

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**katedra biologických a lékařských věd**

**Terapeutický potenciál probiotik**  
(bakalářská práce)

Hradec Králové, 2009

Martina Havlíčková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

*Datum:* 15.5. 2009

*Podpis:*

*Místo sepsání:* Hradec Králové

Děkuji PharmDr. Petru Jílkovi CSc. za jeho odborné vedení, cenné rady a pomoc při vypracování této práce.

## Obsah

Obsah.....	4
Abstrakt.....	5
Zkratky.....	8
1. Úvod.....	9
2. Definice a charakteristika probiotik.....	10
Definice probiotik podle WHO.....	10
Charakteristika.....	10
Mikrobiální interferenční terapie.....	11
Fyziologické a terapeutické účinky.....	11
Kritéria.....	12
3. Druhy bakterií.....	13
4. Mechanismus působení.....	15
Mechanismy možného působení probiotik.....	15
5. Terapeutický potenciál probiotik.....	16
5.1. Gastroenterologie.....	17
5.1.1. Idiopatické střevní záněty (ISZ).....	18
5.1.2. Enterokolitidy různé etiologie.....	20
5.1.3. Syndrom dráždivého tračníku.....	21
5.1.4. Divertikulární choroba tračníku.....	22
5.1.5. Akutní pankreatitida.....	22
5.1.6. Infekce <i>Helicobacter pylori</i> .....	22
5.1.7. <i>Bacillus clausii</i> .....	23
5.2. Hepatologie.....	24
5.2.1. Minimální jaterní encefalopatie.....	24
5.2.2. Ovlivnění bakteriální střevní translokace.....	24
5.3. Alergologie, dermatologie.....	25
5.4. Gynekologie, urologie.....	26
6. Závěr.....	30
7. Seznam použité literatury a zdrojů.....	31

## **Abstrakt**

### Cíl práce:

Cílem práce je představit probiotika jako pro organismus důležité mikroorganismy, jejich fyziologické a terapeutické vlastnosti, mechanismus působení a uvést nejčastěji používané bakterie pro prevenci a terapii některých onemocnění.

Hlavním cílem je předložit přehled možností použití probiotik a indikací k podání probiotik především v oblasti gastroenterologie, hepatologie, alergologie, dermatologie, gynekologie, urologie.

### Hlavní poznatky:

Probiotická terapie má fyziologický charakter a její bezpečnost je vysoká. Použití probiotik přináší nové terapeutické možnosti u řady chorob a její význam se bude zvyšovat s přibývajícím poznatky a zkušenostmi.

Probíhá řada studií, ve kterých jsou používány různé kmeny probiotik, ale také různé protokoly studií (intervenční skupiny, schémata podávání, délka podávání, doba hodnocení účinku). Výsledky těchto studií umožní využít potenciál probiotické terapie při zachování vysokého stupně její bezpečnosti.

Mezi hlavní účinky probiotik na lidský organismus patří:

- omezení vlivu stresových situací na organismus
- omezení průjemových a jiných trávicích potíží
- zlepšení imunity a odolnosti proti nemocem
- redukce symptomů chorob trávicího ústrojí jako je laktózová intolerance a syndrom dráždivého tračníku
- stimulace peristaltiky střev (řešení potíží se zácpou a zlepšení trávení potravy)
- tvorba trávicích enzymů, potřebných k rozkládání potravy
- snížení vstřebávání cholesterolu
- tvorba vitamínů skupiny B (biotin, niacin B2, pyridoxin B6 a kyselina listová)

## Závěr:

Terapeutické využití probiotik otevírá další perspektivní oblast podpory zdraví lidské populace, vyžaduje si však pečlivý výběr nejučinnějších bakteriálních kmenů. K získání nových a hlubších znalostí o jejich účincích na lidský organismus a tím zajištění optimálního využití specifických vlastností daných kmenů jsou nutné stále nové studie in vitro a in vivo.

## **Abstract**

### The object:

The object of this labour is to launch probiotics as an important microorganisms for the whole organism, their physiological and therapeutical characters, mode of action and give the most common using of the bacteria for prevention and therapy to some diseases.

The main object is to propose the summary of the occasions for using probiotics and indication for prescription mainly in gastroenterology, hepatology, allergology, dermatology, gynaecology, urology.

### The main knowledge:

Probiotics therapy has physiological character and high security. Using probiotics brings new therapeutical possibilities to many diseases and their significance will raise with more and more knowledges and experiences.

Lot of studies continues in which different probiotics strains and study protocols are being used (intervention group, administration chart, lenght of the administration, period effect valuation). Results of these studies enable using potential probiotics therapy in keeping high security level.

Main effects of probiotics to organism:

- limitation of stress influence situation to organism
- limitation of diarrhoeal and indigestion
- immunity improving and disease resistance
- symptoms reduction of a gastrointestinal system as a lactosis intolerance and irritable bowel syndrom
- peristalsis gut stimulation (solving constipation problems and improving digestion)
- producing digestive enzymes necessary to food decomposition
- reducing cholesterol absorption
- producing B vitamins (biotin, niacin-B2, pyridoxin-B6 and acid folic)

Conclusion:

Therapeutical using probiotics opens prospective area of health support in human population, requires diligent selection of the most effective bacterial strains.

For getting new and deeper knowledges about their effections to human organism and thus ensuring optimal using of their specific features, the new and new studies in vitro a in vivo are necessary.

## **Zkratky**

ATB	antibiotika
Bcl-2	B-cell lymphom 2
CFU	Colony forming unit ( kolonii tvořící jednotka)
ECN	<i>Escherichia coli Nissle</i>
G+	grampozitivní
G-	gramnegativní
GIT	gastrointestinální (systém)
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
ISZ	idiopatické střevní záněty
ODC	ornithin dekarboxyláza
ORL	otorhinolaringologie
TGF	transforming growth factor (růstový faktor)
Th1	subpopulace lymfocytů, která odpovídá za imunitu proti intracelulárním parazitům
Th2	subpopulace lymfocytů, která odpovídá za imunitu proti extracelulární parazitům
TNF	tumor nekrotizující faktor
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)
VSL-3	probiotikum, obsahuje tři druhy <i>Lactobacillus sp.</i> , tři druhy <i>Bifidobacterium sp.</i> , a <i>Streptococcus thermophilus</i>
WHO	World Health Organisation (Světová zdravotnická organizace)



# 1 Úvod

V bakalářské práci se věnuji tématu *Terapeutický potenciál probiotik*.

