

LÉKÁRENSKÉ DESATERO O PROBIOTICÍCH

Současná odborná literatura zaznamenává „probiománii“. Vystává stále více otázek, a to jak lékařských, tak lékárenských. Z množství probiotických přípravků na trhu jen zlomek je registrován jako léčivý přípravek, z čehož vyplývá alarmující nedostatek dokumentace o vlastnostech daných probiotik na trhu. Víme již, že mikroorganismy spadající do jednoho rodu (např. *Lactobacillus*) ještě nemusí mít stejné vlastnosti, např. probiotické. Stejně tak konkrétní kmeny probiotik mají své specifické vlastnosti. Ve světle těchto poznání se prohlubuje nedostatek validních informací ke konkrétním přípravkům na farmaceutickém trhu, jejichž obhajoba se zakládá většinou na všeobecných faktech bez zázemí konkrétních klinických studií.

1. PROBIOTIKUM BY MĚLO BÝT LIDSKÉHO PŮVODU

Většinou se v lékárně nezabýváme původem probiotických kmenů v jednotlivých přípravcích. Jednoznačně bychom ale vždy (pokud máme možnost výběru) měli preferovat probiotika izolovaná z lidských materiálů pro využití v humánní medicíně. Probiotika izolovaná ze zvířecího materiálu mohou v sobě skrývat riziko patogenity (schopnosti vyvolat onemocnění) pro lidský organismus, hlavně u imunokompromitovaných pacientů. Zvířecí probiotika jsou vhodná ve veterinární oblasti. *Výrobce by měl jednoznačně deklarovat původ probiotických kmenů.*

2. VYSOKÁ ODOLNOST VŮČI NÍZKÉMU pH

Toto je základní předpoklad účinku probiotik. Nízké pH žaludeční kyseliny a žlučové kyseliny je první bariérou pro probiotikum. Různé rody a kmeny probiotik jsou při vystavení nízkému pH různě odolné. Některá probiotika jsou velmi odolná. V přípravcích se nacházejí bez jakýchkoliv obalů či jiných ochranných opatření. Jiné probiotické kmeny však tolik odolné nejsou. Farmaceutická technologie vyzbrojila tato citlivější probiotika speciálními obaly z polysacharidů a proteinů, které chrání vlastní probiotikum, uvolňující se z obalů až v prostředí střeva. *Výrobce by měl deklarovat odolnost probiotika po inkubaci v prostředí nízkého pH*

SPECIFICKÝ PROBIOTICKÝ KMEN A JEHO DOKUMENTACE

Dokumentace by měla uvádět základní charakteristiky probiotických kmenů:

- původ probiotika
- rezistence na různé druhy antibiotik
- termostabilita odpovídající době použitelnosti a uchování
- průkaz rezistence vůči žaludečním kyselinám
- působení proti enteropatogenům
- přilnavost ke střevní sliznici

**Odborná redakce,
EDUKAFARM**

**Pojďme se podívat na deset
nejpalčivějších otázek v oblasti probiotik
a hledejme společně odpověď na ně.**

simulovaném např. naočkováním probiotik do prostředí pufru kyseliny citronové s pH 3 po dobu 5 hodin při teplotě 37 °C.

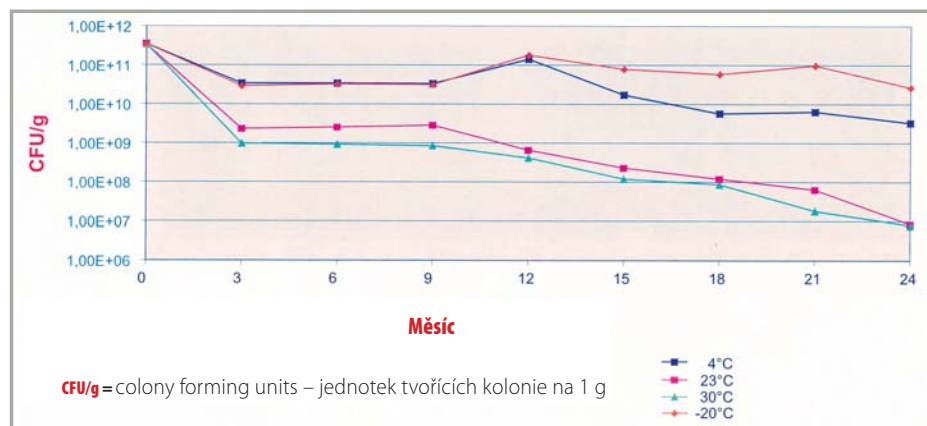
3. ROZDÍLNÁ ODOLNOST PROTI PŮSOBENÍ ANTIBIOTIK

