

Probiotykoterapia w profilaktyce i leczeniu wybranych schorzeń aktualny stan wiedzy

Probiotic therapy in the prevention and treatment of selected diseases
– current knowledge

mgr Aneta Gwozdowska, mgr Kamil Gwozdowski, prof. dr hab. n. med. Leokadia Bąk-Romaniszyn
Zakład Żywienia w Chorobach Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Streszczenie:** Od czasu powstania koncepcji probiotyku wpływ szczepów bakteryjnych na organizm człowieka znajduje się w kręgu zainteresowań badaczy. Dowody na skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu pochodzą z badań interwencyjnych przeprowadzonych na ludziach, które oceniają specyficzne właściwości poszczególnych szczepów probiotycznych, jak też są pomocne do określenia skutecznej dawki probiotyku. Opracowanie zawiera aktualny stan wiedzy dotyczący probiotykoterapii w profilaktyce i leczeniu wybranych stanów chorobowych.

Słowa kluczowe: probiotyki, leczenie, profilaktyka, gastroenterologia.

■ **Abstract:** Since the creation of the probiotic concept, the impact of bacterial strains on the human body is in the interest of scientists. Evidence for the effectiveness of probiotics in prevention and treatment is derived from human intervention studies evaluating the specific properties of individual probiotic strains and is helpful in determining the effective dose of probiotics. The review includes current knowledge about probiotics in the prevention and treatment of selected conditions. **Keywords:** probiotics, treatment, prevention, gastroenterology.

■ Wprowadzenie

Bakterie jelitowe zasiedlające przewód pokarmowy stanowią populację liczącą ok. 10^{14} mikroorganizmów, co według szacunków stanowi dziesięciokrotność liczby komórek budujących organizm człowieka. Wyniki wielu badań naukowych wykazały, że organizmy tworzące mikrobiotę jelit nie są tylko jego biernymi mieszkańcami, a od-

działają z gospodarzem w bardzo złożony sposób, niosąc wiele potencjalnych korzyści: m.in. tworząc barierę jelitową, wpływając na prawidłowe funkcjonowanie jelit, konkurencyjne hamowanie patogenów, interakcje z układem odpornościowym, neutralizację toksyn i związków rakotwórczych [1]. Pierwsze obserwacje dotyczące modulacji mikrobioty jelitowej poprzez spożycie

z żywnością egzogennych bakterii w celach terapeutycznych sięgają początku XX w. Należą do zdobywcy Nagrody Nobla Ilii Miecznikowa, który zauważył, że spożycie dużych ilości produktów fermentowanych zawierających bakterie z rodzaju *Lactobacillus* pozytywnie wpływa na zdrowie człowieka.

Od czasu powstania koncepcji probiotyku ich rola w leczeniu i profilaktyce różnych schorzeń znajduje się w kręgu zainteresowań naukowców [2]. Wyszukiwanie w bazie naukowej PubMed badań klinicznych na probiotykach z udziałem ludzi daje ponad 1600 rekordów. Tak intensywny rozwój nauki w tym zakresie wymaga nieustannego podsumowywania i porządkowania zdobytej wiedzy w tym zakresie.

