

Prof. Dr. Pap Ákos, Dr. Demeter Pál

# Probiotikumok a diétás kezelés hatékony kiegészítői a gasztroenterológiában

## II. rész: Klinikai tapasztalatok

### Összefoglalás

A probiotikumok élő mikroorganizmusokat tartalmazó készítmények, amelyek orális adagolást követően kedvező hatást fejtenek ki a gazdaszervezetre a béltraktus mikrobiológiai egyensúlyának helyreállításával. A normális bakteriális flóra szerepet játszik a patogénnel szembeni kolonizációs rezisztencia kialakulásában, a bél-mucosa barrierépségének fenntartásában és immunmoduláns hatású.

A probiotikumok szerepet játszanak az antibiotikumok okozta hasmenés, az utazók hasmenése, az irritábilis bél szindróma, az ismeretlen eredetű gyulladással járó betegségek, a *Helicobacter pylori*-fertőzés és a hepaticus encephalopathia megelőzésében és kezelésében. Az akut pancreatitis és colorectalis rákot illetően további randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek.

A probiotikumok olyan készítmények, melyek élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából releváns mikroorganizmusokat (leginkább *Lactobacillus*ok és *Bifidobacterium*okat) megfelelő számban tartalmaznak és ezek fiziológiásan kedvező hatást fejtenek ki a humán szervezetben orális alkalmazásukat követően.

### A bélflóra jótékony szerepe

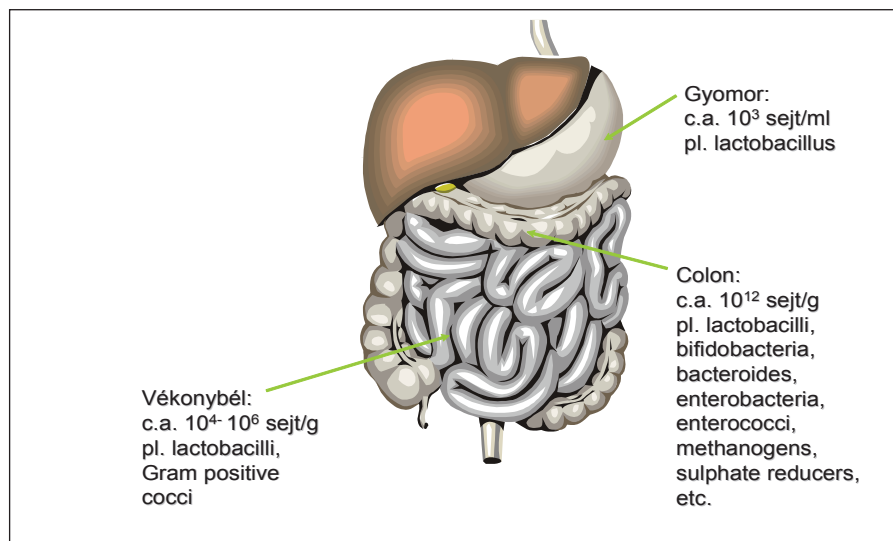
Az újszülött steril béltaktusa a szülés során találkozhat először baktériumokkal és az anyai rectalis-vaginális flóra tagjai: streptococ-

cusok, enterobacterek, staphylococcusok kolonizálhatják. Az anaerob környezetben a bacteroides törzsek szaporodása is jellemző. Az anyatejes táplálás nagy mértékben elősegíti, hogy az optimális saját flóra tagjai, elsősorban a bifidobacteriumok és lactobacillusok elszaporodjanak, benépesítve a vékony belet (lactobacillusok) és a vastagbelet (bifidobacteriumok), hogy ezzel a kóros baktériumokat távoltartsák. Az anyatejben lévő galacto-oligosaccharidák jótékony hatásának („prebiotikumok”) tulajdonítható ez a kedvező változás (1. ábra). A mikroflóra mennyiségi és minőségi összetételét az immunrendszer B limfocytái is szabályozzák elsősorban a szekretoros IgA termelésen keresztül. Kísérletes adatok arra utalnak, hogy a csíramentes („germ-free”) állatok súlya, a Peyer-plaque-jainak fejlettsége elmarad az egészségesekhez képest és a normál bélflóra kialakulása eredményezi azt, hogy a humorális immunválasz mellett a sejtközvetített védőmechanizmusok és a cytokin kaszkád egyensúlya is létrejön<sup>1</sup>.

