, že jejich konzumace vede k dlouhému a zdravému životu. V historii výzkumu blahodárně působících mikroorganismů hrálo důležitou roli několik významných jmen. Předně je třeba zmínit mikrobiologa a biochemika ruského původu Ilju Mečnikova, který si všiml, že obyvatelé bulharského venkova se dožívají nebývale vysokého věku při dobrém zdraví, a správně si spojil tento jev s tím, že se v dané oblasti ve velkém množství konzumovalo právě kysané mléko. Dále se o poznání probiotik významně zasloužil průkopník mikrobiologie Louis Pasteur, který první identifikoval rod *Lactobacillus*. Další osobností, se kterou se spojují první terapeutické pokusy využití probiotik, byl vojenský chirurg Dr. Alfred Nissle, který izoloval kmen *Escherichia coli* ze stolice vojáka, jenž neměl na frontě první světové války v prostředí probíhající salmonelové epidemie žádné gastrointestinální příznaky. Bakteriální kmen byl později pojmeno-

ván *Escherichia coli* Nissle a dodnes průmyslově vyráběný přípravek obsahující tuto bakterii známe pod názvem Mutaflor.

Hlavním zdrojem pro růst bakterií v tlustém střevě jsou potravinové sacharidy nestravitelné v horní části GIT. Takové nestravitelné složky potravy, které mají příznivý efekt na příjemce stimulací růstu a/nebo aktivity určitých bakterií v tlustém střevě, nazýváme prebiotika. Symbiotika jsou potom produkty, které obsahují směs probiotik a prebiotik.

Střevní mikroflóra

Trávicí trakt člověka má řadu různých funkcí, přičemž jednou z nejdůležitějších je samozřejmě trávení potravy a absorpce živin. Další velmi důležitou funkcí je ovšem také funkce obranná, kde hraje velmi důležitou roli ekosystém trávicího traktu, který se podílí na obranné funkci třemi hlavními mechanismy. Je to ovlivnění samotné mikroflóry trávicího traktu, modifikace složení hlenu a konečně stimulace a modifikace imunitního vývoje trávicího traktu. Střevo je největší imunitní orgán lidského těla, disponuje plochou více než 200 metrů čtverečních a produkuje víc protilátek než kterýkoli jiný orgán. Střevo osídluje a žije v něm více než 10^{14} mikroorganismů reprezentujících asi 400 až 500 různých kmenů. Struktura fyziologické mikroflóry, která se vytváří od narození, závisí na způsobu porodu dítěte,

složení stravy, věku, prodělaných onemocněních i na užívaných lécích a během života se mění. V gastrointestinálním traktu nacházíme širokou škálu různých prostředí lišících se v redoxním potenciálu, pH, rychlosti pasáže a podobně. Stejně tak se liší kvantitativní rozložení bakteriální mikroflóry, již charakterizuje aborální zvyšování počtu mikroorganismů. V žaludku a duodenu je to 10^1 – 10^3 mikroorganismů na 1 ml obsahu, v jejunu a ileu 10^4 – 10^8 a v kolon 10^{10} – 10^{12} , ale samozřejmě i dutina ústní a orofarynx obsahuje nezanedbatelné množství mikroorganismů. Zástupce střevní mikroflóry lze rozdělit na:

1. ty s negativním vlivem,
2. ty, kteří mají/mohou mít pozitivní i negativní vliv,
3. ty s pozitivním vlivem na lidský organizmus.

