

# Probiotyki w antybiotykoterapii

## Probiotics in antibiotic therapy

### Streszczenie:

Leczenie antybiotykami może zakłócać skład mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego co może skutkować wystąpieniem wielu działań niepożądanych. Liczne badania potwierdzają, że do ograniczenia negatywnych skutków przyjmowania antybiotyków wskazane jest podawanie probiotyków. W przypadku ich użycia istotne jest zastosowanie nie tylko właściwego szczepu bakterii, ale także odpowiedniej ilości mikroorganizmów podawanych we właściwej postaci.

### Słowa kluczowe:

probiotyk, biegunka, antybiotyk, jogurt, szczep bakterii

### Abstract:

Treatment with antibiotics can interfere with the microflora of the gastrointestinal tract that may result in the occurrence of many side effects. Numerous studies confirm that to limit the negative effects of use antibiotics is recommended to administration of probiotics. When used, it is important not only apply an appropriate strain of bacteria but also the right quantity of microorganisms administered in an correct form.

### Key words:

probiotic, diarrhea, antibiotic, yoghurt, bacterial strain

Zatwierdzono do opublikowania: styczeń 2016 r.

Antybiotyki to substancje, które zrewolucjonizowały leczenie. Niestety leki te, oprócz działania terapeutycznego, wykazują działania niepożądane. Niszczą nie tylko bakterie szkodliwe dla organizmu ludzkiego, ale także wykazują negatywny wpływ na dobroczynne drobnoustroje, które zasiedlają przewód pokarmowy. Zachwianie tej równowagi bardzo często przyczynia się do występowania zaburzeń takich jak: biegunki, wzdęcia czy bóle brzucha. Problemy te można minimalizować stosując probiotyki.

Podczas leczenia antybiotykami często dochodzi do zakłócenia składu mikroflory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Konsekwencją tego może być m.in. nadmierny wzrost szczepów bakteryjnych, będących przyczyną działań niepożądanych. Do takich szczepów możemy zaliczyć: *Enterococcus*, *Clostridium perfringens* typu A, *Klebsiella oxytoca* a przede wszystkim *Clostridium difficile*, który odpowiada za około 20 proc. wszystkich rodzajów biegunek związanych z zakłóceniem naturalnej flory bakteryjnej.

Aby antybiotyki w jak najmniejszym stopniu naruszały naturalną florę bakteryjną organizmu, można do terapii wprowadzić dodatkowo preparaty zawierające probiotyki. Wśród wielu właściwości probiotyków jednym z najlepiej poznanych ich działań jest wpływ na skrócenie czasu przebiegu biegunki poantybiotykowej oraz biegunki infekcyjnej. Inne możliwe zastosowania probiotyków obejmują:

- zakażenie *H. pylori*
- zespół jelita drażliwego
- modulację układu immunologicznego
- leczenie biegunki podróży.

**Probiotyk** przez Światową Organizację Zdrowia definiowany jest jako: „Żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystne działanie w organizmie gospodarza” [1]. Są nimi kultury bakteryjne podawane doustnie najczęściej z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Innymi drobnoustrojami zaliczanymi do probiotyków są także drożdżaki z rodzaju *Saccharomyces boulardii*. Ponadto stosuje się bakterie z rodzaju *Streptococcus*, *Lactococcus*



mgr farm. **Patrycjusz Kołodziejczyk**

dr hab. n. farm. **Wojciech Miłtyk**  
Samodzielna Pracownia Analizy Leków  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

i *Enterococcus*. Ich zadaniem jest korzystne dla zdrowia działanie poprzez przywrócenie prawidłowej flory bakteryjnej, a także działanie immunomodulacyjne.

**Prebiotyki** definiowane są jako niezdolne do życia składniki pokarmowe, które wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza w związku z modulacją wzrostu mikroorganizmów jelitowych [2]. W przeciwieństwie do probiotyku nie zawierają w swym składzie mikroorganizmów, a jedynie substancje stymulujące ich wzrost.

**Symbiotyk** natomiast – to połączenie probiotyku z prebiotykiem.

### Właściwości probiotyków

Nie wszystkie produkty zawierające wyżej wymienione szczepy bakteryjne mogą zaliczać się do grupy probiotyków. Aby uznać dany szczep bakterii za probiotyczny musi on posiadać kilka właściwości: ● możliwość zachowania żywotności i aktywności w przewodzie pokarmowym ● powinien pochodzić od ludzi ● nie może być toksyczny i patogenny ● wykazywać udokumentowany, korzystny wpływ na organizm człowieka ● posiadać odporność na działanie soków trawiennych ● mieć zdolność kolonizacji jelit.

