

Lek. Agnieszka Barchnicka
Szpital Wojewódzki nr 1 w Tychach

Zastosowanie probiotyków w praktyce klinicznej

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiedniej ilości powodują korzystne skutki zdrowotne dla organizmu człowieka.^[1] Koncepcja probiotyków sięga początków XX wieku, kiedy laureat nagrody Nobla Eli Metchnikoff zasugerował związek pomiędzy dobrym stanem zdrowia mieszkańców wsi w Bułgarii a spożywaniem przez nich produktów mlecznych poddanych procesowi fermentacji. Po raz pierwszy nazwa „probiotyki” została użyta w 1965 roku (Lilly i Stillwell), a aktualna definicja pochodzi z 2002 roku.

W przewodzie pokarmowym człowieka żyje ponad 400 gatunków bakterii, które wspomagają prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Zapewniają między innymi ochronę przewodu pokarmowego przed chorobotwórczymi drobnoustrojami, stymulują układ odpornościowy oraz regulują proces trawienia.^[2] Różne sytuacje jak np. stres, schorzenia jelit, stosowanie leków (zwłaszcza antybiotyków, cytostatyków) oraz napromienianie powodują zachwianie równowagi pomiędzy bakteriami o działaniu korzystnym dla zdrowia (najbardziej znane szczepy to *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*) a bakteriami o działaniu chorobotwórczym. Organizm staje się bardziej podatny na infekcje, może dojść do zaburzenia prawidłowej pracy przewodu pokarmowego (biegunki lub zaparcia), a w przypadku dłuższego czasu trwania – zwiększenia ryzyka zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego.

Aby dany szczep bakteryjny można było uznać za probiotyk, powinien spełniać następujące warunki^[3]:

1. Zdolność do przeżycia w przewodzie pokarmowym, stąd szczep musi być odporny na niskie wartości pH (środo-

wisko o wysokiej kwasowości) oraz działanie żółci

2. Zdolność przylegania do nabłonka wyściełającego ściany jelit (unikanie wymywania przez falę perystaltyczną)
 3. Zdolność do dłuższego przebywania w przewodzie pokarmowym, nawet jeżeli szczep ten nie jest zdolny do skolonizowania jelit
 4. Szczep powinien pochodzić od człowieka
 5. Nie może wywierać działania patogenego (np. nie wytwarza metabolitów, które mogłyby wpływać toksycznie na organizm człowieka)
 6. Powinien posiadać pewne cechy umożliwiające zastosowanie w technologii spożywczej
- Probiotyki dostępne są przede wszystkim w produktach naturalnych takich jak: jogurty, maślanki, zsiadłe mleko oraz kefiry, ale także w gotowych preparatach, w formie proszku do rozpuszczania, tabletki lub kapsułki.

Mechanizm działania

Probiotyki powodują wielokierunkowe, korzystne działanie na przewód pokarmowy. Stymulują aktywność enzymu laktazy, znajdującego się w śluzówce jelit, co uważa się za jeden z mechani-

zmów ochronnych w przypadku niektórych rodzajów biegunk. Związki powstające w procesie metabolizmu bakterii probiotycznych (min. wolne kwasy tłuszczowe, bakteriocyny oraz nadtlenek wodoru) hamują rozwój chorobotwórczych mikroorganizmów w przewodzie pokarmowym człowieka.^[4] Probiotyki wykazują także zdolność blokowania receptorów dla toksyn, neutralizują toksyny oraz zapobiegają kolonizacji przewodu pokarmowego poprzez hamowanie adhezji patogenych drobnoustrojów do nabłonka jelit.^[5]

Inne sugerowane przez naukowców mechanizmy działania probiotyków to zdolność do obniżania pH w obrębie jelit, wytwarzanie metabolitów działających ochronnie na śluzówkę przewodu pokarmowego, regulacja perystaltyki oraz produkcji śluzu.

Probiotyki wpływają także na system immunologiczny człowieka. Wykazano, że bakterie probiotyczne regulują produkcję immunoglobuliny IgA, oraz stymulują uwalnianie niektórych cytokin (TNF-alfa, IFN- γ , IL10) dzięki czemu wspomagają utrzymywanie homeostazy jelitowej.^[6] W przeprowadzonych badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że zastosowanie szczepu

Lactobacillus casei Defensis wpływa w sposób immunomodulujący na odpowiedź zapalną mediuowaną za pomocą limfocytów T CD8+. Inne korzystne działania to zwiększenie liczby krążących limfocytów, stymulacja aktywności makrofagów.