■ Probiotyki

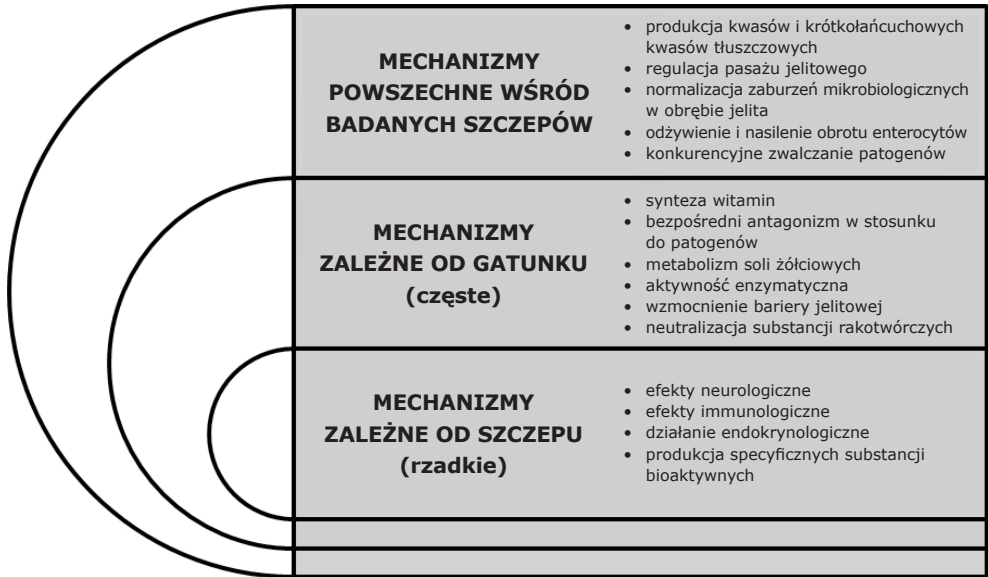
Określenie probiotyk pochodzi od połączenia dwóch słów *pro* (łac. – dla) i *bios* (grec. – życie). Z wielu definicji probiotyku najczęściej stosowaną i powszechnie akceptowaną jest zaproponowana przez wspólny panel FAO/WHO (2001). Zgodnie z tą definicją terminem probiotyki określa się żywe drobnoustroje, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystny wpływ zdrowotny. Definicja probiotyku podkreśla dwa ważne aspekty:

- Termin ten jest ograniczony jedynie do produktów zawierających żywe mikroorganizmy. Zgodnie z obserwacjami klinicznymi potencjał terapeutyczny mogą posiadać również szczepy martwe, a nawet samo DNA bakteryjne; pomimo to nie zostały one objęte w ramy stosowania terminu „probiotyk” [3].
- W celu osiągnięcia pożądanego efektu zdrowotnego wymagane jest zastosowanie odpowiedniej dawki [4].

Do mikroorganizmów probiotycznych zaliczamy przede wszystkim gatunki należące do rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*) i *Bifidobacterium* (np. *B. animalis*, *B. breve*). Poza bakteriami produkującymi kwas mlekowy właściwości probiotyczne wykazują również drożdżaki *Saccharomyces boulardii*. Organizmy probiotyczne stosowane są do produkcji żywności funkcjonalnej, do której należą głównie produkty mleczne. Źródłem bakterii probiotycznych są również suplementy diety i preparaty farmaceutyczne [2].

Mechanizm działania mikroorganizmów znajduje się w obszarze zainteresowania wielu badań i dyskusji. Nie istnieje jeden, charakterystyczny dla wszystkich probiotyków mechanizm działania. Prawdopodobne mechanizmy działania probiotyków obejmują oddziaływanie w świetle jelita, mechanizmy nabłonkowe i immunologiczne. Część mechanizmów jest powszechnie obserwowana wśród większości szczepów probiotycznych, inne mogą być rzadkie i występować tylko w kilku szczepach danego gatunku (ryc. 1) [5].

W świetle aktualnych wyników badań klinicznych właściwości probiotyczne są szcze-pozależne. Racjonalna probiotykoterapia powinna być podparta nie tylko znajomością rodzaju i gatunku bakterii, ale przed wszystkim konkretnego szczepu probiotycznego. Stanowisko ekspertów wspólnego panelu FAO/WHO sugeruje, że zgodnie z dostępnymi danymi z badań klinicznych i przeglądów literatury pewne efekty zdrowotne można przypisać probiotykom jako klasie ogólnej. Odnosi się to do dobrze przebadanych gatunków bakterii przyjmowanych w postaci żywności funkcjonalnej lub suplementów, a nie szczepów stosowanych w leczeniu różnych cho-