Probiotyki działają na organizm człowieka dwukierunkowo: bezpośrednio

i pośrednio. Działanie bezpośrednie związane jest z przywracaniem naturalnego zespołu mikroorganizmów jelitowych poprzez współzawodnictwo o substancje odżywcze z bakteriami patogennymi. Przyczynia się to do zahamowania adhezji i nadmiernego wzrostu bakterii chorobotwórczych w jelitach. Również w wyniku wytwarzania kwasu mlekowego oraz octowego probiotyki zwiększają zakwaszenie środowiska, co także powoduje ograniczenie rozwoju patogenów. Ponadto stymulują produkcję śluzu oraz niektórych witamin, np. z grupy B czy PP.

Działanie pośrednie natomiast związane jest z wpływem na układ immunologiczny gospodarza. Probiotyki stymulują nieswoistą odpowiedź immunologiczną poprzez produkcję naturalnych przeciwciał. Wzmagają także fagocytozę, aktywność makrofagów i limfocytów.

### Czy podawać probiotyki podczas antybiotykoterapii?

Częstotliwość występowania biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków wynosi od 5 proc. do nawet 39 proc. w przypadku osób dorosłych, z czego u chorych leczonych w szpitalu ok. 20 proc. W przypadku dzieci ten odsetek jest jeszcze większy – wynosi nawet do 40 proc. Co ciekawe, objawy w postaci biegunki mogą wystąpić w czasie podawania antybiotyków, ale także po kilku tygodniach od zakończenia leczenia. Zwykle wówczas nie jest to już łączone z uprzednim stosowaniem leku. Biegunka związana z antybiotykoterapią może wystąpić po każdym rodzaju antybiotyku niezależnie od dawki i czasu leczenia. Najczęściej występuje jednak w przypadku antybiotyków o szerokim spektrum działania (nie zależy od drogi podania). Liczne badania (głównie na dzieciach) potwierdzają w sposób jednoznaczny, że podawanie probiotyków podczas antybiotykoterapii powoduje przywrócenie równowagi flory przewodu pokarmowego, a to przekłada się na skrócenie czasu występowania biegunki poantybiotykowej.

Przykładem może być badanie, które objęło 200 niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat. Zastosowano *Lactobacillus rhamnosus* GG w trakcie antybiotykoterapii oraz placebo (3). Badanie ukończyło 188 pacjentów, w tym u 25. otrzymują-

cych placebo wystąpiła biegunka zaś w grupie otrzymujących probiotyk odnotowano tylko 7 takich przypadków.

W innym badaniu udział wzięło 240. pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 14 lat. Połowa z nich otrzymywała probiotyk, druga natomiast placebo [4]. U 20 (17 proc.) otrzymujących placebo wystąpiły luźne stolce i jedynie u 9 pacjentów (7,5 proc.) otrzymujących probiotyk. U trojga dzieci (2,5 proc.) otrzymujących probiotyk i u 9 (7,5 proc.) otrzymujących placebo rozpoznano biegunkę wywołaną przez *Clostridium difficile* lub biegunkę nie dającą się wytłumaczyć inaczej, niż stosowaną antybiotykoterapią.

W 2012 roku w czasopiśmie *JAMA* opublikowano metaanalizę, której celem była ocena zastosowania probiotyków w profilaktyce i leczeniu biegunki związanej z podawanymi antybiotykami [5]. Obserwacje dotyczyły szczepu *Lactobacillus*, który w większości przypadków był podawany pojedynczo. Analiza objęła 63 badania z randomizacją i dotyczyła aż 11 811 pacjentów. Badanie to wykazało statystycznie istotny związek pomiędzy podawaniem probiotyków i ich wpływem na zmniejszenie ryzyka występowania biegunki po zastosowaniu antybiotyków.

W innej analizie badaniu poddano dzieci od urodzenia do 18 roku życia leczonych antybiotykami [6]. Pod uwagę wzięto 16 badań, w których udział wzięło łącznie 3 432 pacjentów. Przegląd dotyczył suplementacji siedmioma szczepami probiotycznymi, które były podawane pojedynczo (9 badań) lub w różnych kombinacjach w porównaniu z placebo. Wyniki tej analizy także wskazują, że probiotyki zmniejszają częstość występowania biegunek. Ciekawą częścią tego badania była ocena wpływu dawki probiotyku na efekt końcowy. Wstępna analiza potwierdza zależność leczenia od wielkości dawki. Dawka co najmniej 5 mld CFU na dobę jest bardziej skuteczna, niż dawki poniżej tej wartości.

