

MOŽNOSTI PROBIOTIK V HEPATOLOGII

Veronika Příbramská, Jan Lata

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

Probiotika jsou živé mikroorganismy lidského původu, které, pokud jsou podány v přiměřeném množství, příznivě ovlivňují zdravotní stav člověka. Probiotika jsou používána v terapii řady onemocnění, například nespecifických střevních zánětů, ale spektrum účinku je široké, a tak stoupá zájem jejich použití u jaterních onemocnění, především v terapii jaterní encefalopatie, a zabránění vzniku infekčních komplikací těchto imunokompromitovaných nemocných (např. spontánní bakteriální peritonitidy). V naší práci jsme prokázali příznivý vliv *E. coli Nissle* u nemocných s jaterní cirhózou na normalizaci střevní mikroflóry. Současně jsme našli sestupný trend hladiny endotoxinu a zlepšení funkčních schopností jater u cirhotiků léčených mutaflorem naznačující možnou statistickou významnost při větším počtu nemocných.

Klíčová slova: probiotika, jaterní cirhóza, jaterní encefalopatie, spontánní bakteriální peritonitida.

PROBIOTICS IN HEPATOLOGY

Probiotics are live microbial cultures that can improve a human health and reduce a risk of human disease. Probiotics are used in many gastrointestinal disorders, mostly inflammatory bowel diseases, but an interest in using them in liver damage increases. Probiotics can improve minimal hepatic encephalopathy and prevent infectious complications in these risk and critically ill patients. In our study we showed that *E. coli Nissle* can in patients with liver cirrhosis normalize intestinal microflora, decrease a level of endotoxemia and prove liver function.

Key words: probiotics, liver cirrhosis, minimal hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 150–153

Termín probiotikum je odvozeno z řeckého spojení pro bios = pro život. Zmínky bychom mohli nalézt již ve Starém zákoně. Ilja Mečnikov začátkem 20. století tvrdil, že bakterie označená jako *Lactobacillus bulgaricus* je schopna ve střevě potlačit bakterie produkující toxiny, a může tak prodloužit zdraví a život člověka. Od té doby bylo vytvořeno mnoho definic probiotik, snažících se co nejlépe popsat mechanismy jejich příznivého působení. Roku 1989 popsal Fuller probiotika jako živé mikrobiální potravinové doplňky, které příznivě ovlivňují hostitele tím, že upraví jeho střevní mikrobiální systém. Schrezenmeier a spol. vytvořili o něco později novou definici: probiotika jsou preparáty nebo produkty obsahující živé a definované mikroorganismy v dostatečném množství a ovlivňující střevní mikroflóru, a tím i zdraví hostitele (1, 2, 3).

Všechny známé definice probiotik poukazují na skutečnost, že spektrum jejich účinku je široké a univerzální, přestože mechanismy účinku jsou podobné. Probiotika obecně mohou obsahovat nejen jeden, ale i několik probiotických kmenů, mohou působit imunomodulačně a ovlivnit i jiné systémy lidského těla, než je střevo. Proto Isolauri a spol. navrhli novou definici: probiotika jsou specifické živé nebo inaktivované kultury mikroorganismů schopné snížit morbiditu a zlepšit nutriční parametry nemocných (1, 4).

V literatuře jsou probiotika rozdělena do dvou skupin na základě jejich účinku (1).

První skupina zahrnuje laktobacily, v terapii nejčastěji užívané mikroorganismy. Jde o heterogenní skupinu grampozitivních bakterií s přísně fermentativním metabolismem, konečným produktem je kyselina

mléčná s protektivním antimikrobiálním účinkem. Heterogenita laktobacilů byla posílena genotypizací. Mezi tyto bakterie řadíme i bifidobakterie, méně často užívanými kmeny jsou enterokoky a streptokoky. Bifidobakterie jsou od laktobacilů geneticky vzdáleny, ale jsou také schopny produkovat kyselinu mléčnou, a proto jsou do této skupiny řazeny. Druhou skupinou probiotických mikroorganismů jsou kmeny, které obecně za bezpečné považovány nejsou. Potlačují však růst patogenních bakterií. Zahrnujeme mezi ně nepatogenní bakterii *Escherichia coli*, která je schopna snížit incidenci průjmů a alergie, navodit remisi u nespecifických střevních zánětů a zabránit kolonizaci střeva nedonošených novorozenců nozokomiálními kmeny. *Clostridium butyricum* je další bakterie, která byla označena jako potenciální probiotický kmen vzhledem ke schopnosti produkovat kyselinu butyrovou, což je mastná kyselina s krátkým řetězcem, která představuje důležitý zdroj energie pro kolocyty – epiteliální buňky sliznice tlustého střeva (zajišťuje 60–70 % potřebné energie) a má protizánětlivou aktivitu. Zdá se tak nadějnou bakterií při terapii nespecifických střevních zánětů a poantibiotických průjmů u dětí. *Saccharomyces boulardii* je nepatogenní kvasinka, která je také účinná v léčbě poantibiotických průjmů. Terapie antibiotiky je spojena s přerůstáním *Clostridium difficile* a rizikem vzniku vážné pseudomembranózní kolitidy. Právě *Saccharomyces boulardii* je schopna ovlivnit produkci specifických proteáz zmírňujících toxicitu klostridiového toxinu A (1, 3).