Rycina 1. Mechanizmy działania bakterii probiotycznych [3]

rób. Do bakterii, które mogą przynieść pewne ogólne korzyści należą: *Bifidobacterium* (*B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve* and *B. longum*) i *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* i *L. salivarius*). Zgodnie z zaleceniami bakterie te powinny być dostarczane w żywności lub suplementie na poziomie 1×10^9 jednostek tworzących kolonie (CFU – *colony forming units*) na porcję [4]. Natomiast w przypadku probiotykoterapii z zastosowaniem konkretnych szczepów bakterii obecnie nie zostały ustalone żadne ogólne rekomendacje dawkowania probiotyków. W poszczególnych produktach i badaniach klinicznych zwyczajowo stosowane dawki wahają się od 10^6 do 10^9 CFU. Uzasadnione wydaje się stosowanie takiej dawki, która w badaniu klinicznym przeprowadzonym na ludziach z udziałem określonego szczepu probiotycznego wykazała korzystny efekt zdrowotny [6].

■ Ocena skuteczności

Dowody na skuteczność probiotyków w profilaktyce i leczeniu powinny pochodzić z badań interwencyjnych przeprowadzonych na ludziach. Pozostałe badania na zwierzętach oraz badania laboratoryjne z użyciem materiału ludzkiego mogą służyć jedynie do poszerzania wiedzy na temat mechanizmów działania probiotyków, nie mogą natomiast uzasadniać ich korzyści zdrowotnych dla ludzi [2].

Opracowanie zawiera aktualny stan wiedzy dotyczący probiotykoterapii w profilaktyce i leczeniu wybranych stanów chorobowych.

Biegunki

Ostra biegunka infekcyjna

Postępowaniem z wyboru w przypadku ostrej biegunki infekcyjnej przebiegającej z odwodnieniem jest zastosowanie doustnych preparatów nawadniających. Probiotyki podawane jako uzupełnienie leczenia rehydracyjnego w obserwacjach klinicznych

powodowały wyraźne skrócenie czasu trwania i nasilenia biegunki. Probiotykoterapia jest w tym przypadku skuteczna i bezpieczna. W badaniach nie obserwowano niepożądanych skutków ubocznych probiotykoterapii.

Autorzy metaanalizy oceniającej skuteczność podawania probiotyków w leczeniu ostrych biegunek infekcyjnych podkreślają, że dostępne dane nie były wystarczające do sformułowania schematów leczenia w grupie osób dorosłych [7]. Przeprowadzone obserwacje sugerują skuteczność stosowania u dorosłych takich szczepów bakteryjnych, jak: *L. paracasei* B 21060 lub *L. rhamnosus* GG [8], a także *S. boulardi* CNCM I-745 [9]

Profilaktyka biegunek po antybiotykoterapii

Główną przyczyną rozwoju biegunek w czasie leczenia jest zaburzenie eubiozy w obrębie jelit. Stosowanie antybiotyków o szerokim zakresie działania wiąże się z największym ryzykiem wystąpienia biegunki (ang. AAD – *antibiotic-associated diarrhoea*) [10]. Stosowanie probiotyków może zmniejszyć ryzyko wystąpienia AAD o około 60% [11]. Metaanalizy badań wskazują na skuteczność stosowania u dorosłych *S. boulardi* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. casei* [12,13]. Badania z udziałem pacjentów hospitalizowanych sugerują efektywność *L. reuteri* oraz kombinacji szczepów probiotycznych: *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04) [14,15].

Podawanie mlecznych produktów fermentowanych zawierających żywe kultury bakterii, takich jak jogurt, czy kefir, niesie potencjalne korzyści zdrowotne, jednak nie

ma udokumentowanej jednoznacznej skuteczności w zapobieganiu AAD. Przyczyną braku efektów terapeutycznych obserwowanych w niektórych badaniach może być brak dokładnego określenia szczepów bakterii w nich występujących, a także ryzyko niewystarczającej ilości żywych bakterii na porcję (mniej niż 5×10^6 CFU może być dawką zbyt małą, aby wywołać efekt terapeutyczny) [16,17,18]. Metaanaliza badań klinicznych sugeruje skuteczność profilaktyki AAD poprzez podawanie jogurtu z *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* i *S. thermophilus* w dawce powyżej 10^{10} CFU dziennie [12].

