

Probiotika v léčbě jaterních chorob

Jan Lata¹, Jana Juránková²

¹Interní klinika LF OU a FN Ostrava

²Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Probiotika jsou definována jako „živé mikroorganismy, které, pokud jsou podány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele“. V článku jsou uvedeny základní informace terapeutického využití probiotik u nemocných s jaterními chorobami – léčba jaterní encefalopatie, nealkoholické steatohepatitidy, ovlivnění infekčních komplikací a pooperačního průběhu po jaterní transplantaci.

Klíčová slova: probiotika, jaterní cirhóza, nealkoholická steatohepatitida, jaterní encefalopatie, jaterní transplantace.

Probiotics in treating liver disease

The World Health Organization defines probiotics as "live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host." The paper provides a basic review of indications of probiotics in hepatology – treatment of liver encephalopathy, non-alcoholic steatohepatitis, prevention of complications of liver cirrhosis and infection after liver transplantation.

Key words: probiotics, liver cirrhosis, liver encephalopathy, non-alcoholic steatohepatitis, liver transplantation.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 142–143

Úvod

V posledních letech se probiotika stala slibnou alternativou léčby celé řady chorob. Navzdory nedávno publikovanému negativnímu vlivu na průběh akutní pankreatitidy (1) jsou stále považována za bezpečnou léčbu a jejich příznivý účinek je intenzivně studován i u řady jaterních nemocí (2).

Fyziologická mikroflóra trávicího ústrojí je komplexní ekosystém sestávající z bakterií aerobních i anaerobních, virů, hub a dalších mikroorganismů a hraje nesmírně důležitou roli i v mnoha obranných mechanismech (3). U nemocných s jaterními chorobami dochází k celé řadě změn, především k bakteriálnímu přerůstání s následnou bakteriální translokací s mnoha závažnými důsledky. Bakteriální translokace je ovlivňována třemi faktory (bakteriemi jak translokujícími, tak i přítomnými v gastrointestinálním traktu, morfolickým a funkčním stavem střevní stěny a tzv. defenzivními faktory) a všechny tyto systémy bývají u nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí poškozeny.

Historie probiotik začíná počátkem minulého století Mečnikovem, který přisuzoval vyšší průměrný věk určitých etnických skupin většímu příjmu fermentovaných mléčných produktů a doporučoval jejich požívání. Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje probiotika jako „živé mikroorganismy, které, pokud jsou podány v adekvátním množství, mají příznivý vliv na zdraví hostitele“. Pozdější, přesnější, definice je definuje jako „monokultury nebo smíšené kultury živých mikroorganismů, které, pokud jsou podány člověku, pozitivně hostitele ovlivní zlepšením vlastností vlastní mikroflóry“ (4).

Využití probiotik u nemocných s jaterními chorobami

Cochrane Library Review neuvádí v nynější době žádné jednoznačné doporučení podání probiotik u jaterních chorob. V klinické praxi jsou nyní probiotika v podstatě podávána jen jako léčba jaterní encefalopatie s nevýhodou vyšší ceny v porovnání se standardně užívanou léčbou. V budoucnu lze předpokládat jejich využití především v léčbě nealkoholické steatohepatitidy, jako profylaxe infekcí či některých komplikací jaterní cirhózy.

Jaterní encefalopatie

Nejdůležitější roli v patogenezi jaterní encefalopatie hraje amoniak produkovaný ve střevě, neboť játra jej nejsou v důsledku poruchy své funkce metabolizovat. U nemocných s jaterní cirhózou hraje navíc důležitou roli zpomalený gastrointestinální transit time a bakteriální přerůstání (5).

V nynější době je stále nejdůležitější léčebnou metodou podání laktulózy či nevstřebatelných antibiotik. Jedním z možných efektů laktulózy může být i prebiotický efekt na laktobacily, které redukuje aktivitu bakteriálních ureáz a tímto mechanismem snižují hyperamonemii. Probiotika mohou mít efekt podobný a v současné době se již objevují v některých doporučeních v léčbě jaterní encefalopatie (6).