Z negativních vlivů jsou to například průjem, zácpa, lokální infekce i infekce systémová nebo alespoň infekce se systémovým efektem (pseudomonády, stafylokoky, klostridia, enterobakterie, *E. coli*), produkce potenciálních kancerogenů (anaerobní G⁻ koky, bakteroidy, produkce toxického H_2S (sulfbakterie), hnilobný rozklad ve střevě (*E. coli*). Naopak mezi pozitivní efekty mikroorganismů střevní mikroflóry počítáme schopnost zastavení růstu exogenních a/nebo i škodlivých bakterií (kompetitivní inhibice, nízké pH, antimikrobiální prostředí) (enterobakterie,

anaerobní G^- koky, bifidobakterie), stimulaci imunitního systému, protirakovinné účinky, redukcí hladiny cholesterolu (laktobacily, *E. coli*, bifidobakterie, bakteroidy), digesce a také absorpci nutrientů, minerálů, syntézu vitaminů (bifidobakterie, bakteroidy).

Bariérová funkce střeva

Obrovská plocha gastrointestinálního traktu vyžaduje adekvátní ochranu před invazí mikroorganismů či škodlivých látek. Povrch střevního epitelu představuje výkonnou bariéru vůči invazi mikroorganismů. Mukózu chrání před poškozením mucin, který obsahuje množství jednoduchých sacharidů s antioxidačními vlastnostmi. Mikrobiální bariéra proti patogenům a potenciálním patogenům se označuje jako kolonizační rezistence vůči patogenům (salmonely, shigely, yersinie, *Campylobacter*) a potenciálním patogenům (*Helicobacter*, klostridia, kandidy). Současně jsou kontrolovány i oportunně patogenní mikroorganismy (stafylokoky, streptokoky, pseudomonády ...). Kolonizační rezistence zahrnuje následující mechanismy:

1. obsazování potenciálních vazebných míst střevní výstelky, tzv. receptorová blokáda,
2. brzdění růstu a/nebo usmrcování cizorodých mikroorganismů,
3. konkurence v získávání živin, vitaminů a růstových faktorů,
4. snižování střevního pH,
5. přímý antagonismus fyziologické mikroflóry vůči mikroflóře patogenní.

Úloha vrozené imunity

I navzdory bariérové funkci střeva bakterie neustále migrují přes střevní sliznici. Přitom jsou ovšem kontrolovány fagocytární aktivitou zajišťovanou neutrofily a mikrofágy, které jsou schopny rozpoznat běžné antigeny bakterií, jako například lipopolysacharidy. Přes aktivaci Th1-lymfocytů, které produkují prozánětlivé cytokiny, je zahájena obranná zánětlivá reakce a imunitní eliminace bakteriálních antigenů. U pacientů s defektem nespecifické imunity, například s dysfunkcí neutrofilů a/nebo makrofágů, byl prokázán vyšší výskyt sekundární sepse při infekcích střeva.

Úloha získané imunity

Slizniční střevní imunitní systém má v souhrnu za úlohu zabezpečit potlačení nežádoucí neadekvátní odpovědi na potravinové antigeny a střevní komenzály a přitom efektivně potlačit invazi patogenů. Získaná imunita je

pravděpodobně rozhodujícím činitelem právě v rozlišování různé imunitní odpovědi na různé podněty. Narušená kontrola imunitní odpovědi je jedním z možných etiopatogenetických mechanismů vzniku chronických zánětlivých onemocnění střeva. Je důležité udržovat poměr Th1 (s prozánětlivými cytokiny) a Th2 (s protizánětlivými cytokiny) lymfocytárních odpovědí na fyziologické úrovni. Právě tuto schopnost mají probiotika. Kontakt buněk střevního imunitního systému s živými probiotiky aktivuje nespecifické i specifické imunitní mechanismy ve střevním lymfatickém systému i v systémové imunitě. Probiotika ovlivňují imunitní odpověď:

1. nespecificky – stimulací fagocytózy, cytotoxické aktivity a ovlivněním produkce imunoregulačních cytokinů
2. specificky – stimulací tvorby protilátek IgA a IgG a suprese tvorby IgE. Zdravá střevní mikroflóra sehrává významnou úlohu při maturaci imunitního systému do nealergického typu.

