

A probiotikus kezeléstről

Klinikai vizsgálatok bizonyítják immár, hogy a probiotikumoknak jó hatása van a gyomor- és bélrendszeri fertőzések, vagy a bélflóra károsodásával összefüggő gyomor- és bélrendszeri betegségek megelőzésében és kezelésében. A legutóbbi eredmények különösen a gyermekek esetében bizonyítják a probiotikumok potenciális előnyeit. A legújabb technikák segítségével egyre részletesebben tudjuk magyarázni hatásukat celluláris és molekuláris szinten is. Ennek ellenére a probiotikumok általános medicinában történő alkalmazása még gyerekcipőben jár. Jelen összefoglalónak az a célja, hogy röviden áttekintse, mely gasztrointesztinális betegségek kezelésében vagy megelőzésében van az egyes probiotikumoknak kedvező hatásuk, és rávilágítson azokra a normál bélflóra károsodásával összefüggő kórállapotokra, ahol a közeljövőben a probiotikumoknak egyre nagyobb szerepül lesz.

Kovács Gusztáv

BEVEZETÉS

Napról napra nő azon bizonyítékok száma, amelyek azt támasztják alá, hogy bizonyos mikroorganizmusok elfogyasztása után az őket befogadó szervezet számára előnyös hatással bírnak. Ezek az úgynevezett probiotikus törzsek egyre inkább az érdeklődés előterébe kerülnek. Számos esetben – például az allergiás tünetek csökkentésében, vagy a gyomor- és bélrendszer malignomáinak megelőzésében – merült már fel kedvező hatásuk, mégis leggyakrabban a gyomor- és bélrendszeri panaszok megelőzésében és kezelésében, illetve az emésztőrendszer egészségének fenntartásában alkalmazzuk a probiotikumokat, mivel a terápiás területről áll rendelkezésünkre a legtöbb adat.

Jelen összefoglalónak az a célja, hogy röviden áttekintse, mely gasztrointesztinális betegségek kezelésében vagy megelőzésében van a probiotikumoknak kedvező hatásuk, és mely kórállapotok kialakulásában van szerepe a normál bélflóra károsodásának.

A PROBIOTIKUMOK

Probiotikumoknak nevezzük azokat a nem-patogén mikroorganizmusokat, amelyek elfogyasztásuk után pozitív hatással vannak a befogadó szervezet egészségére vagy életfunkcióira. (1)

Ezek lehetnek baktériumok, vagy éppen gombák is. A baktériumok pedig lehetnek tejsavtermelők (laktobacilusok, bifidobak-

tériumok), vagy nem-tejsavtermelők (bacillus vagy például coli-törzsek).

Probiotikumok bekerülhetnek a szervezetünkbe funkcionális ételek (például élőflórás joghurtok), probiotikus étrendkiegészítők vagy probiotikus gyógyszerek révén. Az előbbi kettő inkább az egészséges, kiegyensúlyozott táplálkozást segíti elő, míg az utóbbi alkalmazása már konkrét betegségek megelőzésére, vagy éppen azok kezelésére irányul, ezért ilyen esetekben sokszor bakterioterápiáról beszélhetünk.

A PROBIOTIKUMOK HATÁSMÓDJA

A probiotikus mikroorganizmusok befogadó szervezetre gyakorolt pozitív hatása egyrészt közvetlen, amit az intesztinális mikroflóra befolyásolása révén fejtenek ki; másrészt közvetett, amit az immunrendszer modulálásán keresztül idéznek elő. (1)

Az elmúlt években egyre több részlet vált ismertté a bakterioterápia hatásmódjának feltérképezésében. Ez azért is lényeges, mert sokszor gyógyszerként alkalmazzuk ezeket, ebben az esetben pedig legalábbis megnyugtató, ha minél részletesebben nyomon tudjuk követni a kiváltott hatás kialakulását.

A probiotikumok közvetett és közvetlen terápiás hatásukat több pozitív effektus együtteseként érik el, ezek közül máig a következőkről tudunk: (2)

1. Gátolják a patogén enterális baktériumok növekedését:

- csökkentik a lumenben a pH-t,
- baktericid proteíneket szekretálnak,
- serkentik az epitel-sejtek defensin termelését,

- elfoglalják az ökológiai réseket (például versenyeznek a tápanyagokért).

