

Desatero o probiotických

**Odborná redakce
 EDUKAFARM
 ve spolupráci s Università
 degli Studi di Camerino,
 Itálie**

Současná doba zaznamenává doslova „probiománii“. Neustále se objevují nové možné medicínské indikace probiotik, avšak systematické informace o jejich kvalitativních vlastnostech chybí. Z množství probiotických přípravků na trhu jen zlomek je registrován jako léčivý přípravek, z čehož vyplývá nedostatek dokumentace o vlastnostech těchto probiotik. Obhajoba jejich užití se pak zakládá většinou na všeobecných faktech bez zázemí konkrétních klinických studií. Pojdme se podívat na deset nejpalčivějších otázek v oblasti probiotik a hledejme na ně odpovědi.

Literatura

Fríž P. Problémy probiotické terapie. *Interní Med* 2008;7

Fríž P. Probiotika a prebiotika v praxi. *Medicína po promoci* 2007;6.

Fríž P. Terapie probiotiky – jaká je a jaká by měla být. *Medical Tribune* 2008;33:A4

Joint FAO/WHO working Group report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.

Boyle RJ. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.

Sanders ME. Clinical use of probiotics: what physicians need to know. *American Family Physician* 2008;78:1026.

Hamilton-Miller JM, Shah S, Smith CT. „Probiotic“ remedies are not what they seem. *BMJ* 1996;312:55-56.

1. Probiotikum by mělo být lidského původu

Pokud existuje možnost výběru, měla by se pro využití v humánní medicíně dávat přednost probiotikům izolovaným z lidských materiálů. Probiotika izolovaná ze zvířecího materiálu mohou v sobě skrývat riziko dosud nepoznané patogenity pro lidský organismus, hlavně u imunokompromitovaných pacientů. Zvířecí probiotika jsou vhodná ve veterinární oblasti. Výrobce by měl jednoznačně deklarovat původ nebo prokázanou dlouhodobou bezpečnost zvolených probiotických kmenů.

2. Odolnost vůči nízkému pH

Toto je základní předpoklad účinku probiotik. Nízké pH žaludeční kyseliny a působení povrchově aktivních žlučových kyselin představuje významnou překážku pro vstup probiotika do tlustého střeva. V zásadě je možné řešit tento problém dvojitým způsobem: selekcí rezistentních kmenů a vhodnou technologickou úpravou podávané lékové formy.

Základní farmaceutickou technologií jsou enterosolventní tobolky. Ty svůj obsah uvolňují až v tlustém střevě, a zaručují tak přenos přes „nebezpečnou“ část střeva. Lze je však použít jen v této tuhé formě – po vysypání z obalu se ochranný účinek ztrácí. Modernější technologie (tzv. 4. generace) obalují v procesu lyofilizace jednotlivé bakterie speciálními obaly z polysacharidů a proteinů, které chrání samotnou bakterii až do tlustého střeva. Takto upravená probiotika pak lze použít i v práškové formě.

Odolnost vůči nízkému pH není u všech probiotických kmenů stejná. Vybrané kmeny se vyznačují dostatečnou odolností, která umožňuje jejich podávání bez jakýchkoliv obalů či jiných ochranných opatření. Výrobce však musí být schopen tuto odolnost prokázat – např. stanovením životaschopnosti po inkubaci simulující pobyt v žaludku (prostředí pufru kyseliny citronové s pH 3 po dobu 5 hodin při teplotě 37 °C, popř. s přidáním trávicích enzymů).

3. Rozdílná odolnost proti působení antibiotik

Působení různých typů antibiotik na probiotika je různé podle typu antibiotika a jeho mechanismu působení. Z toho vyplývá, že jednotlivé rody a kmeny probiotik jsou různě odolné vůči určitým antibiotikům. Dále se probiotika odlišují v tom, zda rezistence k určitým antibiotikům je vázána chromosomálně (tudíž stabilně přítomná, neměnicí se vlastnost), či plazmidově. Tvzení o rezistenci probiotik vůči všem antibiotikům (tzv. *polyrezistenci*) je nevěrohodné. Odolnost probiotik se testuje standardními mikrobiologickými metodami (např. *in vitro* metodou podle Kirby-Bauera), a výrobce by měl být schopen tuto rezistenci deklarovat.

4. Rozdílné působení proti enteropatogenům

Zajímavé je přímě působení probiotik proti mikrobiálním patogenům ve střevě. K nejzajímavějším patří působení proti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*. Podle specifického působení konkrétních probiotických kmenů např. proti *Candida albicans* lze tato probiotika používat v gynekologické oblasti. V potravinářství má zase antipatogenní působení probiotik velmi významný dopad např. na prodloužení trvanlivosti produktů s obsahem probiotik.

5. Rozdílná přilnavost ke sliznici střeva

Probiotické kmeny mají různou schopnost kolonizovat střevo a v různé míře jsou schopny přilnout na buňky střeva. Ze studií *in vivo* vyplývá, že probiotika s vysokou přilnavostí jsou schopna kolonizovat střevo ještě 14 dní a déle po požití poslední dávky. Dokumentována je i tříměsíční adheze, což se projevuje přetrvávajícím osídlením probiotiky po ukončení jejich podávání. Přilnavost lze opět vyjádřit číselnou hodnotou – jako podíl aplikovaných a adherovaných mikroorganismů, nejčastěji se používá modelová membrána buněk Caco-2.