Probiotika jsou nepatogenní mikroorganismy většinou lidského původu, které aplikovány v přiměřeném množství příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele a umožňují předejít nebo zlepšit některé choroby. Svým lokálním i systémovým působením pozitivně ovlivňují řadu orgánů a jejich funkcí a navíc jde o přípravky velmi bezpečné s minimem nežádoucích účinků.

Vykazují řadu příznivých účinků, které opravňují jejich terapeutické použití. V práci nejprve uvádím charakteristiku probiotik, jejich vlastnosti, základní fyziologické a terapeutické účinky. Dále uvádím přehled nejčastěji používaných probiotických kmenů bakterií.

Hlavní část práce zahrnuje přehled nejčastějších onemocnění, spadající pod jednotlivé lékařské obory, při kterých jsou probiotika indikována pro terapii nebo prevenci.

## 2 Definice a charakteristika probiotik

### 2.1 Definice probiotik podle WHO

„Probiotika jsou živé mikroorganismy, které při podání v dostatečném množství vyvolávají zlepšení zdravotního stavu hostitele.“ (Araya, 2002)

### 2.2 Charakteristika

Probiotika jsou nepatogenní mikroorganismy, které po požití osídlují střevno, zlepšují jeho mikrobiální rovnováhu a působí prospěšně na zdraví a fyziologické pochody hostitele.

Termín probiotika pochází z řečtiny („pro život“) a je opakem k termínu antibiotika (ATB).

První probiotikum (*Lactobacillus bulgaricus*) izoloval v roce 1905 ruský mikrobiolog Mečnikov. Termín probiotika použili jako první Lilly a Stillwell v roce 1965 v článku uveřejněném v časopise Science. V dnešním smyslu jej použil v roce 1974 Parker, který probiotika charakterizoval jako organismy a substance, jež přispívají k mikrobiální rovnováze ve střevech.

Probiotické organismy jsou obsaženy v mléčných produktech, ale i produktech nemléčných (např. kyselém zelí, fermentovaných obilovinách a ostatních potravinách na rostlinném základě), které obsahují živé probiotické mikroorganismy (např. *Lactobacillus plantarum*). (Lukáš, 2003)

## 2.3 Mikrobiální interferenční terapie

Ruský mikrobiolog I. I. Mečnikov (1845-1916) je autorem koncepce antibiomy, tj. potlačování růstu a jiných životních projevů jednoho mikroorganismu jiným mikroorganismem. Tato koncepce došla potvrzení Flemingovým objevem penicilinu a následnou érou antibiotik. Mečnikov sám viděl realizaci této koncepce v tzv. mikrobiální interferenční terapii. Její podstatou je podávání některých kmenů komenzální mikroflóry ke změně a stabilizaci rezidentní střevní mikroflóry. Tímto způsobem lze příznivě ovlivnit zdravotní stav hostitele a dosáhnout prevence některých chorob nebo zlepšení jejich průběhu. (Frič, 2005)

## 2.4 Fyziologické a terapeutické účinky

- kompetice s patogenními mikroby v adhezi na střevní patogeny
- tvorba peptidů s bakteriostatickými a baktericidními účinky
- regulace funkční střevní bariéry a mikrobiální translokace
- modulace funkcí střevních epitelů a vyžrávání slizničního imunitního systému
- inhibice přerůstání patogenů
- stimulace eliminace toxinů
- tvorba steroidů z cholesterolu
- ovlivnění střevních funkcí: vstřebávání, motility, splachnické cirkulace, tvorby a sekrece hlenu (Frič, 2008)

## 2.5 Kritéria

Probiotika se do těla dostávají v potravě a mají příznivý vliv na trvale přítomné bakterie (mají probiotické vlastnosti). Lze je dodávat v mnoha různých formách. Mohou být přidávány samostatně nebo v kombinaci s jinými mikroorganismy do potravy, do léků, do potravinářských přísad nebo do doplňků výživy.

Byla navržena kritéria, která by měla charakterizovat mikroorganismy s probiotickými vlastnostmi:

- jsou humánního (lidského) původu
- jsou nepatogenní
- neničí se v kyselém prostředí a v přítomnosti žluči (nesmí být během průchodu zažívacím traktem zničeny nebo oslabeny)
- musí být natolik rezistentní, aby se nepoškodily v průběhu technologického zpracování a neměly by ovlivňovat organoleptické vlastnosti probiotické potraviny
- přichycují se na epitelální buňky ve střevech a jsou schopné dalšího růstu
- mají pozitivní vliv na zdravotní stav (Quillien, 2003)

### 3 Druhy bakterií

Nejčastěji se jedná o laktobacily a bifidobakterie. Mezi probiotika jsou v současné době řazeny laktobacily, bifidobakterie, streptokoky, enterokoky a saccharomyces.