2. Blokkolják a patogének epiteliális-sejtekhez történő tapadását:

- blokkolják az epiteliális kötődést a MUC2 indukálásán keresztül,
- stimulálják a nyákképződést, hogy módosítsák a biofilm képződését,
- gátolják az epiteliális inváziót.

3. Javítják az epiteliális és a mukozális barrier funkciót:

- rövid szénláncú zsírsavakat, köztük vajsavat termelnek,
- növelik a nyákképződést,
- növelik a barrier integritását.

4. Modulálják a befogadó szervezet immunválaszát:

- serkentik az interleukin-10 (IL-10), trombotocitanövekedési faktor (TGF- β) és a cyclooxygenáz-2 (COX-2) expresszióját és a (PGE2) szekrécióját,
- serkentik a szekretoros IgA-termelést,
- csökkentik a tumor nekrosis faktor (TNF), az interferon (IFN- γ) expresszióját,
- aktiválják a regulátor T-sejteket.

5. Genetikai „engineering”:

- génexpresszió-serkentés és gátlás.

A legfrissebb irodalmi adatok már abba is betekintést engednek, hogy az egyes törzsek gének átíródását segítik vagy gátolják. A DNS microarray módszerrel például a Bacillus clausii alkalmazása során a gazdaszervezetből vett mintákban 158 gén up-, illetve 256 gén down-regulációját tapasztalták, ami egyrészt a baktérium és a gazdaszervezet közötti interakciók komplexitását érzékelteti, másrészt magyarázatul szolgál számos terápiás tapasztalatra. (3)

Természetesen az egyes mikroorganizmus-törzsek nem egyformán hatékonyak az egyes effektusokban, ezért van az, hogy a különböző probiotikumok terápiás hatása bár hasonló, mégis különböző is egyben.

Mondhatjuk, hogy az egyes probiotikus készítmények hatékonysága specifikus, hiszen ezt a bennük lévő törzsek, és azok csíraszámja jelentősen befolyásolja.

A PROBIOTIKUS KEZELÉSEK AZ EGYES GASZTROINTESZTINÁLIS KÓRKÉPEKBEN

A probiotikumok gasztroenterológiai alkalmazásáról a legtöbb terápiás tapasztalat az egyes gyomor- és bélrendszeri infekciók, illetve a gyulladásos bélbetegségek kezelésében gyűlt eddig össze.

Az intesztinális infekciók közül a probiotikumok terápiás hatékonyságát az antibiotikumok okozta hasmenés (antibiotic-associated diarrhoea, AAD), a bakteriális és vírusos akut hasmenések, és az utazók hasmenésének kezelésében, illetve megelőzésében, valamint a *Helicobacter pylori*-kezelés mellékhatásainak csökkentésében sikerült eddig bizonyítani.

Az antibiotikum-terápia során a betegek 5–30%-ában hasmenés alakul ki, néhány esetben akár két hónappal a kezelés befejezése után. Gyakorlatilag bármelyik antibiotikumhoz társulhat hasmenés. Leggyakrabban azonban az aminopenicillin, az aminopenicillin és klavulánsav, a cephalosporinok, vagy a clindamycin adásakor jelentkezik. Az antibiotikum-kezeléshez társuló gasztrointesztinális tünetek spektruma az enyhe hasmenéstől a fulmináns pseudomembranosus colitisig terjedhet. (4) Így az antibiotikumok okozta hasmenés a magyarországi antibiotikum-fogyasztási adatokat tekintve évente több százezer embert érinthet, ezek túlnyomó többsége az enyhébb tüneteknek köszönhetően nem kerül felfedezésre. Az antibiotikumok alkalmazása kapcsán fellépő gyomor- és bélrendszeri panaszokat azáltal idézik elő, hogy megváltoztatják a normális bélflóra összetételét és működését, ezzel lehetővé teszik a hasmenést okozó mikroorganizmusok megtelepedését és elszaporodását. (5).