A patogén baktériumok koloni-

zációjának gátlása a mucosa receptorain keresztül valósul meg. Ezeket a speciális receptorokat elfoglalva a probiotikumok leszorítják a patogéneket, emellett az adheziót pótló fehérjék termelése is jelentős. Hasonló irányban hat a rövid szénláncú zsírok képződése a rostokból, melyek a pH csökkenése által gátolják a patogének szaporodását, kolonizációját<sup>2</sup>. A mucosa receptorait elfoglalva, mintegy befedik a nyálkahártyát a jótékony baktériumok. Ezzel a mucosa permeabilitását csökkentik, megakadályozva a kóros baktériumok translokációját, amelynek sepsisben, gyulladással járó bélbetegségekben, pancreatitisben nagy jelentősége van<sup>3</sup>. Az immunrendszer fejlődésének, az immuntoleranciának és a mucosához kötődő lymphoid rendszer érésének jelentőségéről ejtettünk szót<sup>4</sup>. Az antigén felvétel-presentáció-intracelluláris degradáció folyamatában az atopiás kórképek és gyulladással járó betegségek esetén létrejövő kisiklásért valószínűleg a bél és az ecosystema közötti egyensúly-zavar a felelős, melyet a probiotikumok rendezni tudnak.

1. ábra



A gastrointestinalis rendszer baktérium flórája

Prof. Dr. Pap Ákos – MÁV Kórház

III. Belgyógyászati és Gastroenterológiai Osztály  
1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.

Dr. Demeter Pál – Szent Margit Kórház

III. Belgyógyászati és Gastroenterológiai Osztály  
1032 Budapest, Bécsi út 132.

A bélmotilitás normalizálódásáért részben a savanyú anyagcsere termékek pH és ozmoticus hatása, részben a széklet tömegének növelése (20%) a felelős. Ezek a metabolitok: a rövid szénláncú zsírsavak, glutamin, arginin, az immunrendszer stimulálása, a bélhámsejtek táplálása útján fontos szerepet játszanak a bél, de a távolabbi szervek: máj, tüdő táplálásában, a zsírmáj megelőzésében, a Kupfer sejtek és a szervezet RES állományának szabályozásában<sup>5</sup>. A vastagbélbe jutó komplex táplálékok, emésztetlen rostok, szénhidrátok, fehérjék lebontása a probiotikumok segítségével általában a szervezet számára előnyös, bár puffadás, fokozott gázképződés, flatulencia előfordulhat.

### A patogén baktériumok kártékony hatása

A rostban szegény, vöröshúsokban és zsírban gazdag diéta megváltoztatja a bélflórát és megnöveli a bacteroides és clostridium speciestek arányát. Ezek a törzsek B-glucuronidase, azoreductase, urease, nitroreductase és glychocolsav reductase termelése útján a cocarcinogén természetű nitrogén vegyületekből, szekunder epesavakból rákkeltő vegyületeket képeznek<sup>2</sup>. Az ammónia, aromás aminok, indol, phenol vegyületek képződése májbetegségben az encephalopáthiát súlyosbítja és tovább nehezíti a decompenzált máj detoxikációs működését. A baktérium túlnövekedés a vékonybél inváziójával a diszacharidázok és elsősorban a lactase károsításával

lactose intoleranciát okoz<sup>4</sup>, de más vírusinfekciókhoz, acut gastroenteritishoz, antibiotikus kezeléshez csatlakozva hasonló osmoticus hasmenést és puffadást eredményezhet. Ezek a másodlagos jelenségek vezető kórokká léphetnek elő a gyulladásos bélbetegségen (IBD), colon irritabile-ban (IBS), infekciós hasmenésekben, mikor a betegség pathomechanizmusa legtöbbször nem tisztázható, de a probiotikumok adagolásával jótékony kiegészítő hatást érhetünk el<sup>2</sup>.