Tabulka 1. Nejčastěji používaná probiotika (Nevoral, 2005)

Lactobacily	<i>L. acidophilus</i>
	<i>L. casei, spec. Rhamnosus</i>
	<i>L. casei Shirota</i>
	<i>L. delbrueckii subsp. bulggaricus</i>
	<i>L. reuteri</i>
	<i>L. brevis</i>
	<i>L. cellobiosus</i>
	<i>L. curvatus</i>
	<i>L. fermentum</i>
	<i>L. plantarum</i>
Grampozitivní koky	<i>Lactococcus lactis subsp. cremonis</i>
	<i>Streptococcus salivarius subs. Thermophilus</i>
	<i>Enterococcus faecium</i>
	<i>Lactococcus diacetylactis</i>
	<i>Streptococcus intermedius</i>
	<i>Escherichia coli</i> (sérotyp O83:K24:H1)
Bifidobakterie	<i>B. bifidum</i>
	<i>B. adolescentis</i>
	<i>B. animalis</i>
	<i>B. infantis</i>
	<i>B. longum</i>
	<i>B. thermophilum</i>
Kvasinky	<i>Saccharomyces boulardii</i>

Bližší představení nejčastěji používaných:

### ***Escherichia coli* Nissle 1917, sérotyp O6:K5:H1 (ECN)**

V roce 1917 informoval prof. Alfred Nissle o objevu nového kmene *Escherichia coli*, který nevykazuje patogenní vlastnosti a má inhibiční vliv na růst jiných mikrobů. Bakterie byla označena jménem svého objevitele a rokem, kdy byly její vlastnosti popsány. Tento kmen byl původně izolován ze střevní flóry jediných dvou neonemocnělých příslušníků vojenské roty postižené dysenterii v průběhu první světové války v srbochorvatské Dobrudži. Lyofilizovaná biomasa z těchto nepatogenních bakterií *Escherichia coli* kmene *Nissle 1917*, sérotyp *O6:K5:H1*, se v klinické praxi používá jako probiotikum pod názvem Mutaflor.

*Escherichia coli* kmen *Nissle 1917* byla prověřena molekulárně-genetickou typizací pomocí stanovení DNA makrorestrikčním testem a PCR plazmidovou analýzou. Byla definována sérologická typizace (O6:K5:H1), uskutečněna mikrobiologická charakteristika s 21 kmenově typickými metabolickými charakteristikami, biochemická typizace membránových lipidů a lipopolysacharidů a bylo stanoveno spektrum buněčných bílkovin. Na základě uvedených charakteristik jde o jedno z nejlépe typizovaných a prověřených probiotik. Nebyly zjištěny žádné patogenní vlastnosti mikroorganismu.

### ***Saccharomyces boulardii***

Jde o sušené nepatogenní kvasinky, které nejsou lidského původu. Byl u nich prokázán vynikající bezpečnostní profil. Maximální koncentrace ve střevě dosahuje 3. – 4. den po začátku léčby. Po ukončení léčby během 4 – 6 dnů zcela mizí ze střevního obsahu.

### ***Lactobacillus rhamnosus***

Jde o bakterii lidského původu rezistentní k trávicím šťávám a žluči, navíc vytváří několik antimikrobiálně působících substancí. Je podáván ve formě kapslí (lyofilizovaném stavu), nebo jako dietní doplněk v podobě fermentovaných mléčných výrobků.

### ***Lactobacillus reuteri***

Je jednou z nejčastějších kmenů species *Lactobacillus* v lidském trávicím ústrojí. Bakterie produkují reuterin, což je substance s významným antimikrobiálním působením. (Lukáš, 2004)

## 4 Mechanismus působení

Probiotika produkují substance, kterými mohou inhibičně působit na G+ a G- bakterie. Mezi tyto látky patří organické kyseliny, peroxid vodíku a bakteriociny. Snižují nejen počet živých buněk, ale ovlivňují metabolismus bakterií a produkci toxinů. Některé probiotické kmeny mají schopnost adherovat na střevní epitel a tak kompetitivní inhibicí blokují adhezní místa pro potencionálně patogenní bakterie. Předpokládá se, že probiotické kmeny mohou také využívat živiny, které by jinak byly spotřebovány patogenními mikroorganismy. Některá probiotika mají schopnost degradovat receptory pro toxiny na střevní sliznici. Pro preventivní a terapeutické použití probiotik je důležitá jejich schopnost stimulovat specifickou i nespecifickou imunitu.

### 4.1 Mechanismy možného působení probiotik

- Stabilizace střevní flóry kompeticí s patogenními mikroorganismy o vazebná místa na receptorech a o živiny
- Produkce mastných kyselin s krátkými řetězci (zvl. kyselina máselná)
- Pokles pH střevního obsahu
- Zvýšení rozpustnosti minerálních látek
- Omezení zpětné resorpce žlučových kyselin
- Stabilizace střevní slizniční bariéry, úprava střevní permeability
- Produkce antimikrobiálních substancí
- Modifikace toxinů a toxinových receptorů
- Stimulace imunitní odpovědi na patogeny (zvýšená produkce sekrečního IgA, IgG, IgM, protizánětlivě působících cytokinů IL-10, TGF- $\beta$ ; snížená produkce prozánětlivých cytokinů TNF- $\alpha$ , Interferonu- $\gamma$  stejně jako mediátorů zánětu např. matrixmetalloproteinás). (Nevoral, 2005)

## **5 Terapeutický potenciál probiotik**

Probiotika se uplatňují v terapii a také v prevenci onemocnění, dětí i dospělých, zejména v těchto oblastech:

- Gastroenterologie
- Hepatologie
- Alergologie
- Dermatologie
- Gynekologie
- Urologie
- ORL



## 5. 1 Gastroenterologie

Mikrobiální osídlení trávicího traktu představuje speciální mikrobiální ekosystém, který ontogeneticky a fyziologicky odpovídá zevnímu prostředí a může se měnit v průběhu života člověka. Jedná se o soubor mikroorganismů, které jsou přítomny v trávicím traktu zdravého člověka a jsou v určité kvantitativní a kvalitativní rovnováze, což je jedna ze základních schopností tohoto systému. Předpokládá se přítomnost asi  $10^{12}$ – $10^{14}$  mikrobiálních zárodků, které se nacházejí na povrchu sliznice trávicího traktu.

V dutině ústní jsou anaeroby, aeroby, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans* a gramnegativní mikroby.

V žaludku a dvanáctníku jsou zastoupeny nejvíce laktobacily, streptokoky a kvasinky.

V tenkém střevě převládají laktobacily, koliformní bakterie, streptokoky, bifidobakterie a fusobakterie. V tlustém střevě se vyskytují bakteroidy, bifidobakterie, streptokoky, eubakterie, fusobakterie, koliformní bakterie, klostridia, veilonely, laktobacily, proteus, stafylokok, pseudomonády a kvasinky.