Zastosowanie probiotyków

Dzięki korzystnym właściwościom, probiotyki znalazły zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu wielu schorzeń, takich jak nieswoiste choroby zapalne przewodu pokarmowego (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), martwicze zapalenie jelit, zespół jelita drażliwego, biegunki (bakteryjne, wirusowe, biegunki podróżnych, po stosowaniu antybiotyków lub w przebiegu radioterapii), celiakia, encefalopatia wątrobową, zapalenie jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*, infekcja *Helicobacter pylori*, infekcje dróg moczowych oraz płciowych u kobiet oraz powikłania infekcyjne po leczeniu chirurgicznym. Warto wspomnieć także o zastosowaniu probiotyków w profilaktyce oraz leczeniu zaparć, także nawykowych u dzieci.

Biegunki

W piśmiennictwie dostępne są dane dotyczące szeregu mikroorganizmów probiotycznych, które wykazują korzystny wpływ w zapobieganiu oraz terapii biegunek. Należą do nich następujące szczepy: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *Lactobacillus casei* Defensis, *L. acidophilus*, *Escherichia coli* szczep Nissle 1917, *Bifidobacteria* oraz szczepy *Enterococci* (*Enterococcus faecium* SF 6). Ich działanie oceniano zarówno przy podawaniu jednego szczepu jak i łącznie kilku szczepów w jednym preparacie.^[7]

W randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wykazano korzystne efekty zastosowania probiotyków zawierających szczepy: *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Bifidobacterium lactis* BB-12 w zapobieganiu i *Lactobacillus reuteri* SD 2222 w leczeniu ostrej biegunki wywołanej przez rotawirusy u dzieci.^[8,9]

Szacuje się, że u około 3 do 30% pacjentów stosujących antybiotykoterapię dochodzi do wystąpienia biegunki polekowej.^[10] Konsekwencjami biegunki wywołanej antybiotykoterapią mogą być odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego oraz toksyczne rozdęcie okrężnicy (megacolon toxicum). Powikłania są szczególnie niebezpieczne dla dzieci oraz osób w podeszłym wieku.

W badaniu klinicznym prowadzonym przez Hickson i wsp. oceniano skuteczność zastosowania probiotyku zawierającego szczepy *Lactobacillus casei* Defensis u pacjentów poddawanych antybiotykoterapii. Pacjenci otrzymywali probiotyk dwa razy dziennie w trakcie stosowania antybiotyku oraz tydzień po zakończeniu leczenia. Wykazano, że u pacjentów stosujących probiotyki, rzadziej występowała biegunka wywołana antybiotykami (22% w stosunku do grupy kontrolnej) oraz biegunka wywołana nadkażeniem *Clostridium difficile* (17% w stosunku do grupy kontrolnej).^[11]

Na podstawie metaanalizy badań potwierdzono także skuteczność *Saccharomyces boulardii* w profilaktyce i leczeniu biegunki poantybiotykowej.^[12]

W podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo prowadzonym przez Delia i wsp. oceniano skuteczność preparatów zawierających bakterie probiotyczne w zapobieganiu biegunki indukowanej radioterapią.

U 490 pacjentów poddawanym pooperacyjnemu napromienianiu stosowano probiotyk lub placebo. Wykazano, że u pacjentów otrzymujących placebo, częstość występowania biegunki po leczeniu była znacznie wyższa niż w grupie otrzymującej probiotyk, a nasilenie stopnia ciężkości biegunki było większe.^[13]

W badaniach oceniano także możliwość zastosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu biegunki podróżnych. Częstość występowania tego schorzenia wynosi od 5 do 50% w zależności od rejonu świata, do którego podróżujemy. Na podstawie metaanalizy badań wykazano wysoką skuteczność preparatów zawierających: *Saccharomyces boulardii* oraz mieszanki szczepów *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium bifidum*.^[14]

Choroby zapalne jelit

Aktualne trendy dotyczące badań w zakresie chorób zapalnych jelit, czyli przede wszystkim wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna, a także niespecyficznych chorób zapalnych jelit skupiają się na zaburzeniach homeostazy w obrębie śluzówki jelit z przewagą kolonizacji szczepami patogennych drobnoustrojów oraz zaburzeniem prawidłowej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego z jednoczesną stymulacją procesów zapalnych.^[7] W szeregu wstępnych badań klinicznych odnotowano pozytywną odpowiedź na zastosowanie probiotyków u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit polegającą na zmniejszeniu ekspresji markerów zapalnych w warunkach ex-vivo^[15], zwiększeniu odpowiedzi immunologicznej^[16] oraz poprawę funkcjonowania bariery jelitowej.^[17] W związku z tym uważa się, że probiotyki mogą wpływać na indukcję i utrzymanie remisji w chorobach

zapalnych jelit. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne w tym zakresie.