Probiotický efekt vybraných bakterií

Probiotika se v posledních letech stávají stále více součástí běžné denní stravy a zároveň jsou zahrnována do léčebných postupů široké škály nejrůznějších onemocnění. Aby byla úspěšná, musí být bezpečná pro člověka (humánní původ, žádný patogenní potenciál) a účinná. Pro účinnost probiotik je rozhodující jejich přežívání během průchodu trávicím traktem, kolonizace trávicího traktu, kompetitivní vytěšňování patogenů, vazba na střevní sliznici či indukce lokální a systémové imunitní odpovědi. Hlavními překážkami přežívání probiotických mikroorganismů na cestě trávicím traktem jsou baktericidní účinek kyseliny chlorovodíkové v žaludku, žlučové kyseliny a trávicí proteolytické enzymy. Všeobecně platí, že probiotické kmeny kolonizují tlusté střevo jen dočasně, rozhodně je tedy důležitá jejich pravidelná konzumace. Adheze k mukóze střeva je nutná pro kolonizaci trávicího traktu a také pro dosažení imunomodulačních změn navozených přítomností probiotika. Další mechanismus působení probiotik představuje kompetitivní vytěšňování patogenů. Je prokázáno, že živé probiotické buňky dokáží snížit adhezivitu patogenů k povrchu střeva, přičemž některá probiotika jsou schopna zablokovat přechod patogenů přes mukózu. Probiotické bakterie produkují také antibakteriální látky. Patří k nim například kyselina mléčná, H_2O_2 , nebo také bakteriocin acidocin CH5, který se vyznačuje širokým spektrem antibakteriálních účinků. Dalším mechanismem účinku probiotika

je imunomodulace. Je prokázáno, že probiotika stimulují specifickou i nespecifickou imunitní odpověď. Po podávání probiotika se prokázalo zvýšení fagocytární aktivity leukocytů, jakož i indukce specifické protilátkami zprostředkované imunity. Dále podávání probiotik pravděpodobně přispívá k potlačení patologické imunitní reakce například u atopiků, toto tvrzení však zatím bývá zpochybňováno.

Zjištěné klinické účinky jsou ve většině případů závislé na druhu probiotického mikroorganismu, jsou často vázány na jeden jeho konkrétní kmen, na způsob zpracování a podávání a mnohdy i na období podávání vzhledem k počátku rozvoje onemocnění. V tom tkví také základní úskalí prováděných klinických studií s využitím probiotik. Jednotlivé probiotické kmeny se liší svými účinky v různých indikacích, v praxi zatím ale není k dispozici tolik konkrétních doporučení ověřených v nezávislých studiích, kolik bychom si přáli. Probiotické preparáty rozdělujeme na jednosložkové (obsahují jeden kmen) nebo vícosložkové (více než jeden kmen). Žádný jednotlivý kmen nebo preparát není optimální pro všechny indikace, a proto je u vícosložkových probiotických preparátů nezbytná podrobná definice jednotlivých kmenů (1).

V praxi patří mezi neužívanější probiotické organizmy vybrané kmeny rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* Nissle a kvasinka *Saccharomyces boulardii*. Konkrétně především první dvě zmíněné bakterie najdeme v mnohých kvašených mléčných produktech a jsou dnes obsaženy také ve stále širší škále nejrůznějších potravinových doplňků.

Naprostá většina probiotických a prebiotických preparátů v České republice je na trh uváděna jako potravinové doplňky, což značně zhoršuje přehlednost a kontrolovatelnost trhu oproti situaci, v níž by se jednalo o registrovaná léčiva (2). Nutno také odlišit výrobky, které sice nenesou přímo označení probiotikum, ale mají obsahovat „živé jogurtové kultury“ a podobně. Živé mikroorganismy sice obsahovat mohou, ale ty nejsou většinou přesně definovány a nemusí se jednat o mikroorganismy s požadovanými účinky a vlastnostmi (viz výše). Bezpečnost léčby probiotiky je ve srovnání s jinými terapeutickými postupy ve stejných indikacích vysoká, riziko nežádoucích účinků velmi malé, což slibuje dobrou compliance ze strany pacienta. Co se týče kontraindikací léčby probiotiky, doporučuje se uvážít, zda není u pacienta významné riziko nadměrné mikrobiální translokace střevní bariérou (např. při radioterapii, krvavých průjmech, imunosupresi nebo po chirurgickém zákroku na