Již v šedesátých letech byl popsán příznivý vliv *Lactobacillus acidophilus* na léčbu jaterní encefalopatie u jaterní cirhózy (7). Pozdější studie tento příznivý vliv potvrdily i při použití synbiotik (směsi pro- a prebiotik) či podání probiotik *Enterococcus faecium* a *Enterococcus strain* SF69

především v léčbě minimální jaterní encefalopatie (8). Současně bylo dosaženo i snížení hladiny amoniaku. Příznivější efekt mohou mít kombinované probiotické směsi či kombinace *Bifidobacterium* s fruktooligosacharidy (9). Důležitá může být i velice dobrá adherence k léčbě, popisovaná ve studii, která potvrdila zlepšení symptomů jaterní encefalopatie při podávání probiotického jogurtu (10).

Nicméně je stále jen málo experimentálních studií. Výjimkou je studie srovnávající efekt probiotického preparátu Golden Bifid a laktulózy na experimentálním potkaním modelu jaterní encefalopatie vyvolaném tioctamidem s výbornými výsledky – snížení hladiny amonemie i endotoxemie (11).

Využití probiotik v klinické praxi, stejně jako určení jejich ekonomického benefitu, vyžaduje nicméně další studie. V nynější době probíhá studie „Probiotic *Lactobacillus* GG (LGG) in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy“, která je vedena na Virginia Commonwealth University a lze předpokládat, že v této oblasti přinese nová, pozitivní data.

Vliv na translokaci střevních bakterií, snížení počtu infekcí a profylaxi komplikací jaterní cirhózy

Infekce jsou u nemocných s jaterní cirhózou velmi časté, např. spontánní bakteriální peritonitida se vyskytuje až u pětiny nemocných přijatých s ascitem do nemocnice. Mikrobiální infekce je také považována za jeden ze spouštěcích mechanismů krvácení z jícnových či žaludečních varixů. Vesměš jsou způsobeny bakteriálními kmeny pocházejícími z gastrointestinálního trak-

tu. Bakteriální přerůstání v tenkém střevě je nalézáno u 50–70 % cirhotiků a je důsledkem kontaminace gram negativní mikroflórou z tlustého střeva. Poškození střevní bariéry, mj. v důsledku portálního přetlaku, vede ke zvýšené bakteriální translokaci a vzniku infekcí. Podání synbiotik či *Escherichia coli* Nissle po dobu 42 dnů snižuje endotoxemii, tj. bakteriální translokaci (12) a lze tudíž předpokládat i možnost snížení počtu systémových infekcí.

U alkoholických cirhóz může hrát důležitou roli i vlastní etiologie, neboť alkohol zvyšuje střevní propustnost, endotoxemii, produkci TNF- α a ovlivňuje i složení střevní mikroflóry. Na zvířecím modelu u potkanů s dietou s vysokým obsahem alkoholu bylo prokázáno, že podání *Lactobacillus* GG upravilo mikroflóru, snížilo střevní propustnost a zlepšilo i stupeň jaterní steatózy (13).

Nealkoholická steatohepatitida

Nealkoholická steatohepatitida (NASH) byla popsána Ludwigem v r. 1980 jako choroba, která histologicky odpovídá alkoholické hepatitidě a může přejít i v jaterní cirhózu u lidí bez abúzu alkoholu (14). Jediná doposud doporučená léčba je pouze změna životního stylu s redukcí váhy; ač je zkoušena celá řada medikamentózních preparátů, žádný z léků není v klinické praxi jednoznačně doporučován.

Mezi studované preparáty patří v poslední době i probiotika. Bylo prokázáno, že bakteriální přerůstání s následným zvýšením prozánětlivých cytokinů hraje v etiopatogenezi NASH důležitou roli. Validní klinické studie zatím chybějí, ale ve dvou laboratorních studiích byl popsán příznivý vliv těchto preparátů. U myši s nealkoholickou jaterní steatózou léčba probiotiky či anti-TNF- α protilátkami zlepšila histologický obraz a stupeň poškození jaterního parenchymu a vedla ke snížení hladiny ALP, zlepšení inzulinové rezistence a snížení celkového obsahu mastných kyselin v játrech. V další studii na modelu NASH podání probiotika VSL#3 či opět protilátek anti TNF- α bylo mimo výše uvedené změny dosaženo i snížení hladin ALT a exprese TNF- α (15).