### Prebiotikumok, synbiotikumok

A jótékony baktériumok meglepedésének, permanens kolonizációjának legfontosabb feltétele, hogy a számukra alapvető szükségletként jelentkező speciális táplálékot, a nem emészthető oligo-és polysacharidokat kellő mennyiségben biztosítsuk. Ezek a szénhidrátok, amelelt, hogy táplálják a hasznos baktériumokat és anyagcsere termékeik, a rövid szénláncú zsírsavak a bél és a máj táplálásában is részt vesznek, elősegítik, hogy a baktériumok túléljék a gyomor-béltranszítot, a gyomorsav, pancreasnedv, és az epesavak gyilkos hatását, és kellő koncentrációban érkezenek a vastagbélbe<sup>2</sup>. Természetesen lokálishan, instillációban adagolva, vagy jejunalis szondán át a túlélés esélyei jobbak, de a szájon át történő bejuttatás sem esélytelen, ha nem az étkezést követő postpradiális szekréción csúcsnál (40–50 perc) veszi be a beteg a készítményt. Az oligosacharidák tulajdonságait a polimeri-

1. táblázat

◆ Polisacharidák: - oldékony	
	- nem oldékony rostok (8-18 g)
	- resistens keményítő (8-40 g)
◆ Oligosacharidák: - lactulose	
◆ polymerizáció	} lacitol fructo – oligosacharidák galacto-oligosacharidák szója-oligosacharidák
3-5 glikozida kötés:	
3-60 glikozida kötés: Inulin	

### Nem emészthető ételösszetevők

záció foka szabja meg (1. táblázat). Különösen előnyös, az inulin, mert a többféle glicozida kötés miatt a teljes vastagbélben hatékony, egy része csak a rectumban bomlik el. A polisacharidák legjelentősebb tagja a rezistens keményítő,(RS) melynek tulajdonságait a fizikai sajátosságok is befolyásolják.(RS1: magvak, RS2: granulált struktúra, pl. zöld banán, RS3: főzött majd lehűtött zöldségek, RS4: kémiai változtatás pl. étherrel). A rezistens keményítő 100-10000 alfa (1-4) kötésű amyloze-ből áll, melyet a nyál és pancreas amylase nem bont. Az oligosacharidák és a rezistens keményítők egymás hatását szinergizálják, tehát együttes alkalmazásuk előnyös. Hasonlóképpen több probiotikum kombinálása a kolonizáció, a gastrointestinális tranzit és a terápiás effektus szempontjából előnyösnek látszik. Például a *Lactobacillus* elősegítik a bifidobaktériumok meglepedését. Érthetően az életképesség, savreszistencia, epe, pancreas- nedv és antibiotikum rezistencia a terápiás hatékonyságot növeli.

### Gastrointestinális kórképek kezelése probiotikummal. Antibiotikum okozta hasmenés

A széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása mellett mintegy 5–39%-ban jelentkezik hasmenés. A normális bélflóra jelentős csökkenése, kolonizációs rezisztencia károsodása, és az így felszaporodó *Clostridium difficile* toxinja a colomucosa károsodásához vezet. Több randomizált tanulmány is igazolta a *Lactobacillus* preventív és kuratív hatását<sup>1</sup>. Szignifikáns csökkenést mutattak ki mind a székletszám, mind a klinikai tünetek tekintetében. Három probiotikum preventív hatását vizsgálták *Helicobacter pylori* miatti eradikációs kezelés kapcsán fellépő hasmenés megelőzésére egy nagy placebokontrollált tanulmányban. Hasmenés 5%-ban fordult elő a probiotikumot szedők csoportjában, szemben a placebocsoportban észlelt 30%-os értékkel<sup>6</sup>. Mások számos kezelési protokollt hasonlítottak össze olyan betegeken, akiknél a felső légúti infekció miatt alkalmazott ceftriaxonkezelés hasmenést okozott. A „multispecies” készítményt értékelték a legjobbnak<sup>7</sup>. A tanulmányok eredményei alapján ígéretesnek tűnik a probiotikumok

alkalmazása az antibiotikum okozta hasmenés megelőzésében és kezelésében, főleg az adott antibioticumra rezisztens törzsekkel.