gastrointestinálním traktu). V těchto situacích je nutno připustit možnost sekundární infekce (endokarditida, sepse, jaterní absces) (3). Opatrnost se doporučuje při aplikaci *Saccharomyces boulardii* nemocným polymorbidním, imunosuprimovaným a nemocným v kritickém stavu. Podobně je diskutováno podávání probiotik v perinatálním období. Minimální denní dávka probiotického preparátu k dosažení terapeutického účinku se pohybuje v rozmezí 10^8 – 10^{10} kolonií (CFU). Expirační doba probiotik je z pochopitelných důvodů kratší ve srovnání s jinými léčivými a navíc většinu z nich je třeba uchovávat při teplotě do +8 °C.

Možnosti využití probiotik

Většinou zatím nelze doporučit jeden konkrétní probiotický preparát u konkrétní diagnózy (výjimkou je například Mutaflor, který je již dlouhodobě zkoušen u pacientů s IBD), obecně lze ale říci, že si může lékař i pacient vybrat takový přípravek, který mu bude ve své aplikační formě vyhovovat a bude dobře tolerován (zpočátku podávání se může vyskytovat paradoxně zvýšená plynatost nebo nadýmání). Seznam na českém trhu dostupných probiotik uvádí spolu s řadou užitečných informací, včetně ceny, například internetové stránky Společnosti pro probiotika a prebiotika, o.s. (www.probiotika-prebiotika.cz).

Pro účinnější kolonizaci a růst probiotik ve střevech lze sáhnout po preparátech kombinujících v jednom probiotikum i prebiotikum.

Velmi rozšířenou a úpornou zdravotní komplikací představují v populaci problémy s hemoroidy. Podle odhadů postihuje svědění, bolesti a krvácení v oblasti konečníku a tlustého střeva asi 70 % lidí starších třiceti let. Příčinami jsou vedle dědičných dispozic, sedavého způsobu života, nadměrné konzumace dráždivé stravy nebo alkoholu také nedostatek vlákniny ve stravě a zácpa. Probiotika, obzvláště v kombinaci s prebiotikem, pomáhají díky schopnosti pozitivně ovlivnit střevní mikroflóru, podpořit peristaltiku a v neposlední řadě i díky pozitivnímu vlivu na imunitu problémy s hemoroidy zmírnit a řešit. V dnešní době je k dostání řada preparátů, které kombinují několik složek, jež pozitivně působí při potížích s hemoroidy. Jde o přípravky obvykle obsahující vedle probiotika a prebiotika i antioxidanty a bioflavonidový komplex (rutin, hesperidin, diosmin). Mají tedy vedle stabilizace vyprazdňování i schopnost pozitivního ovlivnění

propustnosti a pružnosti krevních kapilár i žil, napomáhají snižovat krvácivost, zvyšují odolnost cév a vykazují protizánětlivé účinky.

Ideální jsou probiotika k obnově střevní mikroflóry po terapii širokospektrými antibiotiky. U enterokolitid, které ohrožují především malé děti, seniory a imunokompromitované nemocné, je podávání probiotik rovněž vhodné k obnově mikrobiální rovnováhy. Profylaktické podávání probiotik je v takovýchto případech sporné. V České republice je dlouhodobě velice rozšířený a především cenově snadno dostupný preparát ve formě roztoku, který neobsahuje živé mikroorganismy, ale pouze produkty jejich metabolismu. Lze jej relativně úspěšně využívat v terapii průjmů, ale nejedná se o probiotikum ve smyslu jeho definice. Nesporně má příznivý vliv na střevní mikroflóru, podobné preparáty by však měly dostat přednost pouze tam, kde je rozhodujícím kritériem cena. V případě, kdy je nutné v antibiotické terapii pokračovat dlouhodobě, nehledě na již způsobenou střevní dysmikrobii, mohou být s výhodou využívány preparáty na bázi *Saccharomyces boulardii*. Uvedený mikroorganismus je, coby kvasinka, rezistentní na běžná antibiotika, narozdíl od probiotik na bázi bakteriálních kmenů. Daní za tuto výhodu je ale fakt, že *Saccharomyces boulardii* nekolonizuje trávicí trakt, a nemá tedy větší účinnost coby profylaxe.