Dlouhodobá adheze probiotik ke střevním buňkám je také vhodným předpokladem pro stimulaci GALT (gut-associated lymphoid tissue), následně k aktivaci a klonální expanzi T- a B- lymfocytů, které se prostřednictvím cílené migrace dostávají ze střeva do všech slizničních systémů v těle. Takto slizniční imunitní systém střeva zásadně ovlivňuje i systémovou imunitu.

6. Termostabilita

Velmi diskutovanou otázkou v oblasti probiotik je jejich uchování související s jejich termostabilitou. Jednoznačnou odpovědí na tuto otázku jsou termostabilitní křivky specifické pro každé probiotikum. Z příkladů lze vyvodit tyto postřehy: obsah probiotik uchovávaných v chladu se v horizontu dvou let (expirace přípravků) mění minimálně. Naopak obsah probiotik uchovávaných při pokojové teplotě se během prvních 2–3 měsíců výrazně snižuje. Během prvního roku je už rozdíl mezi obsahem probiotika uchovávaného v chladu a při pokojové teplotě značný. Lze konstatovat, že ve snaze o co nejvyšší obsah u konečného spotřebitele je vhodnější uchování probiotik v chladu. Uchování při pokojové teplotě snižuje kvalitu probiotik oproti jejich uchování v chladu. Výrobce by měl mít k dispozici křivku termostability charakteristické pro obsažená probiotika a garantovat jejich množství na konci doby použitelnosti.

Druhou otázkou zůstává krátkodobé vystavení probiotik vyšším teplotám. Tato informace je důležitá hlavně při následném zpracování probiotik spotřebitelem. Nejčastěji se týká přípravy mléčné kojenecké stravy s obsahem probiotik. Hraniční teplota, při které probiotikum uhyne během 15 minut, je přibližně 60 °C (obecná metoda pasterizace). V případě, že není přesně dodržen návod k přípravě mléka s ohledem na teplotu vody, zvyšuje se riziko, že probiotické kmeny nebudou vitální. Je proto velmi vhodné před použitím takových mlék zdůraznit přesný postup včetně upozornění na nevhodnost vysoké teploty při ředění mléka. Další alternativou je podávání pro-

biotik ve vhodné lékové formě samostatně, jelikož právě takto lze zaručit farmaceutickou kvalitu a vitalitu probiotických kmenů.

7. Vhodná léková forma

Nejrozšířenější lékovou formou probiotik jsou enterosolventní kapsle, popřípadě sáčky. Technologie zpracování probiotik do tablet v tabletovacím lisu může vystavením vyšším teplotám a tlakům snížit vitalitu probiotik, proto se nepoužívá často. Plnění probiotik do kapsle či do sáčku vitalitu samotných probiotických kmenů nikterak neohroží.

Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím vitalitu a účinnost probiotik je přítomnost vlhkosti. Probiotika ve vlhkém prostředí ztrácejí rychle svou životaschopnost, což je významné hlavně u sirupů či kapek, tolik žádaných v pediatrii – sirup se připravuje těsně před použitím v lékárně a má výrazně omezenou dobu použitelnosti, dostupné kapky řeší tento problém použitím olejového vehikula. V oblasti pediatrického použití se proto s výhodou využívá léková forma jednorázových lahviček, kde se probiotikum uložené v uzávěru lahvičky ředí v tekutině v okamžiku použití, a to proražením hrdla lahvičky hrotem uzávěru. Probiotikum v uzávěru je speciálně chráněno před vlhkostí v samotné lahvičce. Umožněna je tak příprava v čase potřeby samotným uživatelem.

Obdobou jednorázové lahvičky by se mohla zdát šumivá tableta. Obsažené kyselé látky (kyselina citronová, vinná) a uhlíčitaný a agresivní prostředí vznikající lokálně při jejich reakci však mohou životaschopnost probiotik negativně ovlivnit. Technologie zpracování této lékové formy vystavuje samotná probiotika kyselým látkám a uhlíčitanům nebo hydrogenuhlíčitanům (které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého), což vede ke snížení jejich vitality.

8. Množství různých kmenů

Se vzrůstající oblíbeností probiotik roste na trhu také množství nových přípravků kombinujících několik (až 10) kmenů v jednom přípravku. Naskytá se otázka, zda je tento postup opodstatněný. Jednotlivé kmeny se mohou navzájem významně ovlivňovat a je velmi nepředvídatelné pouze odhadnout účinek většího počtu podávaných probiotických kmenů. Výrobce by proto měl minimálně na testech *in vitro* deklarovat a prokázat synergii jím zvolených kmenů. Bez této dokumentace není prokázána cel-

ková bezpečnost přípravku (viz bod 9). Vždy je lepší mít více podrobnějších informací o menším počtu kmenů, než mít málo informací o množství kmenů.