### Az utazók hasmenése

Az utazók mintegy 20-50%-ánál lép fel nagy mennyiségű vizes hasmenéssel, hányingerrel és hányással járó tünetcsoport. Az esetek 85%-ában igazolható az infekciós eredet, kisebb részben a repülőgépen felszolgált és az utazás során fogyasztott egzotikus ételek anyagai, elkészítési módja a kiváltó ok. A leggyakoribb kórokozó az enterotoxikus *E. coli*, de emellett a földrajzi sajátosságoktól függően számos más kórokozó is előfordul. Az utazók hasmenésénél elsődleges cél a megelőzés. Ennek eszközei a higiénés fegyelem és a probiotikumok preventív alkalmazása. A profilaktikus és terápiás antibiotikus kezelés csak a veszélyeztetett betegeknél és a nagyon súlyos esetekben jön szóba<sup>1</sup>. Több nagy tanulmány vizsgálta a probiotikumok preventív hatását. Az egyik csoportban a probiotikumot szedők 24%-43%-ánál fordult elő hasmenés, a probiotikumot nem kapóknál 40%-70%-ban. A placebocsoportban az incidencia átlagosan 7,4%/nap, a probiotikumot szedő csoportban 3,9%/nap volt<sup>8</sup>. Más vizsgálatokban azonban nem tudták a probiotikumok hatékonyságát igazolni.

### Irritábilis bél szindróma

Ismert, hogy fertőzést követő állapot, tartós antibiotikum-szedés fokozott kockázatot jelent az irritábilis bél szindróma kialakulására. A bélflóra jótékony elemeinek csökkenése is kimutatható, különös tekintettel a *Lactobacillus* és Bifidobaktérium törzsekre<sup>9</sup>. A betegek egy részében kimutatták a vékonybél bakteriális kontaminációját is, amelynek eradikációs kezelését követően a klinikai tünetek jelentősen javultak<sup>10</sup>. A kutatók többsége egyetért abban, hogy további vizsgálatok szükségesek, több törzset tartalmazó készítményekkel és hosszabb ideig tartó kezeléssel, mert 3 kontrollált vizsgálat negatív, 6 pozitív eredményt adott<sup>11,12</sup>.

### Gyulladásos bélbetegségek

Egészséges egyénekben a nor-

mális bélflórával szemben immun-tolerancia figyelhető meg, amelynek elemei a mucosalis barrier, az M-sejtekhez való kötődés hiánya, valamint a specifikus IgA-blokk. Az ismeretlen eredetű gyulladással járó bélbetegségekben ez megszűnik, és megfigyelhető a mikroflóra protektív elemeinek szignifikáns csökkenése is. Ezeket a tényeket az állatkísérletek is alátámasztották<sup>1</sup>. Az elmúlt években számos randomizált, humán klinikai vizsgálat történt. Értékelték a probiotikus készítményeket a remisszió indukálása és fenntartása tekintetében Crohn-betegségben<sup>13</sup>, colitis ulcerosában<sup>14</sup> és pouchitisben<sup>15</sup>. Az irodalmi adatok alapján a probiotikumok adása egyértelműen hatásos a pouchitis kezelésében, ígéretes a Crohn-betegség remissziójának fenntartásában. Még nem áll elegendő adat a rendelkezésünkre a colitis ulcerosa esetében kifejtett hatásokról.

### Hepaticus encephalopathia

Már a 60-as években több szerző felvetette a *Lactobacillus acidophilus* adását hepaticus encephalopathiában<sup>1</sup>. A probiotikumok adása mint terápiás lehetőség a következő megfigyelések nyomán került előtérbe<sup>16</sup>: – Csökkenti a bélben a bakteriális ureáz aktivitását (a Gram-negatív ureáztermelő baktériumok kompetitív gátlásával).

– Az intraluminalis pH csökkenésével gátolják az ammónia felszívódását.

– Csökkenti a bélmucosa permeabilitását.

– Csökkenti az egyéb toxinok felszívódását.

– Csökkenti a gyulladással járó jeleket és az oxidatív stresszt a hepatocytákban, javítja az ammónia és egyéb toxinok hepaticus clearance-ét.

Összehasonlítva a laktulózzal és az antibiotikus kezeléssel, a probiotikumok több előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, emellett kiemelkedő tolerálhatóságuknak köszönhetően nem kell a szokásos mellékhatásokkal (puffadás, hasmenés) számolnunk. A *Lactobacillus* az intraluminalis glükózból laktátot állítanak elő, kis mennyiségű széndioxid-termelés mellett, elkerülve a fokozott gázképződést<sup>17</sup>. A hepaticus encephalopathia probiotikus kezeléséről a kezdeti eredmények biztatóak<sup>18</sup>.

## *Helicobacter pylori*-fertőzés

Annak a lehetősége, hogy a kezelés mellékhatásait probiotikumokkal befolyásolhatjuk, valamint az első in vitro vizsgálatok, amelyek a probiotikus baktériumok és a *Helicobacter pylori* kölcsönhatására irányultak, felkeltették az érdeklődést e készítmények iránt<sup>1</sup>.