Zakażenie *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori jest szczepem bakteryjnym odpowiedzialnym za większość zachorowań na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody trawienne i stanowi istotny czynnik ryzyka nowotworów żołądka. W piśmiennictwie dostępne są badania, których wyniki wskazują na hamujący wpływ szczepów probiotycznych na *Helicobacter pylori* (w modelach *in vitro*). Ponadto wykazano, że probiotyki zmniejszają stan zapalny wywołany przez infekcję *Helicobacter pylori* w modelach zwierzęcych, wspomagają leczenie zapalenia żołądka związanego z *H. pylori* oraz zmniejszają działania niepożądane terapii eradycyjnej.^[18]

Komfort trawienny

Bakterie probiotyczne wpływają korzystnie na regulację perystaltyki jelit. Produkt zawierający szczepy *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* oraz *Bifidobacterium lactis* (nazwa handlowa *Actiregularis*) powoduje skrócenie czasu pasażu jelitowego, zmniejszenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, zaparcia, ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie przelewania). W związku z powyższym probiotyki znalazły zastosowanie także w zespole jelita drażliwego.

W badaniu prowadzonym przez Guvonner i wsp. poddano ocenie wpływ stosowania produktu mlecznego zawierającego szczep *Bifidobacterium lactis* (*Actiregularis*), zawartych w preparacie *Activia* na komfort trawienny u 360 osób w wieku od 18 do 65 roku życia. Stosowanie 2 opakowań *Activii* przez 2 tygodnie wpłynęło na zmniejszenie

odczuwania wzdęć i poprawę komfortu trawiennego.^[19]

Kolejne badanie przeprowadzone przez Nishida i wsp. wykazało, że spożywanie produktu zawierającego szczep *Bifidobacterium lactis* wpływa na skrócenie czasu pasażu jelitowego, przez co korzystnie działa zwłaszcza u osób starszych, u których czas pasażu jelitowego może być wydłużony.^[20]

Metaanaliza ośmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (łącznie 1011 pacjentów z zespołem jelita drażliwego) wykazała, że probiotyki (*m.in.* szczepy *B. lactis* DN-173 010, *L. rhamnosus* GG + LC705, *L. reuteri*, *B. infantis*) wpływają na poprawę komfortu trawiennego u chorych z tym schorzeniem – tj. zmniejszenie uczucia wzdęcia, dolegliwości bólowych, poprawę rytmu wypróżnień.^[21]

Inne schorzenia

Na podstawie wstępnych obserwacji wnioskuje się, że szczepy probiotyczne mogą wiązać substancje mutagenne w jelitach, a także hamować wzrost bakterii, odpowiedzialnych za konwersję prokarcynogenów do karcynogenów, a tym samym zapobiegać lub opóźniać rozwój nowotworów jelit.^[22] Rola szczepów *Lactobacillus* w zmniejszaniu ryzyka nowotworu być może polega także na modyfikowaniu mikroflory jelit oraz obniżaniu poziomu β -glukoronidazy i innych karcynogenów.^[23]

Dwa szczepy bakterii probiotycznych (*Lactobacillus* GG i *Lactobacillus rhamnosus* GR-1) posiadają zdolność do kolonizacji i ochrony dróg moczowo-płciowych u kobiet. Szereg produktów metabolizmu tych szczepów wpływa na hamowanie adhezji patogenów do nabłonka, a także ich namnażanie się. Potwierdzono korzystny wpływ probiotyków na profilaktykę i leczenie infekcji dróg rodnych u kobiet.^[24]

Niektóre badania sugerują, że probiotyki mogą znaleźć zastosowanie w ciężkich stanach w przebiegu schorzeń przewodu pokarmowego – np. ostrym zapaleniu trzustki, marskości wątroby (zmniejszenie występowania encefalopatii), a także redukcji powikłań infekcyjnych u pacjentów po przeszczepie wątroby.^[25]

Aktualnie trwają badania nad próbami zastosowania probiotyków u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu klinicznym z udziałem niemowląt z alergią na mleko krowie, atopowe zapalenie skóry było łagodzone poprzez spożycie szczepów probiotycznych *L. rhamnosus* GG i *B. lactis* BB-12. Niektóre dane sugerują także korzystny wpływ probiotyków na modulację odpowiedzi alergicznej w śluzówce jelit u pacjentów z alergią pokarmową.^[26]

Probiotyki u osób zdrowych

Dotychczas nie wyjaśniono wpływu regularnego i długotrwałego przyjmowania probiotyków na mikroflorę jelitową u osób zdrowych, choć na podstawie dostępnych danych wydaje się, że może mieć działanie korzystne. Kwestia ta pozostaje do wyjaśnienia w dobrze zaplanowanych badaniach klinicznych. Należy jednak podkreślić, że stosowanie probiotyków nie może zastąpić aktywnego trybu życia i stosowania prawidłowej, zbilansowanej diety.