Bifidobakterie zahrnují v současné době 38 druhů bakterií, z nichž však pouze 6 druhů patří mezi probiotika, a to jsou *B. bifidum*, *B. brevis*, *B. infantis*,

B. lactis, *B. longum*, *B. animalis*. Bifidobakterie jsou grampozitivní anaerobní bakterie, produkují L-kyselinu mléčnou, která je v lidském střevě snadno metabolizována. Tato probiotika dokáží zmírnit infekční průjem (ochrana proti kolonizujícím bakteriím), stimulují imunitní systém a mohou chránit před kancerogenními působky. Navíc jsou bezpečné, neboť infekce způsobená bifidobakteriemi je extrémně vzácná, přestože jejich konzumace výrazně narůstá.

Laktobacily jsou grampozitivní fakultativně anaerobní bakterie, které osídľují nejen gastrointestinální, ale i genitální trakt. V současné době je známo více než 128 druhů laktobacilů, přesto pouze některé z nich je možné považovat za probiotické a prospěšné u střevních a mimostřevních onemocnění. Stejně jako u bifidobakterií byly i u laktobacilů nežádoucí účinky popisovány jen velmi zřídka. Otázkou je však užívání *L. rhamnosus* u imunokompromitovaných jedinců. Opatrnosti je třeba zejména u podávání obligátního *L. bulgaricus* produkujícího D-laktát novorozencům, kteří ještě nejsou schopni D-laktát metabolizovat a pro které tak může být tento druh potenciálně toxický (1).

Prebiotika jsou nenatratitelné součástí potravy, které selektivně stimulují růst anebo aktivitu jedné či několika bakterií v tlustém střevě. Mezi prebiotika patří oligosacharidy, například fruktooligosacharidy, inulin, galaktooligosacharidy, laktulóza, maltooligosacharidy, polydextróza. Nejsou natratitelné enzymy lidského střeva a jsou fermentovány střevními bakteriemi. Zdá se, že prebiotika mohou mít u člověka nežádoucí účinky ve smyslu větší flatulence, borborygmů, břišního dyskomfortu a nadýmání (1, 2, 3, 4, 5).

Synbiotika představují směsi probiotik a prebiotik, zlepšují přežívání živých mikrobiálních součástí potravin v gastrointestinálním traktu, stimulují růst bakterií nebo aktivaci jejich metabolismu, a jsou tak pro zdraví prospěšné. Přestože je stále počet studií se synbiotiky malý, jejich pozitivní účinek byl pozorován v terapii ulcerózní kolitidy, v léčbě minimální jaterní encefalopatie u cirhotiků, prevenci infekce při jaterní transplantaci, dokonce ve zvířecím modelu se snížil výskyt rakoviny tlustého střeva (1, 4, 5).

Probiotika se stávají novou možností moderní terapie jaterní encefalopatie, mohou nahradit antibiotika a laktulózu. Prebiotika, jako je laktulóza, nejsou v tenkém střevě vstřebávána ani trávena, ale jsou využívána v tlustém střevě bakteriemi jako nutriet. Vznikají tak zejména kyseliny mléčné a máselná, z plynů především vodík. Probiotika jako živé nepatogenní mikroorganismy umožňují kvašení nevstřebatelných sacharidů, zejména v tenkém střevě, a ovlivňují složení střevní mikroflóry. Zdá se, že laktobacily produkující oxid uhličitý a kyselinu mléčnou z cukrů, jako je glukóza, mají největší přínos v terapii jaterní encefalopatie (1, 5). Jaterní encefalopatie představuje hroživou komplikaci jaterní cirhózy. Je definována jako porušení funkcí centrálního nervového systému v důsledku jaterního selhání. Jako

minimální jaterní encefalopatii označujeme jinak nevysvětlitelnou poruchu kognitivních funkcí, jako je např. zpomalená psychomotorika, nedostatek pozornosti, poruchy jemné motoriky a vnímavosti zrakových vjemů (6, 7). Minimální jaterní encefalopatii můžeme testovat již pomocí testu spojování čísel (NCT=Number connecting test) pro jeho vysokou citlivost. Klinickou jaterní encefalopatii dělíme do čtyř stupňů:

1. porucha spánku, neklid, euforie nebo deprese,
2. dezorientace, porucha vnímání, řeči, neadekvátní chování, ataxie,
3. somnolence, neklid,
4. kóma (8).