Porušení rovnováhy mikroorganismů v trávicím traktu v důsledku selhání kontrolních mechanismů je dysmikrobie. Při ní je zachována kvalitativní struktura, ale kvantitativně se vzájemný poměr mikroorganismů mění. Tím dochází ke zvýšení počtu mikroorganismů, které jsou v trávicím traktu běžně v menšině. Zvýšením počtu těchto mikroorganismů dochází ke vzniku oportunních infekcí. Tyto mikroorganismy vyvolávají superinfekci, na kterou může nasednout další infekční agens, jako jsou např. bakterie, viry a plísňe. (Švestka, 2007)

### 5.1.1 Idiopatické střevní záněty (ISZ)

U idiopatických střevních zánětů hraje důležitou roli slizniční kompartment mikrobiální flóry, kdy jsou některé kmeny považovány za agresivní, jiné mohou mít naopak protektivní účinek. (Lata et al., 2007)

Tabulka 2. Komenzální mikroflóra (Frič, 2005)

PROTEKTIVNÍ	AGRESIVNÍ
Laktobacily	Některé kmeny <i>Bacteroides</i>
Bifidobakterie	<i>Enterococcus faecalis</i>
Některé kmeny <i>E. coli</i>	Enteroinvazivní <i>E. coli</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Eubacterium</i>
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Fusobacterium varium</i>
<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>

Optimální terapie ISZ vyžaduje odstranění dominantních mikrobiálních antigenů a blokádu odpovědí slizničního imunitního systému na tyto podněty. Probiotika příznivě ovlivňují různými mechanismy porušenou rovnováhu jednotlivých složek gastrointestinálního ekosystému.

#### Účinky a mechanismy probiotik při ISZ:

1. Inhibice střevních patogenů
  - Snížení pH střevního obsahu
  - Sekrece mikrocinů a kolicinů
  - Kompetice o membránové receptory kolonocytů
  - Blokáda epiteliální vazby patogenů
  - Inhibice epiteliální invaze
2. Posílení epiteliální a slizniční bariéry
  - Tvorba krátkých mastných kyselin (zejména butyrátů)
  - Zvýšená produkce hlenu
  - Snížení propustnosti bariéry
3. Úprava imunoregulací
  - Indukce exprese a selekce IL-10 a TGF  $\beta$
  - Stimulace tvorby sekrečního IgA
  - Snížení exprese TNF $\alpha$

## **Ulcerózní kolitida**

Při léčbě ulcerózní kolitidy byly publikovány studie, kde byla nejčastěji použita *Escherichia coli Nissle 1917* (ECN) (Mutaflor) a placebo místo mesalazinu. Zjištěné výsledky jedné z největších a velmi precizně provedených studií u ulcerózní kolitidy potvrdily předchozí zjištění, že Mutaflor je stejně účinný v udržovací terapii ulcerózní kolitidy jako mesalazin. (Kruis et al., 2004)

Podobný efekt mělo i podání VSL-3 (obsahuje tři druhy *Lactobacillus sp.*, tři druhy *Bifidobacterium sp.*, a *Streptococcus thermophilus*), a *Saccharomyces boulardii*. (Švestka, 2007a)

## **Crohnova kolitida**

Terapie Crohnovy kolitidy v remisi probiotikem (ECN) je provázena jen polovičním počtem relapsů ve srovnání s placebem.

Kombinace probiotika (*S. boulardii*) a mesalazinu v udržovací terapii je mnohem účinnější než monoterapie mesalazinem.

Sukcesivní podávání antibiotika (rifaximinu) a probiotika (VSL-3) po chirurgické terapii je provázeno jen polovičním množstvím relapsů ve srovnání s monoterapií mesalazinem.

## **Pouchitida**

Probiotická terapie (VSL-3) aplikovaná od uzávěru dočasné ileostomie výrazně snižuje vznik akutní pouchitidy a zabraňuje relapsu chronické pouchitidy po dosažení remise antibiotiky. (Frič, 2005)

Použití probiotik v léčbě idiopatických zánětlivých střevních onemocnění není všelékem, ale nadějí ve formě adjuvantní terapie, zvláště k udržování remise onemocnění a přináší rovněž možnost dalšího pochopení patofyziologických mechanismů onemocnění. (Nevoral, 2005)

## 5.1.2 Enterokolitidy různé etiologie

### Postantibiotická enterokolitida

Průjem po podání antibiotické léčby se vyskytne u 5-25% nemocných, příčinou je porušení intestinální flóry, především přerůstání *Clostridium difficile* a kvasinek. (Lata et al., 2007)

V jejím léčení se uplatňuje *Saccharomyces boulardii*. Obsahuje proteázu, která inaktivuje epiteliální receptor klostridiového toxinu. *S. boulardii* se doporučuje spolu s antibiotiky v terapii akutního onemocnění a formou monoterapie v remisi k prevenci relapsu. (Frič, 2005)

Byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá studie, kontrolovaná placebem, s cílem určení účinnosti probiotického nápoje pro prevenci průjmu souvisejícího s užíváním antibiotik a který způsobuje *Clostridium difficile*. Závěr studie říká, že probiotický nápoj, obsahující *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus*, může snížit výskyt průjmu souvisejícího s antibiotickou léčbou a s výskytem *Clostridium difficile*. Má potenciál k tomu, aby snížil nemocnost, zdravotnické výdaje a úmrtnost, pokud je podáván pravidelně u pacientů, kterým je více než 50 let. (Hickson et al., 2007)

### Cestovatelské průjmy

V této indikaci jsou probiotika velmi často podávána, jednoznačný průkaz efektivity však chybí. V jedné studii byl prokázán efekt kombinace *Lactobacillus acidophilus* a *Lactobacillus bulgaris* s *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus thermophilus* na snížení frekvence průjmů v porovnání s placebem. Další studie s jinými probiotiky tento efekt nepotvrdily.