U syndromu dráždivého tračníku může probiotická léčba u některých pacientů zlepšit klinický průběh onemocnění ovlivněním mikrobiálního prostředí v tlustém střevě. Konkrétně se jedná především o skupinu, kde jako příznak převládá průjem. Rovněž u chronické obstrukce a divertikulární nemoci tlustého střeva má léčba probiotiky své místo (4). O probiotikách se také uvažuje v souvislosti s prevencí kolorektálního karcinomu. Zde se probiotika mohou uplatňovat snižováním aktivity enzymových produktů mikrobiální flóry a žlučových kyselin (1, 5). Ve všech indikacích zmíněných v tomto odstavci lze doporučit přípravky na bázi laktobacilů a bifidobakterií kombinované navíc s prebiotikem.

Mykotické infekce patří k obecně k těžko léčitelným a často a snadno recidivujícím infekčním onemocněním. Vedle vlastní antimykotické terapie je zde důležité také podávání probiotik a prebiotik. Urogenitální oblast je oblast, kde porucha mikroflóry může vést k zánětlivých afekcím. Proto i zde je studována možná role probiotik (6). Gynekologové již delší dobu využí-

vají lokální léčbu laktobacily k udržení zdravého mikrobiálního poševního obrazu (např. po terapii širokospektrými antibiotiky) (7).

Škála využití probiotik je samozřejmě širší, z dalších případů spadajících spíše již do kompetence specialisty lze uvést například terapii nespecifických střevních zánětů (m. Crohn, ulcerózní kolitida), terapii pacientů po jaterní transplantaci nebo terapii pacientů s jaterní cirhózou (8, 9). Jsou popsány příznivé účinky probiotik i na intoleranci laktózy, hladinu cholesterolu v séru, pooperační komplikace nebo infekci *Helicobacter pylori*.

Závěr

Zájem odborné i laické veřejnosti o probiotika se v posledních letech stále zvyšuje a jejich využití se jeví jako perspektivní v léčbě řady onemocnění u dětí i dospělých, a to včetně onkologických pacientů.

Článek byl podpořen interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR (grant č. NR/9310–32).

Převzato z *Med. Pro Praxi* 2008; 5(6): 258–260.

Literatura

1. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer *J Nutr* 2000; 130: 410S–414S.
2. Frič P. Probiotika v gastroenterologii. Aktuální přehled. *Čes a slov Gastroent a Hepatol* 2001; 55: 237–241.
3. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Canon ML. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*, 2005; 115(1): 178–182.
4. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Current opinion in gastroenterology* 2004; 20: 146–155.
5. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000; 1: 13–24.
6. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can. J. Urol.*, 2003; 10(2): 1785–1789.
7. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Intj. Gynaecol. Obstet.*, 2000; 1: 21–27.
8. Lata J et al. Portální hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. Plzeň, PA: GAAN CZ 2000.
9. Liu Q, Duan ZP, Ha DK et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 5: 1441–1449.
10. Timmerman HM. Multispecies probiotics. 1st ed. Utrecht, PA: Multimedia (Esther Beekman) 2005: 13–21, 108–115, 152–154, 192–209, 292–299.

MUDr. Oldřich Stibůrek

Interní hepatogastroenterologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
oldastib@seznam.cz