Biegunka wywołana *Clostridium difficile*

Zakażenia *Clostridium difficile* są najczęstszą przyczyną biegunki poantybiotykowej (20-30%). Obraz kliniczny choroby obejmuje zarówno łagodne, jak i ciężkie, zagrażające życiu biegunki. Występują one pod wspólną nazwą CDAD (ang. CDAD – *Clostridium difficile associated diarrhea*). Najczęściej CDAD dotyczy osób: po antybiotykoterapii, chemioterapii, poddawanych długotrwałej hospitalizacji, w wieku > 65 lat. Obecnie stwierdza się wzrost zachorowań pozaszpitalnych, w tym również u dzieci. Choroba ma tendencję do nawrotów.

Probiotykami skutecznymi w leczeniu są przede wszystkim *S. boulardii*, a także *L. acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R. Probiotykoterapia jest również bardziej skuteczna w stosunku do pierwotnej profilaktyki zakażeń niż zapobiegania ich nawrotom (profilaktyka wtórna) [19,20]. Autorzy przeglądu systematycznego Cochrane sugerują konieczność określenia odpowiedniego schematu dawkowania w dodatkowych badaniach klinicznych, a także podkreślają, że probiotyki

były skuteczne w przypadku ograniczenia nasilenia objawów i zakresu zakażenia, nie zapobiegały natomiast jego rozwojowi [21,22].

Zakażenie *Helicobacter pylori*

Tradycyjna terapia zakażenia *H. pylori* opiera się na podawaniu leków hamujących wydzielanie soku żołądkowego (inhibitory pompy protonowej) oraz dwóch antybiotyków. W ostatnich latach spadają wskaźniki skuteczności eradykacji, co związane jest z rozwojem oporności bakterii na antybiotyki. Obecnie szacuje się, że leczenie jest efektywne w ok. 80% przypadków zakażenia. Z tej przyczyny intensywnie poszukuje się elementów wspierających tradycyjną terapię [23]. Standardowe postępowanie niesie ze sobą ryzyko wystąpienia skutków ubocznych spowodowanych przede wszystkim antybiotykoterapią, która wywołuje zaburzenie składu mikrobioty jelit.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie probiotyków jako dodatku do standardowego leczenia przeciwbakteryjnego poprawia jego skuteczność i wpływa pozytywnie na tolerancję terapii przez pacjenta. Dodatkowo wpływa na minimalizację skutków ubocznych związanych z leczeniem. Bakterie z gatunku *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogą znacznie hamować wzrost *H. pylori* poprzez syntezę substancji przeciwdrobnoustrojowych [24]. Badania kliniczne wskazują, że do szczepów probiotycznych ograniczających skutki uboczne terapii zalicza się *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri* (DSM 17938 i ATCC 6475), *S. boulardii*, *B. animalis subsp lactis Bb12*, a także spożywanie kefiru [25,26,27]. Szczepami wpływającymi na zwiększenie efektywności terapii są m.in. *L. acidophilus*, *L. ca-*

sei DN-114001, *L. gasseri* i *B. infantis 2036* [28]. Ilość danych dotyczących poszczególnych szczepów probiotycznych jest ograniczona, dlatego też zalecana jest ostrożność co do rutynowego stosowania probiotyków jako uzupełnienia eradykacji *H. pylori*.