## **Akutní infekční průjemy**

Léčba probiotiky sníží dobu trvání průjmů o 1-2 dny. Ve studiích byly podávány především laktobacily (*L. rhamnosus*), ale i bifidobakterie, saccharomycety, streptokoky, enterokoky, *Escherichia coli Nissle*. (Lata et al., 2007)

## **Intolerance laktózy**

Asi 10–15 % dospělé populace má výrazně sníženou aktivitu střevní laktázy a po požití již malého množství laktózy má zažívací potíže. Laktóza je metabolizována bakteriemi a výsledkem je flatulence, průjem, nevolnost, bolesti břicha. Tito lidé lépe snášejí fermentovaná mléka. Jejich efekt se vykládal delší pasáží zažívacím ústrojím a účinkem živých bakterií, které obsahují laktázu. Probiotikum pomocí laktázy, kterou obsahuje, pomáhá štěpit laktózu v tlustém střevě a tak zlepšuje toleranci laktózy. Laktázu produkují laktobacily jako je *Streptococcus thermophilus* a *Lactobacillus bulgaricus* v jogurtech. (Nevoral, 2005)

### **5.1.3 Syndrom dráždivého tračníku**

Hodnocení účinnosti léčby dráždivého tračníku je obecně obtížné, neboť v této indikaci hraje důležitou roli placebo efekt. U této choroby může hrát určitou roli i změna zastoupení některých skupin střevních bakterií. (Lata et al., 2007)

Ve studiích byly použity různé kmeny laktobacily, bifidobakterie a *ECN*. *L. acidophilus* v kombinaci s prebiotikem se osvědčil u nemocných s průjmem jako hlavním příznakem. Stejný účinek byl pozorován při podávání *S. boulardii*. Kombinace *L. plantarum* a *B. breve* výrazně snížilo bolest a některé další příznaky. *ECN* vedla k úpravě zácpy jako hlavního příznaku ve dvou kontrolovaných studiích. (Frič, 2005)

V další studii byla dokázána prospěšnost bakterie *Bifidobacterium infantis* 35624. *B. infantis* vykazovalo významné zlepšení při bolesti břicha, nadýmání a špatné motilitě střeva, v porovnání s placebem. (Brenner et al., 2009)

#### 5.1.4 Divertikulární choroba tračníku

Symptomatickou nekomplikovanou divertikulární nemoc často doprovázejí bolesti a nepravidelná stolice. Stáza střevního obsahu v divertiklech může vést ke změnám střevní mikroflóry a podání probiotik tudíž může být efektivní. *ECN* výrazně prodlužuje remisi u symptomatické nekomplikované divertikulární nemoci. (Frič, 2005)

#### 5.1.5 Akutní pankreatitida

U akutních pankreatitid snižuje podávání probiotik nasojejunální sondou infikování nekroz pankreatické tkáně a abscesů. (Švestka, 2007b)

Jedná se především o *L. plantarum* a vlákninu.

#### 5.1.6 Infekce *Helicobacter pylori*

Studie prováděná na zvířatech v Hong Kongu ukazuje, že lidé, kteří mají žaludeční vředy mohou využít pozitivních účinků probiotik při jejich hojení. Tato studie zkoumala účinek kmene *Lactobacillus rhamnosus* na vředy indukované u krys.

Většina žaludečních vředů je způsobena bakterií *Helicobacter pylori* a už některé předchozí studie ukázaly, že probiotika mohou účinně působit proti této bakterii. Vědci použili kyselinou octovou, aby indukovali vředy u krys a poté byla těmto zvířatům podávána probiotika po dobu 3 dnů. Bylo pozorováno, že probiotika úspěšně kolonizovala žaludeční stěny, speciálně v okolí vředu. Mechanismus, kterým probiotika v tomto případě fungují je takový, že probiotika ovlivňují vytlačení proteinu v buňkách žaludečních stěn, což vede k nárůstu v tvorbě nových krevních buněk a k zvýšení léčebného efektu na vřed. Tyto proteiny byly klasifikovány jako ornithin dekarboxyláza (ODC), B-cell lymphom 2 (Bcl-2) a vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF). (Lam E. et al., 2007)

### 5.1.7 *Bacillus clausii*

*Bacillus clausii* se v současnosti používá pro obnovu střevní mikroflóry při používání antibiotik (ATB) (průjmová onemocnění, prevence gastrointestinálních infekcí), a pro ovlivnění imunitního systému (stimulace střevní slizniční IgA, zvýšení aktivity Th1 lymfocytů a snížení Th2 lymfocytů).

Vykazuje polyrezistenci k ATB: lincomycin, clindamycin, peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, aminoglykosidy, rifampicin, isoniazid, erythromycin, azithromycin, spiramycin. (Kotlářová, 2009a)

Dále se využívá jako prevence opakujících se respiračních infekcí u dětí. Byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie u 80 dětí. Podával se *Bacillus clausii* po dobu 3 měsíců 2x denně, dále se provádělo sledování bez podávání probiotika. Výsledkem studie je skutečnost, že respirační infekce měla kratší průběh a počet respiračních infekcí byl v probiotické skupině menší. (Kotlářová, 2009b)

Účinek podání *Bacillus clausii* byl také studován u alergických dětí, hodnotila se cytokinová aktivita. Výsledkem byla stimulace Th1 lymfocytů (zvýšení IL-12 a IFN- $\gamma$ ), snížení stimulace Th2 lymfocytů (snížení IL-4) a potlačení zánětů (zvýšení TGF- $\beta$  a IL-10). (Kotlářová, 2009c)

## 5.2 Hepatologie

### 5.2.1 Minimální jaterní encefalopatie

Dominantní postavení v léčbě jaterní encefalopatie mají laktulóza a nevstřebatelná antibiotika. Jedním z mechanismů účinku laktulózy může být i prebiotický efekt pro laktobacily, které snižují aktivitu bakteriálních ureáz, což může vést k poklesu hyperamonémie. V léčbě klinicky rozvinuté jaterní encefalopatie byl popsán i příznivý efekt *Enterococcus faecium*, po jehož podání se zlepšil klinický stav, EEG nálezy a snížila se hladina amoniaku.

