

# PRAVDA A MÝTY O PROBIOTIKÁCH



ODBORNÁ REDAKCE EDUKAFARM, VE SPOLUPRÁCI  
S UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAMERINO, ITÁLIE

**Z množství probiotických přípravků na trhu jen zlomek je registrován jako léčivý přípravek, z čehož vyplývá nedostatek dokumentace o vlastnostech těchto probiotik.**

Odhajoba jejich užití se pak zakládá většinou na všeobecných faktech bez zázemí konkrétních klinických studií. Pojdme se podívat na deset nejpálčivějších otázek v oblasti probiotik a hledejme na ně odpověď.

## 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. Kvalitní probiotika izolovaná ze zvířecích materiálů jsou pak vhodná ve veterinární oblasti. Výrobce by měl jednoznačně deklarovat původ nebo prokázanou dlouhodobou bezpečnost zvolených probiotických kmenů v humánní oblasti.

## 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 dvojím způsobem: selekcí odolných kmenů k nízkému pH či 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 přidavkem trávicích enzymů).

## 3. ROZDÍLNÁ ODOLNOST PROTI PŮSO- BENÍ 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 různé odolné vůči určitým antibiotikům. Dále se probiotika odlišují v tom, zda rezistence k určitým antibiotikům je vázána chromozomálně (tudíž stabilně přítomná, neměnicí se vlastnost), či plazmidově (tudíž přenositelná). Tvzení o rezistenci probiotik vůči všem antibiotikům (tzv. *polyrezistence*) je nevěrohodné, jelikož se často nezakládají na vědeckých podkladech, pouze na spekulativních dedukcích. 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 ENTERO- PATOGENŮM

Zajímavé je přímé působení probiotik proti mikrobiálnímu patogenu 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 využívat 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 k buňkám střeva a přetrvávat ve vazbě na střevní epitel. 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

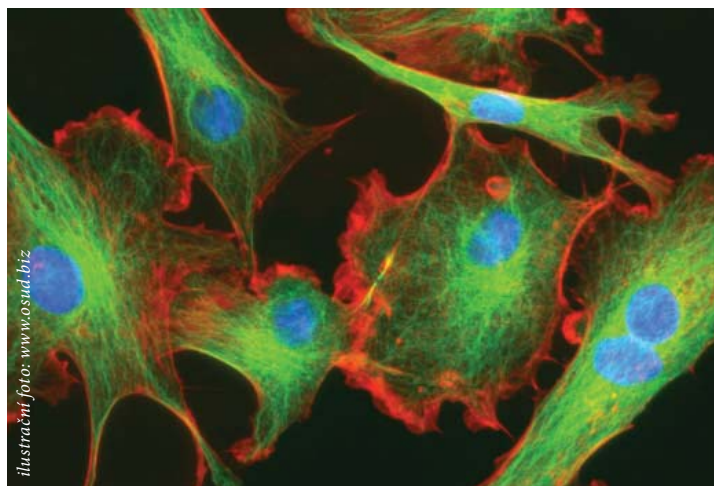
buňkám je také vhodným předpokladem pro stimulaci GALT (gut-associated lymphoid tissue), následně k aktivaci a klonální expanzi T- a B-lymfocytů, které se prostřednictvím cílené migrace dostávají ze střeva do všech slizničních systémů v těle. Probiotika se slabou vazbou na střevní epitel procházejí trávicím traktem bez signifikantní adheze, tudíž i bez imunostimulačního potenciálu. Takto slizniční imunitní systém střeva zásadně ovlivňuje i systémovou imunitu. Opět se ukazuje, že pod pojmem probiotikum se skrývá velká variabilita v účinku daných mikroorganismů.