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 proti určitým antibiotikům. Tvzení o rezistenci probiotik vůči všem antibiotikům (tzv. polyrezistenci) je z podstaty působení

střeva. Ze studií in vivo vyplývá, že probiotika s vysokou přilnavostí jsou schopna kolonizovat střevo ještě 14 dní a déle po požití poslední dávky probiotika, tzv. například 14denní adheze. Současné studie s probiotiky prokazují i tříměsíční adhezi, což se projevuje ochranným vlivem probiotik po ukončení jejich podávání. Přilnavost ke střevní sliznici doplněná dalšími mechanismy protekce kolon vede k předpokladu, že probiotika mají velmi významnou roli v etiologii karcinomu tlustého střeva. 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

Snad nejvíce diskutovanou lékárenskou otázkou



Obrázek. Ukázka termostabilních křivek probiotického kmene při různých teplotách skladování

probiotikum versus antibiotikum nevěrohodné. Dále se probiotika odlišují v tom, zda rezistence k určitým antibiotikům je vázána chromosomálně (tudíž stabilně přítomná nemění se vlastnost), či plazmidově. *Odolnost probiotik se testuje např. in vitro pomocí metody podle Kirby-Bauera. Výsledkem je výčet antibiotik, ke kterým je dané probiotikum rezistentní a ke kterým nikoliv.*

4. ROZDÍLNÉ PŮSOBENÍ PROTI ENTEROPATOGENŮM

Zajímavé je působení probiotik proti patogenům ve střevě. Testuje se působení proti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*. *Podle specifického působení konkrétních probiotických kmenů např. proti Candida albicans lze toto probiotikum používat v gynekologické oblasti. V potravinářství má antipatogenní působení probiotik velmi významný dopad, a to prodloužení trvanlivosti produktů s obsahem probiotik.*

5. ROZDÍLNÁ PŘILNAVOST KE SLIZNICI STŘEVA

Probiotické kmeny mají různou schopnost kolonizovat střevo a různou mírou přilnout na buňky

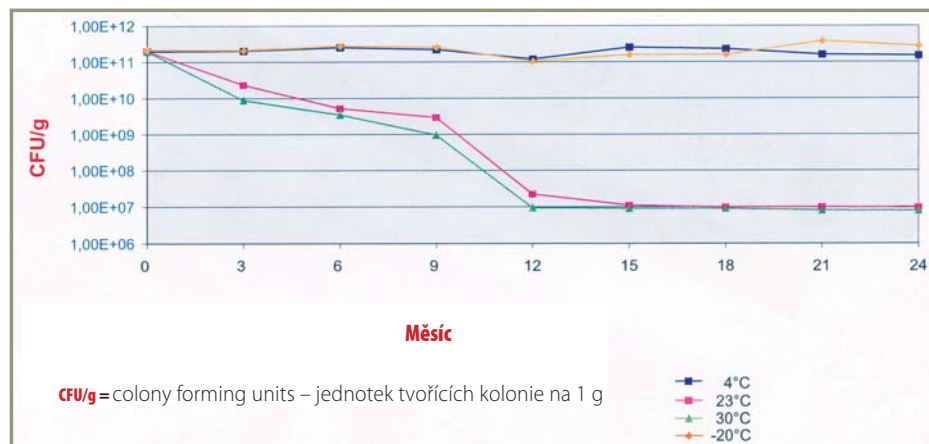
v oblasti probiotik je jejich uchování související s jejich termostabilitou. Jednoznačnou odpovědí na tuto otázku jsou termostabilní křivky specifické pro každé probiotikum. Z těchto křivek lze vyvodit tyto postřehy: obsah probiotik uchovávaných v chladu se v horizontu 2 let (expirace přípravků) mění 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 křivky termostability charakteristické pro probiotika v konkrétním přípravku obsažená.*

Nezodpovězenou otázkou zůstává, jak vysoké teplotě může být probiotikum vystaveno, aby si ještě zachovalo své probiotické vlastnosti. Tato informace je důležitá hlavně při následném zpracování probiotik spotřebitelem v případě, že je vysype

z kapsle či ze sáčku. Hraniční teplota, při které probiotikum uhynie během 15 minut, je přibližně 60 °C. Opět je nutné vyžádat si konkrétní informace k danému přípravku od výrobce. Je vhodné se na tomto místě pozastavit také nad mléčnou stravou s obsahem probiotik. V případě, že není přesně dodržena návod k přípravě mléka s ohledem na teplotu vody, ve které se mléko ředí, je pravděpodobné, že probiotické kmeny nebudou vitální. Je proto velmi vhodné při výdeji či prodeji takových mlék zdůraznit přesný postup včetně upozornění na nevhodnost vysoké teploty při ředění mléka. Další alternativou je podávání probiotik ve vhodné lékové formě samostatně, jelikož právě takto lze zaručit farmaceutickou kvalitu a vitalitu probiotických kmenů.