A klinikai vizsgálatok egy részében monoterápiában alkalmazták a probiotikumokat és az eradikációt C13-urea-kilégzési teszttel, illetve biopsziával ellenőrizték. A kezelést követően hat héttel mindkét csoportban csökkent a C13-urea-kilégzési teszt értéke, de gyomorbiopsziával a *Helicobacter pylori* perzisztálását igazolták<sup>19</sup>. A másik csoport betegeit egy klasszikus hármas eradikációs protokoll (2×20 mg rabeprazol+3×250 mg clarithromycin+3×500 mg amoxicillin) alapján kezelték, a másik csoport ugyanezt a gyógyszerelést kapta liofilizált, inaktivált *Lactobacillus acidophilus* tartalmazó készítménnyel kiegészítve. Az eradikációs ráta az első csoportban 72%, míg a másodikban 87% volt<sup>20</sup>.

## Újabb lehetőségek

Akut pancreatitisben, Oláh és mtsai tanulmányozták a probiotikus baktériumok hatását a szeptikus szövődményekre, amelyek létrejöttében alapvető szerepe van a bélben felszaporodó, nagyszámú patogén törzsnek<sup>21</sup>. Jejunalis táplálás kiegészítéseként egy probioticum<sup>†</sup>, majd egy synbioticum sikeresen csökkentette a szövődmények és a kórházi tartózkodás idejét.

Az állatkísérletes eredmények alapján sokat remélhetünk a colo-

rectalis rákok megelőzésében a probioticumoktól<sup>2</sup>. Jól kontrollált, klinikai követéses vizsgálat azonban még nem áll rendelkezésünkre.

## Irodalomjegyzék:

- Demeter P.: A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. LAM 2006; 1:41-47
- Ouweland A. C., Salminen S., Isolauri E.: Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie van Leeuwenhoek 2002; 82: 279-289
- Bengmark S.: Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. Curr Opin Gastroenterol. 2005; 6: 712-716
- Pap Á.: Probiotikumok a diétás kezelés hatékony kiegészítői a gasztronterológiában. I. rész: Élettani, klinikai alapismeretek Hippocrates, 2006; 1: 38-42
- Marotta F., Barreto R, Wu C., Naito Y., Gelosa F., Lorenzetti A., Yoshioka M., Fesce E.: Experimental acute alcohol pancreatitis – related liver damage and endotoxemia: synbiotics but not metronidazole have a protective effect. Chin J Dig Dis 2005; 4: 193-197
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Amuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L et al.: Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2744-9.
- Zoppi G, Cinquetti M, Benini A, Bonamini E, Minelli EB. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. Curr Ther Res 2001; 62:418- 35.
- Mulder L.: Probiotics in the prevention of traveller's diarrhoea. Prebiotics & Probiotics 2004; March/April: 40-41
- Madden J. A., Hunter J. O.: A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. Br J Nutr 2002 ;88 (Suppl) 1:67-72.
- Pimental M., Chow E. J., Lin H. C.: Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95:3503-3506.
- O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al.: *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005;128(3):541-551.
- Saggiaro A.: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2004;38(Suppl 6):104-106
- Malchow H. A.: Crohn's disease and *E. coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1997;25:653-658.
- Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P. A.: *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000;45:1462-1464.
- Venturi A. Gionchetti P., Rizzello F., Johansson R., Zucconi E., Brigidi P. et al.: Impact of fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1103-1108.
- Blei A., Cordoba J.: Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-1976
- Liu Q. Duan Z. P., Hada K., Bengmark S., Kurtovic J., Riordan S.M.: Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;39:1441-1449.
- Read A. E., McCarthy C. F., Heaton K. W., Laidlaw J.: *Lactobacillus acidophilus* (Enpac) in treatment of hepatic encephalopathy. BMJ 1966; 1: 1267-1269.
- Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., Takagi A. Q., Miwa T., Koga Y.: Suppressing effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. J Antimicrob Chemother 2001;47:709-710.
- Michetti P. Dorta G., Wiesel P. H., Brassart D., Verdu E., Herranz M. et al.: Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La-1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. Digestion 1999;60:203-209.
- Olah A., Belagyi T., Issekutz A. et al.: Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002; 89: 1103-1107.