## 6. TERMOSTABILITA

Velmi diskutovanou otázkou v oblasti probiotik je jejich uchování související s jejich termostabilitou. Jednoznačnou odpovědí na tuto otázku jsou termostabilní 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 probiotik 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 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 uhynie během 15 minut, je přibližně 60 °C (obecná metoda pasteurizace). 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 probiotik 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 uhlíčitany a agre-



sivní prostředí vznikající lokálně při jejich reakci však mohou životaschopnost probiotik negativně ovlivnit. Technologie zpracování této lékové formy vystavuje samotná probiotika kyselým látkám a uhlíčitáním nebo hydrogenuhličitanům (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. Účinek většího počtu podávaných probiotických kmenů je tak velmi nepředvídatelný a lze jej pouze odhadnout. Výrobce by proto měl minimálně na testech *in vitro* deklarovat a prokázat synergii jím zvolených kmenů. Bez této dokumentace není prokázána celková bezpečnost přípravku (viz bod 9). Vždy je lepší mít více podrobnějších informací o menším počtu kmenů, než mít málo informací o velkém 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 kazuistik jsou např. známy případy fungemie po podání probioticky působící kvasinky *Saccharomyces boulardii* u imunokompromitovaných pacientů nebo pacientů se zavedeným žilním katetrem. Přínos probiotik převažuje nad potenciálními riziky, přesto je potřeba tuto skutečnost 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).

## 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 pu-



ilustrační foto: www.s319740517.onlinelhome.fr

sobící přípravek měl obsahovat  $10^8$ – $10^{10}$  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 konkrétních informacích o specifických (většinou patentovaných) kmenech (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.

V České republice požadavkům na podrobnou dokumentaci v plné míře vyhovuje pouze patentovaná probiotická kultura Synbiotec® (*Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 a *Lactobacillus paracasei* IMC 502). Tato probiotická směs byla vyvinuta renomovanou italskou univerzitou Università degli Studi di Camerino v rámci několikaletého projektu zaměřeného na izolaci a sledování těla prospěšných probiotických bakterií. Dva vybrané kmeny nebyly voleny nahodile. Během dlouhého procesu selekce vhodných kmenů byla zjištěna unikátní 25% synergická adheze těchto dvou kmenů ke střevnímu epitelu. Zároveň byla prokázána dlouhodobá adheze ve střevě. Tyto vlastnosti propůjčily probiotické směsi Synbiotec mimořádné vlastnosti, projevující se eubiotickými, antioxidačními a imunitu modulujícími vlastnostmi. Humánní studie se Synbiotecem prokázaly velmi dobrou snášenlivost a dlouhodobou bezpečnost při podávání funkčních potravin s danými probiotiky.

Probiotická kultura Synbiotec je obsažena ve funkční potravíně (jogurtovém krému) Lipánek baby, určeném pro děti od 1 roku věku. Není náhodou, že Synbiotec našel cestu k těm nejmenším, jelikož monitorování jeho genetické mapy zamezuje riziku jakékoliv mutagenity těchto probiotik. Kvalitní probiotika určená pro nejmenší děti jsou příslibem snížení dlouhodobého stále zvyšujícího se trendu výskytu obezity a metabolických poruch u dospívajících dětí a dospělých. Probiotika Synbiotec se využívají i v dalších přípravcích,

které je možné využít pro posilu a podporu zdravotního stavu, a to v doplňcích stravy Eubiomed tobolky či Candilac Duo tobolky, určených pro posílení zdraví při opakujících se urogenitálních infekcích, zejména u žen.

Krátkodobý i dlouhodobý prospěch z užívání probiotik je již znám a dostatečně popsán. Nyní je jen nutné volit kvalitní a odbornými studiemi podložené probiotikum, splňující všechny vysoce náročné požadavky kladené na účinnost a bezpečnost těchto látek.

### Literatura

- Frič P. Problémy probiotické terapie. *Interní Med* 2008;10: 345-347.
- Frič P. Probiotika a prebiotika v praxi. *Medicína po promoci* 2007;8: 57-60.
- Frič P. Terapie probiotiky – jaká je a jaká by měla být. *Medical Tribune* 2008;4: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;83:1256-1264.
- 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. *Br Med J* 1996;312:55-56.



## Farmaceutické a medicínské novinky ve vašem e-mailu

Terapeutické přehledy, nová léčiva, studie apod. ze serveru EDUKAFARM.cz

Máte-li zájem o tuto službu, vyplňte prosím svoji e-mailovou adresu na webových stránkách [www.edukafarm.cz](http://www.edukafarm.cz) do okénka nadepsaného „Novinky do mailu“ na pravé straně stránky a odešlete stisknutím tlačítka „go“.