Probiotyki u dzieci

Preparaty zawierające bakterie probiotyczne można bezpiecznie stosować u niemowląt i małych dzieci. Ze względu na udowodnione działanie w zapobieganiu i leczeniu biegunki poantybiotykowej, probiotyki powinny towarzyszyć każdej antybiotykoterapii u dzieci.

W randomizowanym badaniu klinicznym o nazwie DRINK (Decreasing the Rates of Illness In Kids) przeprowadzonym przez Merensteina i wsp. oceniano wpływ preparatu zawierającego bakterie probiotyczne (Actimel) na występowanie niektórych częstych u dzieci infekcji jak np. grypy, zapalenia ucha, zatok przynosowych oraz biegunki u dzieci w wieku 3-6 lat, uczęszczających do placówek dziennej opieki. Badanie trwało 90 dni. U dzieci otrzymujących badany preparat wykazano spadek częstości zachorowań na choroby infekcyjne dróg oddechowych o 19% oraz zakażenia przewodu pokarmowego o 24%.^[27]

Istnieją koncepcje dotyczące podania szczepów probiotycznych u noworodków, u których nie doszło jeszcze do ukształtowania flory jelitowej, celem pierwszorazowego skolonizowania przewodu pokarmowego. Dotychczas udowodniono, że takie stosowanie bakterii probiotycznych może zapobiegać ciężkim infekcjom i zgonom u wcześniaków oraz dzieci z niską masą urodzeniową.^[28]

Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Dane z piśmiennictwa wskazują na to, że bakterie z rodzaju *Lactobacillus* są długo obecne w diecie człowieka, bez wywierania niepożądanych efektów. Nie stwierdzono dotychczas właściwości patogennych bakterii z rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*. Badania epidemiologiczne przeprowadzone niedawno wskazują, że zastosowanie szczepów probiotycznych nie wpływa na wzrost zachorowalności oraz częstości bakteriemii.^[29]

Podsumowanie

Terapia wykorzystująca bakterie probiotyczne jest bezpiecz-

na i może być skuteczna w profilaktyce i leczeniu szeregu schorzeń infekcyjnych, zapalnych, nowotworowych oraz alergicznych. Wydaje się także, że probiotyki mogą znaleźć zastosowanie we wspomaganiu dobrego stanu zdrowia u osób zdrowych.

Piśmiennictwo:

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organizations. 2001. posting date. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Working group Report (online)
2. McFarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: Ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222 : 3-9
3. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al . Analysis of intestinal flora development in breast - fed and formula -fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-7.
4. Vandenbergh PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev* 1993;12 : 221-38
5. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999;276:G941-50
6. Isolauri E, Kaila M, Mykkanen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Diq Dis Sci* 1994;39 : 2595-600.
7. de Vrese M, Marteau PR.. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J Nutr* 2007;137:803-11S.
8. Szajewska H, Kotowska M, Murkiewicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.
9. Shornikova AV, Isolauri E, Burnakova L, Lukonikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhea. *Acta Paediatr* 1997;86:460-5
10. Bartlett JG. Antibiotics associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15:573-81
11. Hickson M et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 14:335(7610):80.
12. D.,Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta analysis. *BMJ* 2002;324:1361
13. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al . Use of probiotics for prevention of radiation induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007;13:912-5.
14. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97-105.
15. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolín M, de Lara F, Espín E, et al . Increased mucosal tumor necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex-vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002;51:659-64.
16. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus* GG. *Ann Nutr Metab* 1996;40 : 137-45.
17. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:453-7
18. Lesbros-Pantoflickova D, Cortesey-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137:812S-8.
19. Guvonnet D et al. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. *Journal of Digestive Diseases* 2009; 10:61-70.
20. Nishida S et al. Effect of *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on the Intestinal Transit Time, the Condition of Defecation and Intestinal Microflora: A randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Study among Healthy Japanese Women. *Pharmacometrics* 2008; 74:99-106.
21. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M: Efficacy of Probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Disease of the Colon & Rectum* 2008;51:1775-80.
22. Orrhage K, Sillerstrom E, Gustafsson JA, Nord CE, Rafter J. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria . *Mutat Res* 1994;311:239-48
23. Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, Salminen S, Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decrease colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr* 1994;124:18-23
24. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections . *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:49-52
25. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S et al . Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:123-7.
26. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: Effect on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444S-50
27. Merenstein D et al. Use of fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(7):669-77
28. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3:197-2.
29. Światowa Organizacja Zdrowia, Organizacja Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa. Probiotyki w żywności. Właściwości zdrowotne i żywieniowe oraz wytyczne do ich oceny. Kochan P. (red.) Polskie Towarzystwo Probiotyczne i Prebiotyczne, Kraków 2007 (ISBN 978-83-926010-1-2