Nieswoiste zapalenie jelit

(ang. *IBD – inflammatory bowel disease*)

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

(wzjg)

Probiotyki wpływają na wskaźniki remisji w przebiegu łagodnej i umiarkowanej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Szczególnie skuteczne okazało się podawanie kombinacji ośmiu szczepów probiotycznych, tzw. VSL#3 (*Streptococcus thermophilus*, 4 szczepów *Lactobacillus* i 3 szczepów *Bifidobacterium*). Efekty probiotykoterapii nie były obserwowane w przebiegu ciężkiej postaci choroby [29]. Dodatkowo pozytywne efekty w utrzymaniu remisji klinicznej wzjg wykazywał niepatologiczny szczep *E. coli Nissle 1917*, którego skuteczność była porównywalna z farmakoterapią [30,31].

Pouchitis (zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego)

Badania kliniczne dostarczają przekonujących dowodów na skuteczność probiotyków w profilaktyce pierwotnego i wtórnego zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego. Probiotyko-terapia może być stosowana u pacjentów z łagodną postacią *Pouchitis* lub jako leczenie podtrzymujące w okresie remisji. W obu przypadkach, podobnie jak we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego, pozytywne efekty obserwowano po podawaniu VSL#3 [29].

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Badania kliniczne oceniające rolę probiotyków w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna nie wskazują na ich skuteczność w podtrzymaniu remisji choroby [32].

Zespół jelita nadwrażliwego (ang. IBS-Irritable Bowel Syndrome)

Zespół jelita nadwrażliwego jest schorzeniem bardzo złożonym, nierzadko trudnym zarówno do diagnozy, jak i leczenia. Ze względu na heterogeniczność zaburzenia objawy u różnych osób mogą być zgoła odmienne. Zasadniczym celem terapii powinno być uzyskanie jak najwyższej poprawy jakości życia (QOL – *Quality of life*) u pacjenta [33]. Metaanaliza badań klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na IBS wskazała, że niektóre szczepy probiotyczne mogą korzystnie wpływać na łagodzenie objawów (zmniejszenie nasilenia bólu brzucha, wzdęć i zaparć) oraz poprawę QOL [34].

Choć wyniki badań są obiecujące, nadal są niewystarczające, aby jednoznacznie sformułować skuteczny schemat postępowania (w tym konkretne szczepy, jak i ich dawkę). Obserwuje się, że niższe dawki probiotyków i krótszy czas terapii może być skuteczniejszy w poprawie stanu zdrowia pacjentów. Efektywność w obrębie łagodzenia objawów IBS zauważono po podaniu *B. infantis* 35624 [35], *L. planetarium* 299 v (*DSM* 9843) [36], *Escherichia coli* *DSM*17252 [35], *S. boulardii* *CNCM* I-745 [37]. Należy jednak podkreślić, że American College of Gastroenterology w stanowisku eksperckim z 2014 r. podkreśla, że pomimo sugerowanego działania probiotyków na łagodzenie dolegliwości w przebiegu IBS, interpretacja testów klinicznych jest trudna ze względu na niejednorodność metodologiczną

w ich obrębie. Fakt ten nie pozwala na zalecenie konkretnych szczepów w terapii IBS [38].

Nietolerancja laktozy

Zgodnie z opinią panelu ekspertów Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) jogurty posiadające oświadczenie zdrowotne „Żywe kultury bakterii jogurtowych” i zawierające w swoim składzie mikroorganizmy startowe, takie jak *S. thermophilus* i *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, w ilości nie niższej niż 10^8 CFU przyczyniają się do poprawy trawienia laktozy i zmniejszenia nasilenia objawów związanych z nietolerancją laktozy. Obserwacje te zostały potwierdzone w wielu kontrolowanych badaniach z udziałem ludzi spożywających jogurty zawierające żywe kultury bakterii jogurtowych, z określonym składem mikrobiologicznym [39].

Zaparcia czynnościowe

Dostępne wyniki badań naukowych nie są wystarczające, aby sformułować zalecenia rutynowego stosowania probiotyków w leczeniu zaparć czynnościowych. Metaanaliza badań wskazuje na skuteczność takich szczepów probiotycznych jak *B. lactis*, *L. casei* *Shirota* oraz *E. coli* *Nissle* 1917 [40].