(Frič, 2005)

### 5.2.2 Ovlivnění bakteriální střevní translokace

U 50-70% nemocných s jaterní cirhózou dojde v tenkém střevě k mikrobiálnímu přerůstání v důsledku kontaminace gramnegativní kolonickou mikroflórou. Důsledkem je porucha střevní bariéry se zvýšením bakteriální translokace. Ta je patrně nejdůležitějším vstupem infekce cirhotiků; obecně jsou infekce u jaterní cirhózy velmi časté a mohou se podílet na řadě komplikací s chorobou spojených. Podávání *Escherichia coli Nissle* snížilo endotoxémii, která je ukazatelem stupně translokace. Došlo ke zlepšení funkční schopnosti jater. Lze předpokládat, že obnova fyziologické mikroflóry v trávicím traktu sníží zátěž jater potenciálními vstřebanými toxickými metabolity, především endotoxinem. Ten stimuluje sekreci cytokinů. Vytokány, jako např. TNF  $\alpha$ , IL-1 a IL-6, mohou ovlivnit tvorbu a degradaci extracelulární matrix, což je důležité při rozvoji jaterní fibrózy i cirhotické přestavby.

Snížení hladiny endotoxinu a cytokinů bylo popsáno i po podání probiotika VSL-3. (Lata et al., 2007)



## 5.3 Alergologie, dermatologie

### Ekzém

Klinická studie provedená ve Švédsku dospěla k závěru, že zatímco suplementace probiotiky všech kojenců neměla zvlášť významný preventivní účinek, u dětí jejichž matky trpí alergiemi, bylo zaznamenáno podstatné snížení výskytu ekzému. Ačkoliv nebyl prokázán preventivní účinek probiotik na kojenecový ekzém, léčení kojenci měli ve věku 2 let nižší výskyt IgE asociovaného ekzému a proto se snížilo riziko rozvoje pozdějších respiračních alergických onemocnění. Tato nová dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zahrnovala 188 rodin s alergickým onemocněním. Matkám byla podávána probiotika kmene *Lactobacillus reuteri* ( 100 miliónů CFU) nebo placebo od 36 týdne těhotenství až do narození dítěte. Po narození bylo kojencům podáváno totéž probiotikum po dobu 12 měsíců jejich života a poté také až do 24 měsíců věku. Výskyt ekzému byl u obou skupin podobný ( asi 35%). Ovšem probioticky suplementovaná skupina měla během druhého roku nižší incidenci IgE asociovaného ekzému, 8% vs. 20%. Reaktivita na kožní testy byla rovněž nižší u skupiny probioticky suplementovaných dětí či matek – 14% vs. 31%. (Abrahamsson et al., 2007)

### Atopická dermatitida

Kombinace tří probiotických druhů *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* a *Lactococcus lactis* prenatálně podaných matkám dětí s vysokým rizikem rozvoje atopické dermatitidy, potravních alergií a alergické rinitidy nebo astmatu s následnou aplikací těchto probiotik po dobu 12 měsíců jejich dětem významně snižovala výskyt atopické dermatitidy.

Finská Kalliomakiho studie byla první zprávou, která uváděla, že frekvence výskytu atopické dermatitidy u novorozenců léčených pomocí *Lactobacillus rhamnosus*, byla poloviční oproti placebo.

Některé studie ukazují pozitivní účinek probiotik při prevenci alergické rýmy nebo astmatu. (Kopp, 2009)

## 5.4 Gynekologie, urologie

Urogenitální infekce patří k nejčastějším obtížím, které přivádějí ženu ke gynekologovi. U zdravých žen kolonizuje poševní sliznici řada bakterií tolerovaných vaginálním imunitním systémem.

V ekosystému pochvy existuje dynamická rovnováha, jejíž narušení úbytkem fyziologicky přítomné flóry vede ke zvýšenému riziku množení patogenních mikroorganismů a vzniku infekčních onemocnění, nejčastěji bakteriální vaginózy, charakterizované snížením zastoupení laktobacilů, přemnožením převážně anaerobních bakterií (například patogenními kmeny *Escherichia coli* a *Gardenella vaginalis*) a poklesem pH pochvy.

Další častou vaginální infekcí jsou mykózy (nejčastěji způsobené kvasinkou *Candida albicans*).

Mechanismem přispívajícím k dysbalanci v poševní flóře, a tím i ke zvýšení rizika přerůstání patogenní flóry může být změna pH či jinak změněné podmínky pro růst fyziologické flóry, hlavně však redukce počtu laktobacilů, např. po užívání širokospektrých antibiotik.

Nejobvyklejším symptomem vaginálních infekcí je charakteristický fluor, který spolu s dalšími nepříjemnými příznaky vede k významnému snížení kvality života postižených žen. (Kostiuk, 2005)

Při terapii se podávají zejména různé kmeny rodu *Lactobacillus*.

Příklady používaných přípravků:

**FERMALAC VAGINAL** (vaginální tobolky)

Složení : *Lactobacillus rhamnosus*

*Lactobacillus delbrueckii* subs. *Bulgaricus*

*Streptococcus salivarius* subs. *Thermophilus*

Klinické účinky:

Obnovuje normální složení vaginální mikroflóry. Protože je *Lactobacillus*, který je grampozitivní bakterií, citlivý na antibiotika a sulfonamidy, mají kolonizační účinky přípravku významný efekt především při léčbě vaginitid.

Tyto bakterie přetvářejí laktózu a ostatní sacharidy na kyselinu mléčnou a udržují tak správnou hodnotu pH ve vagině (na hodnotu < 5).

Stabilizují vaginální ekologii, udržováním správné hodnoty pH vytvářejí antagonistické prostředí pro patogenní mikroby.