Etiologie encefalopatie je multifaktoriální. Důležitou roli v patogeneze hraje právě amoniak, který je jednak produkován střevními bakteriemi, jednak je přiváděn do těla potravou. U cirhotiků byla prokázána zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry pro amoniak a zrychlený metabolismus amoniaku v mozkové tkáni (6). Jestliže dochází k vysokému zatížení organismu aminokyselinami stravou bohatou na proteiny, může potom rozpad proteinů způsobit výrazný vzestup amoniaku v krvi a tkáních až do toxických koncentrací (1, 8).

Současná standardní terapie jaterní encefalopatie zahrnuje laktulózu a nevstřebatelná antibiotika. Cílem léčby jaterní encefalopatie je snížit produkci střevního amoniaku, což je možné ovlivněním střevní mikroflóry a následné produkce amoniaku střevními bakteriemi. Střevní mikroflóra může být ovlivněna antibiotiky, prebiotiky či probiotiky. Léčba antibiotiky a prebiotiky je dnes již běžná, nadějnou alternativou jsou v poslední době probiotika. Probiotika potlačí růst bakterií produkujících amoniak, štěpí nevstřebatelné cukry s tvorbou krátkých mastných řetězců a oxidu uhličitého, dochází k průjmu a střevo se pak snadněji zbavuje mikroorganismů obsahujících ureázu a deaminázy a ve střevě se tak sníží množství toxinů. V terapii jaterní encefalopatie se však uplatňuje také omezení proteinů ve stravě (1, 5). Byla publikována studie, v níž synbiotika signifikantně modifikují střevní mikroflóru a pH stolice, a tak redukuje hladinu amoniaku v žilní krvi a upravují minimální jaterní encefalopatii u 50 % nemocných. Jako příznivá se ukázala také léčba samotnými prebiotiky (6).

U pacientů s jaterní cirhózou dochází v tenkém střevě k bakteriálnímu přerůstání (zejména gramnegativních bakterií), které je spojeno se systémovou endotoxémií. Porucha střevní bariéry se zvýšenou

propustností střevní stěny vede k translokaci bakterií skrze střevní stěnu do ascitické tekutiny se vznikem spontánní bakteriální peritonitidy a mezenterálních lymfatických uzlin. Translokace koreluje se závažností jaterního poškození a byla potvrzena u nemocných s těžkými zánětlivými komplikacemi (5, 9, 10). Spontánní bakteriální peritonitida představuje závažné onemocnění u pacientů s jaterní cirhózou a ascitem a vzniká bez viditelného zdroje infekce. Důležitou roli v patogeneze hraje právě bakteriální translokace a je zřejmé, že zdrojem těchto bakterií je střevo. Změny střevní motility společně se střevním přerůstáním a zvýšenou střevní propustností se při translokaci uplatňují. Při portální hypertenzi dochází v důsledku žilní a lymfatické kongesce k edému sliznice splachnického řečiště a zvýšené propustnosti kapilár ve střevní stěně. Volné kyslíkové radikály vznikající při oxidativním stresu při splachnické hypoperfuzi a narušených imunitních pochodech se mohou podílet na poškození střevní stěny, zvýšení střevní propustnosti a následné bakteriální translokaci (9, 10, 11).

Probiotika se uplatňují také v terapii nealkoholické steatohepatitidy potlačením prozánětlivých mediátorů. Byla publikována práce, kdy podání probiotik nebo protilátek anti-TNF na modelu nealkoholické

jaterní steatózy snížilo hladinu alaninaminotransferáz, snížilo množství mastných kyselin v jaterních buňkách a zlepšilo histologický nález jaterního parenchymu (12).

V posledních letech je kladen důraz také na prevenci bakteriální translokace u nemocných s akutní pankreatitidou a po rozsáhlých břišních operacích. Toho můžeme dosáhnout úpravou střevní motility, prevencí bakteriálního přerůstání a imunomodulací, a právě profylaxe probiotiky se zdá výhodnější než profylaxe antibiotiky (1, 13). V současné době probíhá řada klinických i experimentálních prací se snahou pomocí molekulárních metod osvětlit interakce mezi probiotiky a střevní flórou, objasnit principy střevní propustnosti, bakteriální translokace a infekčních komplikací.