V Cochrane Library Review, týkající se léčby NASH, není v tuto chvíli doporučení k léčbě probiotiky. Opět jsou jen doporučovány další randomizované klinické studie (16). V tuto chvíli probíhají na Chinese University Hong Kong (s podáním synbiotika s *Lactobacillus acidophilus* a *L. bifidum*) a v Rabin Medical Center v Izraeli (s *Lactobacillus*

acidophilus, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus thermophilus*). Nelze než doufat, že přinesou pozitivní výsledky.

Profylaxe infekcí po jaterní transplantaci

V minulosti bylo publikováno několik studií potvrzujících pozitivní vliv podání probiotik na pooperační průběh velkých nitrobršních operací. Přestože jsou většinou na malých počtech nemocných a mají i určité metodologické nedostatky, potvrzují statisticky významné snížení pooperačních komplikací u skupiny nemocných, jimž byla podána synbiotika, spolu se snížením počtu dnů, kdy byla nutná antibiotická léčba (17).

Také nemocní po jaterní transplantaci jsou v pooperačním období ohroženi především infekcí pocházející z trávicího traktu. Prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie na 66 nemocných po jaterní transplantaci prokázala, že kombinace čtyř kmenů *Lactobacillus* sp. spolu se standardní enterální výživou významně snižila pooperační bakteriální infekci (3 % vs. 48 %) a snížila i nutnost podávání antibiotik (18).

V naší studii u nemocných po jaterní transplantaci jsme prokázali korelaci vzestupu endotoxinu s následnou přítomností fenotypicky i genotypicky identických kmenů (původně kultivovaných z gastrointestinálního traktu) v extraintestinální lokalizaci (19). Monitorace hladin sérového endotoxinu patrně může prokázat bakteriální translokaci se zvýšením rizika infekčních komplikací a tyto výsledky dále potvrzují možný pozitivní vliv probiotik u nemocných po jaterní transplantaci.

Závěr

Probiotika se stávají součástí potenciálních terapeutických postupů u celé řady gastrointestinálních onemocnění. Jejich pozitivní vliv na střevní mikroflóru může mít prospěšný vliv na mnoho situací i v hepatologii. Nicméně ověření a možnost doporučení do klinické praxe ještě vyžaduje celou řadu řádně vedených klinických studií.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MŠMT MSM 6198959223.*

Literatura

1. Besselink MGH, Santyooort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2008; 372: 112–113.
2. Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health: A special focus on liver diseases. J Gastroenterol 2010; 16(4): 403–410.

3. Lata J, Juránková J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. Interní Med 2011; 13(2): 63–69.
4. Havenaar R, Ten Brink B, Huis in't Veld JHJ. Selection of strains for probiotic use. Probiotics: the Scientific Basis London: Chapman and Hall 1992; p209–224.
5. Ankur G, Radha KD, Savita K, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy J Hepatol 2010; 53/5: 849–855.
6. Foster KJ, Lin S, Turck CJ. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. Crit Care Nurs North Am 2010; 22(3): 341–350 PMID: 20691385.
7. Macbeth WA, Kass EH, McDermott WV Jr. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with lactobacillus acidophilus. Lancet 1965; 191: 399–403.
8. Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M. Komplexní léčba chronické jaterní encefalopatie probiotiky. Čas Lék Čes 2004; 143: 324–328.
9. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(2): 199–206.
10. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. Am. J Gastroenterol. 2008; 103(7): 1707–1715.
11. Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. J Gastroenterol 2005; 11(6): 908–911.
12. Lata J, Novotný I, Příbramská V, et al. The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and Child-Pugh score in cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19(12): 1111–1113.
13. Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM, et al. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. Alcohol 2009; 43(2): 163–172.
14. Ludwig TR, Viggiano DB, McGill, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55 1980; 55: 434–438.
15. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2003; 37: 343–350.
16. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165.
17. Reddy BS, Macfie J, Gatt M, et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. Br J Surg 2007; 94: 546–554.
18. Rayer N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized double-blind trial. Am J Transplant 2005; 5: 125–130.
19. Juránková J, Příbramská V, Lata J, et al. Průkaz translokace bakterií ze střeva po transplantaci jater – první výsledky. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008; 5: 253–258.

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní klinika LF OU a FN Ostrava
Sylabova 19, 703 00 Ostrava
jan.lata@osu.cz