Indikace:

Přípravek se používá při různých typech bakteriálních vaginitid, k obnovení normálních bakteriálních poměrů v pochvě, např. po předchozí léčbě vaginálních zánětů vyvolaných bičíkovcem poševním, moučnivkou, choroboplodnými bakteriemi aj., dále při změnách normální bakteriální poševní flóry způsobených nedostatečnou hygienou nebo po užívání antibiotik, chemoterapeutik a antikoncepčních prostředků ve formě tablet nebo zaváděných do vagíny.

Dále se používá jako ochrana před změnami bakteriálního složení v pochvě a možnými následnými záněty pochvy při užívání léčiv, např. antibiotik, poševních výplachů a vaginálních přípravků, které mohou měnit normální vaginální flóru.

Používá se před gynekologickými výkony a po nich pro rychlejší ustavení optimálních mikrobiálních poměrů. Ačkoliv přípravek nelze používat přímo v průběhu jakýchkoliv chirurgických zásahů ve vagině, lze doporučit jeho užívání před chirurgickým zákrokem a po něm. (Kašparová, 2004)

**GYNOFLOR** (vaginální tablety)

Složení: *Lactobacillus acidophilus cryodessicatus*  
estriol

Klinické účinky:

*Lactobacillus* je nepatogenní bakterie, která má v pochvě protektivní funkci. Tato bakterie fermentuje glykogenové zásoby ve vaginálním epitelu na kyselinu mléčnou. Výsledkem je kyselé prostředí (pH 3,8-4,5), které je pro její růst výhodné, ale nepříznivé pro kolonizaci a růst jiných patogenních bakterií. Mimo kyseliny mléčné produkuje *L. acidophilus* rovněž peroxid vodíku a bakteriociny, které také inhibují růst patogenních mikroorganismů.

Terapeutický efekt přípravku vede k obnovení biologické rovnováhy vaginálního prostředí a vaginálního epitelu, díky reimplantaci kultury *Lactobacillus acidophilus* a lokálnímu vlivu estriolu na vaginální epitel.

### Indikace:

Přípravek se používá při výskytu vaginálního výtoku neznámé etiologie (fluor vaginalis), nebo při mírně až středně závažných případech bakteriální vaginitid, u kterých není plně indikováno použití protiinfekční terapie.

Dále se používá pro obnovení vaginální bakteriální flóry po lokální nebo systémové terapii antibiotiky nebo chemoterapeutiky.

Používá se při atrofické vaginitidě způsobené nedostatečnou sekrecí estrogenu v průběhu menopauzy a v období po menopauze, případně jako doplňková léčba v průběhu systémové substituční hormonální léčby.

Aplikuje se profylakticky při recidivujících kandidových infekcích. (Novotná, 2004)

### Vaginální kandidózy

V posledních letech se ukazuje, že vulvovaginální kandidózy se vyskytují stále častěji a stále také roste počet infekcí způsobených jinými druhy než *Candida albicans*.

Vaginální mikroflóra zdravých žen je převážně tvořena bakteriemi produkujícími kyselinu mléčnou. Laktobacily tvoří jakousi bariéru chránící vaginu před kolonizací patogeny. Mezi mechanismy této ochrany patří adheze k epiteliálním buňkám, samoagregace a koagregace.

Kmeny *L. acidophilus* a *L. salivarius* mají schopnost samoagregace, ale také koagregace s kandidami.

Ne všechny kmeny rodu *Lactobacillus* jsou účinné proti kandidózám. Mezi kritéria účinnosti patří schopnost adheze k lidským epiteliálním buňkám, produkce peroxidu vodíku, koagregace s patogeny a antimikrobiální aktivita proti *Gardnerella vaginalis* a *Candida albicans*.

Jako nejvhodnější se jeví tyto tři kmeny: *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, protože adherují na epiteliální buňky a tím vytěsňují vaginální patogeny, produkují vysokou hladinu peroxidu vodíku, koagregují s patogeny a inhibují růst *Gardnerella vaginalis*.

Při porovnání kmenu *L. plantarum* a *L. gasseri* lépe kolonizuje vaginu *L. plantarum*, a tím ji chrání před patogeny, protože vykazuje vyšší adhezi.

### **Infekce močových cest a v pochvě**

Zdá se, že denní užití orální formy nebo použití vaginálních čípků 1-3krát týdně s kmeny *L. rhamnosus* nebo *L. fermentum* zabraňuje růstu patogenů v urogenitálním traktu a snižuje riziko vzniku infekcí močových cest a v pochvě. (Hronek et al., 2006)

## 6 Závěr

Probiotika jsou považována za významný faktor, pozitivně ovlivňující zdraví a evropští vědci je studují již deset let v rámci výzkumného programu podporovaného Evropskou komisí.

Probiotika hrají významnou roli ve střevním ekosystému, avšak ne všechna mají stejnou účinnost. Jejich účinnost závisí na výběru vhodného kmeny, přičemž každý kmen má specifické účinky.

Pro zařazení mezi probiotika musí jednotlivé bakteriální kmeny splňovat několik základních požadavků. Bakteriální kmeny musí mít prokazatelně pozitivní vliv na zdraví hostitele a musí být zdravotně nezávadné, izolované ze stejného živočišného druhu, jako je předpokládaný příjemce, nesmí být toxické ani patogenní.

Forma, ve které je probiotikum do trávicího ústrojí aplikováno, musí obsahovat dostatečné množství životaschopných bakterií, které musí mít schopnost přežít v trávicím ústrojí a být metabolicky aktivní.

Existuje řada experimentálních i klinických prací, které potvrzují, že představy o úloze probiotik mají reálný základ, mnoho zcela základních otázek zůstává otevřeno. Velkým metodickým problémem jsou podstatné rozdíly v aktivitách jednotlivých bakteriálních druhů a kmenů. Proto dost dobře není možné hovořit o prospěšnosti různých přípravků obecně, bez znalosti jejich složení a prokázaných vlastností jejich složek.

Pro potvrzení platnosti vědecké hypotézy musí existovat přesvědčivé důkazy z více zdrojů a v Evropě je vědecká komunita v tomto směru zvláště přísná.