Na našem pracovišti proběhla prospektivní randomizovaná a dvojitě slepá studie, jejímž cílem bylo prokázat vliv *E. coli Nissle* na střevní propustnost, hladinu endotoxinu a jaterní funkci. Soubor zahrnoval nemocné ($n=39$, 22 pacientům bylo podáváno probiotikum, 17 placebo) s jaterní cirhózou verifikovanou biopsií nebo klinicky, muže a ženy průměrného věku 53,2 let, etiologie cirhózy byla většinou toxonutritivní. Nemocným byl podáván preparát Mutaflor, obsahující

živou lyofilizovanou bakterii *E. coli Nissle* po dobu 12 týdnů. Ve skupině léčené probiotikem došlo po 6 týdnech ke statisticky významnému zlepšení nálezu ve stolici: snížení počtu potenciálních patogenů, nárůstu laktobacilů a bifidobakterií. Obligatorní bakterie nebyly nalezeny u žádného pacienta. Toto zlepšení přetrvávalo i po dalších 6 týdnech léčby. Ve skupině léčené placebem nedošlo k žádným statisticky významným změnám. Při vyšetření střevní propustnosti LAMA testem (testem s laktulózou a manitem) jsme nenalezli patologický nález před podáním preparátu ani změny v 6. a 12. týdnu sledování. Při stanovení endotoxémie jsme našli trend naznačující možnou statistickou významnost při větším počtu nemocných. Hladina endotoxinu poklesla ve 42. dnu ($p=0,07$), ale v 84. dnu se opět zvýšila k původním hodnotám. Jaterní funkce byla hodnocena Child-Pughovou klasifikací: po podání *E. coli Nissle* dochází ke snížení počtu bodů v Child-Pughově klasifikaci. Hodnoty nebyly statisticky významné, byl však patrný trend naznačující statistickou významnost v případě většího počtu pacientů. Stejně tak nebyly statisticky významné hodnoty NCT-testu spojování čísel hodnotící minimální jaterní encefalopatii, přestože došlo ke zlepšení u 63% nemocných.

V současné době probíhá na našem pracovišti ve spolupráci s CKTCH (Centrem kardiovaskulární a transplantační chirurgie) studie – prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá, kdy je nemocným zařazeným do waiting listu před transplantací jater podáváno probiotikum. Cílem práce je zabránit vzniku nebezpečných a život ohrožujících infekčních komplikací u těchto imunokompromitovaných nemocných. Podobné studie již byly v literatuře popsány. Bylo publikováno, že při podávání probiotických kultur po jaterní transplantaci dochází k signifikantnímu snížení infekčních komplikací, na rozdíl od skupiny pacientů, kterým byly podávány bakterie inaktivované. U jiné skupiny pacientů došlo po terapii probiotiky v pooperačním období k výraznému snížení infekčních komplikací v porovnání s placebem (1).

Závěr

Probiotika se stávají důležitou součástí léčby nejen gastrointestinálních onemocnění. Z našich prvních zkušeností se zdá, že probiotika mohou u nemocných s jaterní cirhózou zabránit vzniku a snížit výskyt jaterní encefalopatie, život ohrožujících in-

fekčních komplikací, jako je spontánní bakteriální peritonitida, snížit endotoxémii a mohou přispět ke zlepšení funkčních schopností jater.

MUDr. Veronika Příbramská
22. dubna 2, 69201 Mikulov
e-mail: verupribr@email.cz

Literatura

1. Timmerman HM. Multispecies probiotics. 1st ed. Utrecht, PA: Multimedia (Esther Beekman) 2005: 13–21, 108–115, 152–154, 192–209, 292–299.
2. Supplement: Functional significance of the bowel microflora in gastrointestinal health: proceeding of a roundtable discussion. Am J Gastroenterol 2000;1.
3. Frič P. Probiotika v gastroenterologii. Aktuální přehled. Čes a slov Gastroent a Hepatol 2001;55:237–241.
4. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. Current opinion in gastroenterology 2004;20:146–155.
5. Frič P. Probiotika a prebiotika – renesance terapeutického principu. Postgraduální medicína 2005;7:588–591.
6. Liu Q, Duan ZP, Ha DK et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;5:1441–1449.
7. Boča M, Vyskočil M, Mikulecký M et al. Komplexná liečba chronickej hepatálnej encefalopatie doplnená probiotikom. Čas Lék čes 2004;143:324–328.
8. Lata J et al. Portální hypertenze při jaterní cirhóze a její důsledky. Plzeň, PA: GAAN CZ 2000.
9. Cirera I, Bauer TM, Vila J et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. J Hepatol 2001;34:32–37.
10. Ramachandran K, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. J Gastroenterol Hepatol 2001;18:607–612.
11. Lata J, Fejfar T, Krechler T et al. Spontánní bakteriální peritonitida v České republice. Vnitř Lék 2002;48:100–104.
12. Li Z, Yang S, Lin H et al. Probiotics antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2003;37:344–349.
13. Hubaczová M. Bakteriální translokace u akutní pankreatitidy. Bulletin HPB 2000;8:19–20.