7. VHDNÁ LÉKOVÁ FORMA:

Nejoblíbenější (a nejrozšířenější) lékovou formou probiotik jsou kapsle a nověji i sáčky. Plnění probiotik do kapsle či do sáčku nikterak neohroží vitalitu samotných probiotických kmenů. Technologie



Obrázek. Ukázka termostabilitních křivek probiotického kmene při různých teplotách skladování

zpracování probiotik do tablet může vystavením vyšším teplotám snížit vitalitu probiotik. Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím vitalitu a účinnost probiotik v různých lékových formách je přítomnost vlhkosti. Probiotika ve vlhkém prostředí ztrácí rychle svou životnost, což je významné hlavně u sirupů či kapek tolik žádaných v pediatrii. Vysypaný obsah probiotik z kapsle již nezaručí enteroprotektivní účinek daný původní kapslí. Probiotika v sáčcích si zachovávají svou vitalitu jen v případě, že nejsou při zpracování do jídla vystaveny vyšším teplotám. V oblasti pediatrie se proto v zahraničí využívá s výhodou léková forma jednorázových lahvíček, kde se probiotikum uložené v uzávěru lahvičky ředí v tekutině v okamžiku potřeby, a to proražením hrdla lahvičky hrotem uzávěru. Probiotikum v uzávěru je speciálně chráněno před vlhkostí v samotné lahvičce. Obdobou této jednorázové lahvičky by se zdála být šumivá tableta. Technologie zpracování této lékové formy vystavuje samotná probiotika kyselým látkám a uhlíčanům nebo hydrogenuhlíčanům (které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého), což vede ke snížení jejich vitality.

8. MNOŽSTVÍ RŮZNÝCH KMENŮ V JEDNOM PŘÍPRAVKU

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 přístup racionální a jaké přináší spotřebiteli výhody. Je velmi nepředvídatelné odhadnout účinek více podávaných probiotických kmenů. Při používání velkého množství probiotických kmenů v jednom přípravku může hrozit u predisponovaných pacientů sepse (literárně zdokumentováno formou kasuistik). Výrobce by měl na testech *in vitro* deklarovat a prokázat synergií jím zvolených kmenů. Bez této dokumentace není prokázána bezpečnost přípravku (viz bod 9).

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. Stejně tak probioticky působící kvasinka *Saccharomyces boulardii* může u imuno-

10. TERAPEUTICKÁ DÁVKA PROBIOTIK V PŘÍPRAVKU

Všeobecně se uznává, že by probiotický přípravek měl obsahovat 10^8 – 10^{10} CFU (colony forming units – jednotek tvořících kolonie) na 1 g či 1 ml. Tento předpoklad vychází ze skutečnosti, že fyziologický obsah laktobacillů a bifidobakterií ve střevě se pohybuje právě v tomto rozmezí.

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). Doprovodná dokumentace by měla odpovědět na základní charakteristiky probiotických kmenů: původ probiotika, rezistence na různé druhy antibiotik, termostabilita odpovídající době použitelnosti a uchovávání, průkaz rezistence vůči žaludečním kyselinám, přilnavost ke sliznici střeva.

Je výsadou lékárníka či farmaceutické asistentky zvolit z dostupných probiotických přípravků na trhu ten, u něhož výrobce dostatek informací pro lékárníka, a hlavně kvalitu a bezpečnost pro pacienta a to jak dospělého, tak dítěte (mléčná výživa s obsahem probiotik).

Zpracováno ve spolupráci s **UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAMERINO, Itálie** a na základě odborné literatury:

Frič P. Problémy probiotické terapie. *Interní Med.* 2008;7
 Frič P. Probiotika a prebiotika v praxi. *Medicina pro promoci*, 2007;6.
 Frič 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. Probiotic remedies are not what they seem. *BMJ* 1996;312:55-56.

kompromitovaných pacientů nebo pacientů se zavedeným žilním katetrem způsobit fungemii. Pozitivní přínos probiotik převažuje nad potenciálními riziky, přesto je potřeba tento fakt brát v úvahu při doporučování 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).

CO JIŽ JE O DANÉ PROBLEMATICE ZNÁMO:

- ✓ Probiotikum je živý mikroorganismus, který příznivě ovlivňuje zdraví konzumenta zlepšením rovnováhy jeho střevní mikroflóry.
- ✓ V současné době je používání probiotik vnímáno jako moderní bezpečná biologická léčba či prevence nejen u onemocnění souvisejících s gastrointestinálním traktem.
- ✓ Nové klinické práce naznačují příslib využití probiotik také v oblasti alergologie a imunologie.

CO NOVÉHO PŘINÁŠÍ TENTO ČLÁNEK K DANÉ PROBLEMATICE:

- ✓ Význam farmaceutické dokumentace probiotických kmenů a její dopad na lékárenskou praxi.
- ✓ Ukázky termostabilitních křivek pro konkrétní probiotické kmeny a z toho vyplývající podmínky uchovávání.
- ✓ Objasnění mýtu antibiotické polyresistence (odolnosti) probiotik.
- ✓ Rozdílné vlastnosti lékových forem obsahujících probiotika.
- ✓ Zamyšlení nad bezpečností probiotik.
- ✓ Doporučená denní dávka probiotik.