9. Bezpečnost probiotik

Na základě klinických studií je známo, že různá probiotika mají různé profily bezpečnosti. V literatuře se setkáváme s ojedinělými případy sepse u oslabených pacientů. Z kasuistik jsou např. známé fungemie po podání probioticky působící kvasinky *Saccharomyces boulardii* u imunokompromitovaných pacientů nebo pacientů se zavedeným žilním katetrem. Pozitivní přínos probiotik převažuje nad potenciálními riziky, přesto je potřeba tento fakt brát v úvahu při doporučení probiotik jak z hlediska pacienta (jeho zdravotní stav, délka podávání probiotik), tak z hlediska složení samotného probiotického přípravku (typy kmenů, množství kmenů v přípravku, dávka).

10. Terapeutická dávka probiotik v přípravku

Vzhledem k tomu, že významnou roli sehrává pomnožení aplikovaných probiotických kultur v tlustém střevě, jednoznačné doporučení o dávce zatím neexistuje. Všeobecně se uznává, že by probioticky působící přípravek měl obsahovat 10^9 – 10^{10} CFU (colony forming units – jednotek tvořících kolonie).

Závěrem

Probiotické kmeny jsou v současnosti vnímány jako moderní biologická metoda, finančně nenáročná a s minimem nežádoucích účinků. V současné době již víme, že probiotika jsou přirozenou součástí mateřského mléka, tudíž jejich používání je fyziologické. I přes tuto euforii bychom však měli posuzovat přípravky s obsahem probiotických kmenů na základě dokumentace, kterou by měl výrobce poskytnout.

Tato dokumentace by se neměla zakládat na všeobecných informacích o rodu či kmenu probiotika, ale na konkrétní dokumentaci ke specifickým (většinou patentovaným) kmenům (např. *Lactobacillus acidophilus* LH5). V doprovodné dokumentaci by měly být uvedeny základní charakteristiky probiotických kmenů: původ probiotika, rezistence na různé druhy antibiotik a žaludeční kyseliny, termostabilita odpovídající době použitelnosti, průkaz přilnavosti ke sliznici střeva a údaje o základní bezpečnosti.

Remedia Compendium 2009 Informace o publikaci

Čtvrté, plně aktualizované vydání *Remedia Compendium* právě vychází. Nejnovější verze tohoto klasického díla více než čtyřicetiletého kolektivu špičkových autorů a recenzentů čítá takřka 1000 stran s popisem téměř všech léčivých látek registrovaných v ČR. Na tradici předchozích publikací navazuje nakladatelství Panax členěním knihy do 16 kapitol i původním formátem s pevnou vazbou.

Součástí jednotlivých kapitol jsou i obecné úvodní obsahující charakteristiku dané skupiny léčiv a informace o farmakoterapeutických postupech. Každá kapitola je zaměřena na farmakoterapii určitého okruhu nemocí (gastrointestinální ústrojí, kardiovaskulární systém, respirační systém, CNS, infekční a parazitární onemocnění, endokrinní systém, gynekologie a porodnictví, močové cesty, nádorová onemocnění, choroby krve a krevetvarného systému, pohybové ústrojí, oftalmologie, ORL, dermatovenerologie, imunitní systém, anesteziologie, intoxikace). Členění jednotlivých kapitol do značné míry odpovídá ATC klasifikaci. V závěru publikace je umístěn rejstřík léčivých látek i firemních názvů přípravků.

Informace o každé léčivé látce jsou zpracovány jednotným způsobem. Jednotlivé léčivé látky jsou charakterizovány mezinárodním nechráněným názvem (INN) a ATC kódem. Informace o nich jsou seříděny do rubrik: charakteristika, indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky, lékové interakce, dávkování, případně též upozornění a poznámka. Součástí článku o léčivé látce je přehled přípravků obsahujících danou léčivou látku, které byly k datu uzávěrky registrovány v ČR.

Členění Compendia umožňuje svému uživateli nalézt na jednom místě různé varianty farmakoterapie určité nemoci a vytvořit si přehled o léčivých látkách, jichž lze k terapii použít. Zároveň usnadňuje vzájemné porovnání jednotlivých léčivých látek a poskytuje přehled přípravků obsahujících danou léčivou látku.

Připravované čtvrté knižní vydání navazuje na předchozí tři vydání z 90. let. Od minulých verzí se odlišuje podrobnějším zpracováním jednotlivých rubrik o léčivých látkách, zařazením nově registrovaných léčivých látek včetně těch, jejichž registrace je schvalována centralizovanou procedurou v rámci Evropské unie. *Remedia Compendium*, tak jak ho znáte, avšak v plně aktualizované verzi, vychází v červnu 2009.

Remedia Compendium v ceně 1800 Kč lze objednat elektronicky na internetových stránkách www.remédia.cz, záložka *Compendium*, případně telefonicky na číslech: pevná linka: 224 251 366, mobilní spojení: 721 067 386, 602 857 973, mail: compendium@remedia.cz



Vydavatelství a nakladatelství Panax Co, s.r.o.,
Záhřebská 50, Praha 2, PSČ 120 00,
tel: 224 251 366, fax: 224 255 217,