Některé účinky probiotik však již jsou považovány za jednoznačně prokázané:

- posílení imunity
- omezení působení patogenů ve střevech
- snížení případů recidivy povrchových nádorů močového měchýře zkrácení doby léčení rotavirového průjemového onemocnění
- zmírnění symptomů intolerance laktózy

Do budoucna lze předpokládat rozšíření indikací probiotik i u dalších diagnóz.

## 7 Seznam použité literatury a zdrojů

ABRAHAMSSON T., JAKOBSSON T., BÖTTCHER M. et al.: *Probiotics in prevention of IgE associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.*, 2007; roč. 119, č. 5, s. 1174-1180. Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Dostupné z: <http://www.aspczech.cz/page/3682.vedecke-studie/>.

ARAYA M., MORELLI L., REID G. et al.: *Guidelines for the evaluation of probiotics in food.*, 2002; s. 8. Dostupné z:

[http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).

BRENNER D., MOELLER M., CHEY W. et al.: *The Utility of Probiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review.* American Journal of Gastroenterology. 2009; roč.104, č.4, s.1033-1049. Abstrakt databáze Ovid.

FRIČ P. : *Probiotika v terapii chorob trávicího ústrojí.* Interní medicína pro praxi., 2005; č.10, s. 434-437. Dostupné z : [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz).

FRIČ P.: *Probiotika, prebiotika a atopie.* Pediatrie pro praxi, 2008; č. 9, s. 46-50.

HICKSON M., D SOUZA A., MUTHU N. et al.: *Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial.* Publikováno 29.6.2007. Dostupné z : <http://www.bmj.com.onelog3.ruk.cuni.cz>. PubMed.

HRONEK M., KUDLÁČKOVÁ Z., JÍLEK P. et al.: *Probiotika v profylaxi a terapii nádorových onemocnění a vulvovaginitid.* Interní medicína pro praxi., 2006; č.3, s.110. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz).

KAŠPAROVÁ L.: *FERMALAC VAGINAL ,AISLP - automatizovaný informační systém léčivých přípravků.*, 2004.

KOPP M.: *Probiotics and prevention of allergic disease: Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.*, 2009, č. 12, s. 298-303. Abstrakt databáze Ovid.

KOSTIUK P.: *Swiss Natural Sources LAKTOBACILY?5? (Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium longum): profil doplňku stravy.* Vystaveno 15.9.2005. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=536>.

KOTLÁŘOVÁ L.: *Bacillus clausii*. *Současné zkušenosti a nové možnosti v oblasti probiotické biologické léčby.*, 2009a; AESCULAP-Seminární sborník, s. 24. Převzato z :

BÜLLENT B. et al.: *Characterisation of a new erm-related macrolide resistance gene present in probiotic strains of Bacillus clausii.* Applied and environmental mikrobiology., 2004; roč. 70, č. 1, s. 280-284.

KOTLÁŘOVÁ L.: *Bacillus clausii*. *Současné zkušenosti a nové možnosti v oblasti probiotické biologické léčby.* 2009b; AESCULAP-Seminární sborník, s. 24. Převzato z :

CIPRANDI: *Efficacy of Bacillus clausii spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study.* Therapeutics and clinical risk management., 2007; roč. 3, č.1, s.13-17.

KOTLÁŘOVÁ L.: *Bacillus clausii*. *Současné zkušenosti a nové možnosti v oblasti probiotické biologické léčby.*, 2009c; AESCULAP-Seminární sborník, s.24. Převzato z :

CIPRANDI: *Cytokine evaluation in nasal lavage of allergic children after Bacillus clausii administration: a pilot study.* Pediatr Allergy Immunol, 2004; č.15, s.148-151.

KREJSEK J., KUDLOVÁ M., KOLÁČKOVÁ M. et al.: *Nutrice, probiotika a imunitní systém, II. Část: Nutrice, přirozená slizniční mikrobiota a individuální imunitní reaktivita.* Pediatrie pro praxi., 2007; č.3, s.162. Dostupné z: [www.pediatriepropraxi.cz](http://www.pediatriepropraxi.cz).

KRUIS W., FRIČ P., POKROTNIEKS J. et al.: *Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine Gut,* 2004; č. 53, s. 1617-1623.

LAM E., YU L., WONG H. et al.: *Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG enhances gastric ulcer healing in rats.*, 2007; roč. 565, č. 1-3, s. 171-179. European Journal of Pharmacology. Dostupné z: <http://www.aspczech.cz/page/3682.vedecke-studie/>.

LATA J., JURÁNKOVÁ J., PŘÍBRAMSKÁ V. et al.: *Probiotika v gastroenterologii a hepatologii.* Interní medicína pro praxi., 2007; č. 1, s. 7-10. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz):

LUKÁŠ K., *Probiotika.* Vystaveno 14. 4. 2003[cit. 2003-04-14]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/clanek.php?id=158>.

LUKÁŠ M.: *Probiotika.*, [www.mednews.cz](http://www.mednews.cz): *Současná klinická praxe.*, 2004; č. 3.

NEVORAL J.: *Prebiotika, probiotika a synbiotika.* Pediatrie pro praxi., 2005; č. 2, s. 60. Dostupné z: [www.pediatriepropraxi.cz](http://www.pediatriepropraxi.cz).



NOVOTNÁ H.: *GYNOFLOR*, AISLP - automatizovaný informační systém léčivých přípravků., 2004.

ŠVESTKA T.: *Mikroflóra trávicího traktu a probiotika*. Interní medicína pro praxi., 2007a; roč. 9, č. 9, s. 389-390. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz).

ŠVESTKA T.: *Mikroflóra trávicího traktu a probiotika*. Interní medicína pro praxi., 2007b; roč. 9, č. 9, s. 391. Dostupné z: [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz).

QUILLIEN G.: Syntetická zpráva: *Probiotika (probiotics)*., 2003; s. 8. Dostupné z: <http://flairflow4.vscht.cz/>.