Badaniom poddano także wpływ *Saccharomyces boulardii* na wystąpienie biegunki w trakcie leczenia antybiotykami. Próbie poddano 269 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 14 lat. [7]. Badanie ukończyło 246 dzieci. U 9 pacjentów otrzymujących probiotyk (7,5 proc.) i u 29 otrzymujących placebo (23 proc.) wystąpiła biegunka.

### Probiotyk przed, w trakcie czy po antybiotyku?

Analiza badań, oceniających skuteczność podawania antybiotyków z probiotykiem, przedstawia podobne wnioski dotyczące takiego połączenia na efekt terapii. Autorzy większości z nich nie podają informacji o rozdzielaniu tych dwóch substancji w czasie badań. Na tej podstawie można przypuszczać, że probiotyk można przyjmować przed, w trakcie lub po zażyciu antybiotyków i nie ma to wpływu na efektywność terapii.

### Dawka to podstawa

Aby probiotyk wykazywał właściwe działanie należy pamiętać, aby zastosować właściwą ilość drobnoustrojów. Niestety, nie jest dokładnie znana minimalna ilość probiotyków, które wykazują skuteczne działanie. Wiadomo natomiast, że za mała dawka szczepu bakterii nie przyniesie pożądanego efektu lub rezultat suplementacji będzie niezadowolający [6]. W przypadku preparatów bakteryjnych przyjmuje się, że ilość 5-10 x 10<sup>9</sup> jednostek CFU, jest dawką wystarczającą. CFU (z ang. *colony forming unit* – jednostka tworząca kolonię) określa ilość drobnoustrojów występującą w materiale badanym.

Natomiast w przypadku *S. Boulardii* optymalna dawka to od 250 do 500 mg/dzień.

### A może, zamiast probiotyku, jogurt?

Jogurt jest to produkt mleczarski otrzymywany z mleka, w którym rozwijają się bakterie z grupy *Lactobacillus bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus*. Ze względu na mikroorganizmy, jakie występują w jogurtach wydawać by się mogło, że są efektywnym zamiennikiem probiotyków. Niestety, brakuje danych z wiarygodnych źródeł oceniających skuteczność produktów mlecznych w walce z biegunką związaną ze stosowaniem antybiotyków. Wprawdzie w badaniu na 210 osobach wykazano, że u osób spożywających jogurt zawierający *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* i *S. thermophilus* w dawce 106 CFU/g, w porównaniu z grupą, która tego jogurtu nie otrzymywała, stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki, ale badania te były przeprowadzane metodą otwartej próby.

W innym badaniu oceniano skuteczność jogurtów u 369 pacjentów, zarówno dorosłych jak i dzieci powyżej 1 roku życia [8]. W trakcie antybiotykoterapii zastosowano jogurt z bakteriami probiotycznymi, zwykły jogurt oraz terapię bez jogurtu. Biegunka wystąpiła u 17 pacjentów (14 proc.) otrzymujących antybiotyk bez jogurtu, u 13 pacjentów (11 proc.) otrzymujących antybiotyk i jogurt oraz u 9 pacjentów (7 proc.) otrzymujących antybiotyk i jogurt zawierający bakterie probiotyczne.

W kolejnym, nowszym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano skuteczność stosowania napoju jogurtowego zawierającego określone szczepy *L. casei*, *S. thermophilus* i *L. bulgaricus* podczas antybiotykoterapii [9]. Badanie było wykonane na grupie 135 chorych w podeszłym wieku (śr. 75 lat) leczonych antybiotykami w szpitalu. W grupie osób spożywających napój, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znaczne zmniejszenie ryzyka biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków, a także biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile*.

Ocenie poddano także skuteczność kefiru [10]. W badaniu wzięło udział 125 dzieci. Wszystkie przyjmowały antybiotyk. Część z nich spożywała zarówno antybiotyk, jak i kefir zawierający bakterie probiotyczne, lub placebo. U 18 proc. dzieci otrzymujących kefir i u 21,9 proc. dzieci otrzymujących placebo w przebiegu antybiotykoterapii wystąpiła biegunka (różnica nieistotna statystycznie).