Inne

Warto wspomnieć, że obserwuje się również korzystny wpływ probiotyków na profilaktykę i przebieg leczenia wielu innych schorzeń, w tym również stanów wykraczających poza spektrum problemów gastroenterologicznych. Badania kliniczne wskazują m.in. na pozytywny wpływ probiotyków na:

- poprawę metabolizmu węglowodanów, wrażliwości na insulinę i stres oksydacyjny u pacjentów z cukrzycą typu 2 [41];

- redukcję masy ciała (szczególnie tkanki tłuszczowej) u osób z otyłością [42];
- poprawę parametrów oceniających funkcję wątroby u pacjentów z niealkoholowym stłuczeniem wątroby [43];
- ochronę błony śluzowej jelita u pacjentów z nowotworem jelita grubego [44];
- profilaktykę rozwoju posocznicy u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie przewodu pokarmowego [45];
- poprawę stanu zdrowia u pacjentów chorujących na depresję [46].

■ Bezpieczeństwo stosowania probiotyków

Szczepy probiotyczne stosowane do produkcji żywności i preparatów farmaceutycznych uważane są za powszechnie bezpieczne (ang. GRAS – *Generally Recognized as Safe*). W 2002 r. panel ekspertów FAO/WHO zaznaczył, że probiotyki mogą stanowić przyczynę działań niepożądanych, takich jak m.in. zakażenia ogólnoustrojowe, czy nadmierna stymulacja układu odpornościowego u osób nadwrażliwych [47].

Ryzyko zakażenia mikroorganizmami probiotycznymi u osób bez obciążeń jest bardzo niskie. Zaleca się ostrożność przy probiotykoterapii w grupie pacjentów z niedoborami odporności, wcześniaków, ciężko chorych w stanie krytycznym, pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Wątpliwości budzi również podawanie szczepów bakteryjnych przez jejunostomię [6].

Podsumowanie

Dowody naukowe z przeprowadzonych badań klinicznych oceniających wpływ probiotyków na stan zdrowia człowieka znacznie

poszerzyły zakres profilaktyki rozwoju niektórych schorzeń, umożliwiły wspomaganie konwencjonalnej terapii medycznej oraz dały szansę na poszukiwanie nowych metod leczniczych, lepiej tolerowanych przez pacjenta. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują, że wpływ poszczególnych szczepów probiotycznych na organizm człowieka może znacznie wykraczać poza obecnie poznane mechanizmy ich działania, a zakres chorób leczonych z udziałem probiotyków może być jeszcze szerszy od obecnie poznanego. Dobierając odpowiednią probiotykoterapię, należy pamiętać, że korzyści ze stosowania probiotyków są specyficzne dla danego szczepu, właściwe dla określonej dawki i powinny być udowodnione w badaniach klinicznych na ludziach. © P

Piśmiennictwo:

1. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. WGO Global Guideline: Probiotics and prebiotics. 2017.
2. Binn N. ILSI Europe Concise Monograph: Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota. Brussels: International Life Sciences Institute. 2013.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;1:9.
4. FAO/WHO. Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Food and Nutrition. 2006.
5. Saulnier DMA, Spinler JK, Gibson GR, Versalovic J. Mechanisms of probiosis and prebiotics: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2009;20(2):135-41.
6. Szajewska H. Probiotyki w Polsce – kiedy, jakie i dlaczego? *Probiotics in Poland – when, which and why?* *Gastroenterol Klin.* 2010;2(1):1-9.
7. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio G V, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010.
8. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flor-tec, in patients with acute diarrhoea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44 Suppl 1:S35-41.
9. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(2):111-25.
10. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346(5):334-9.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Oddano do publikacji: 19.06.2017, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

mgr Aneta Gwozdowska
aneta.gwozdowska@stud.umed.lodz.pl
mgr Kamil Gwozdowski
kamil.gwozdowski2@stud.umed.lodz.pl