Podczas antybiotykoterapii można włączyć do diety produkty mleczne, które zawierają bakterie fermentacyjne, takie jak jogurty, kefir, maślanka; należy jednak pamiętać, że większość badań nie potwierdza skuteczności takiego połączenia w walce z biegunką. Brak efektu może być związany z kilkoma problemami. Po pierwsze, w porównaniu z probiotykami wszelkie jogurty zawierają zbyt niską dla zapewnienia skutecznego działania zawartość bakterii. Przyjmuje się, że należałoby spożywać nawet kilka litrów jogurtu dziennie, aby uzyskać efekt porównywalny ze stosowaniem probiotyku. Jednocześnie brak standaryzacji napojów mlecznych nie daje pewności odnośnie składu produktu. Ponadto w czasie przechowywania produktów

ilość kultur bakteryjnych zmniejsza się. Poza tym nie wszystkie jogurty zawierają w swoim składzie jakiegokolwiek kultury bakteryjne. I bardzo ważne – należy pamiętać, że niektóre antybiotyki, np. tetracykliny, nie mogą być stosowane łącznie z produktami mlecznymi z uwagi na hamowanie wchłaniania leku.

### Czy probiotyki są bezpieczne?

Probiotyki są uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane przez organizm. Badania potwierdzają, że w przypadku dzieci praktycznie nie występują działania niepożądane. W przypadku osób dorosłych ryzyko zakażenia szczepami probiotycznymi wynosi od 0,05 do 0,4 proc. [11] i dotyczy jedynie pacjentów ze zmniejszoną odpornością lub z cewnikami zakładanymi do dużych żył. Zostały opisane przypadki wystąpienia posocznicy czy zapalenia wsierdza po zastosowaniu szczepów probiotycznych, a także dostania się *S. Boulardii* do krwi [12], jednak są to sytuacje sporadyczne.

Istnieje kilka grup osób, u których podawanie tych probiotyków powinno odbywać się w sposób kontrolowany. Zaliczamy do nich osoby z upośledzoną odpornością, u wcześniaków, osób długotrwale hospitalizowanych czy odżywianych pozajelitowo.

Podczas stosowania antybiotyków zdecydowanie warto włączyć do kuracji szczepy probiotyczne. Badania jednoznacznie wskazują, że takie połączenie w znacznym stopniu pozwala ograniczyć powstanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że na rynku dostępnych jest bardzo wiele różnych, niewłaściwie oznakowanych preparatów deklarowanych jako probiotyki czy produkty zawierające skuteczne bakterie. Badania Tammermana i wsp. wykazały, że wśród 55 produktów probiotycznych dostępnych na rynku europejskim, aż 47 proc. suplementów diety oraz 40 proc. środków dietetycznych specjalnego przeznaczenia było niewłaściwie oznakowanych pod względem zawartości szczepów bakteryjnych [13]. Niektóre zawierały nawet szczepy bakterii niepożądanych. Dlatego należy sięgać po produkty wytwarzane przez znanych i sprawdzonych producentów, gdyż tylko

właściwe szczepy podane w odpowiedniej ilości są w stanie przynieść pozytywny efekt terapeutyczny.

#### Adres do korespondencji:

patrycjusz.kolodziejczyk@gmail.com

#### Piśmiennictwo:

- [1] FAO/WHO Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. (2001)
- [2] FAO Technical Meeting on Prebiotics: Food Quality and Standards Service (AGNS), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). FAO Technical meeting Report, 15-16. 09. 2007
- [3] J.A. Vanderhoof, D.B. Whitney, D.L. Antonson, T.L. Hanner, J.V. Lupo, R.J. Young. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J. Pediatr. 1999;135. 564–568.
- [4] M. Ruszczyński, A. Radzikowski, H. Szajewska. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2008, 28,154–161
- [5] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012; 307, 1959-1969
- [6] Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD004827
- [7] M. Kotowska, P. Albrecht, H. Szajewska. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21, 583-590
- [8] S. Conway, A. Hart, A. Clark, I. Harvey. Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhea? A placebo-controlled randomized controlled trial in general practice. Br J Gen Pract. 2007, 57, 953–959
- [9] Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. i wsp.: Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ, 2007; 335, 80–83
- [10] D.J. Merenstein, J. Foster, F. D'Amico. A randomized clinical trial measuring the influence of kefir on antibiotic-associated diarrhea: the measuring the influence of Kefir (MILK) Study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009, 163, 750–754
- [11] Cabana M.D., Shane A.L., Chao C., Oliva-Hemker M.: Probiotics in primary care pediatrics. Clin. Pediatr. (Phila) 2006, 45, 405-410
- [12] Lherm T., Monet C., Nougier B. i wsp.: Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients. Intensive Care Med. 2002, 28, 797-801
- [13] Temmerman R, Pot B, Huys G, Swings J. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products. Int J Food Microbiol 2003; 81: 1-10