Az antibiotikumok okozta hasmenés kezelésében és megelőzésében a *Lactobacillus rhamnosus* GG, a *Lactobacillus acidophilus* és a *Bifidobacterium infantis* kombinációja, a *Bacillus clausii* és a *Sacharomyces bulardii* esetében sikerült eddig bizonyítani a hatékonyságot. (2, 6, 7)

Az akut gasztroenteritiszek kezelésében a *Lactobacillus rhamnosus* GG, a *Lactobacillus casei* Shirota, az *Enterococcus faecium* SF68, a *Lactobacillus reuteri*, a *Sacharomyces bulardii* és a *Bacillus clausii* alkalmazásáról állnak rendelkezésre megbízható eredmények (1, 8).

Az utazók hasmenésének megelőzésében pedig még további egyértelmű vizsgálatokra van szükségünk, bár már eddig is több törzs esetében tapasztaltak ígéretes eredményeket.

Egyre több bizonyíték lát napvilágot arról, hogy egyes probiotikus törzsek javítják a *Helicobacter pylori* eradikációs-terápia toleranciáját. Az ilyen eradikációs terápia során kombináltan alkalmaznak magas dózisú antibiotikumokat, ami a jelentkező mellékhatások miatt a kezelés megszakításához vezethet, és így a kezelés eredményessége kerül veszélybe. A *Bacillus clausii* (7) és a *Lactobacillus casei* (9) esetében számoltak be eddig arról, hogy az eradikációs terápia tolerabilitását a vele párhuzamosan alkalmazott probiotikum szignifikánsan javította.

Mivel a probiotikus törzsek – de feltehetően a bélrendszerünkben velünk együtt élő úgynevezett commensalis baktériumok közül több is – a bélrendszer epiteliális és immunsejtjeinek fejlődését és működését képes modulálni (főleg a toll-like-receptorokon keresztül megvalósuló úgynevezett „epithelial-bacterial crosstalk” révén), nem meglepő, hogy az immunmediált gyulladásos bélbetegségek kezelésében is szerepük van a probiotikumoknak.

Egyes probiotikus törzsekről – például a *Bacillus clausii*-ről (3) – kimutatták, hogy alkalmazásuk csökkenti bizonyos gyulladáskeltő citokineket és egyéb faktorokat kódoló gének átíródását, így a relapszusok megelőzésében és a szteroidigény csökkentésében lehet szerepük. Az *E. coli* Nissle 1917, egyes *Bifidobacterium*-törzsek, a *Sacharomyces bulardii* és a *Streptococcus thermophilus* esetében klinikai vizsgálatok is igazolják a colitis ulcerosa relapszusainak megelőzésében betöltött szerepüket. (2) Megbízható bizonyítékok vannak a probiotikumok terápiás hatásáról a chronicus pouchitis esetében is, de a Crohn-betegség kezelésében betöltött szerepükről még csak kis esetszámú, vagy nem egyértelmű vizsgálati eredmények állnak rendelkezésünkre, így itt még további vizsgálatok szükségesek. (2)

A GYOMOR- ÉS BÉLRENDSZEREN KÍVÜLI KÓRKÉPEKBE IS HATÉKONYAK LEHETNEK A PROBIOTIKUMOK?

Mivel a gyomor- és bélrendszer immunrendszerében („gut-associated lymphoid tissue”, GALT) fejlődik ki immunsejtjeink 70%-a, amelyek aztán innen kikerülve a szisztémás keringéssel az egész szervezetbe eljutnak, nem meglepő, hogy egyre több részeredmény támasztja alá, hogy a probiotikumoknak immunmoduláló hatásuk révén extra-gastrointesztinális, főleg immunmediált kórképek esetében – például az allergiás tünetek csökkentésében, vagy rekurrens felsőlégtúti vagy húgyúti infekciók megelőzésében – lehet adjuváns szerepük.

BIZTONSÁGOSÁGI KÉRDÉSEK

A probiotikumok – mint terápiás lehetőség – nagyon jó biztonságossági profillal rendelkeznek. Mellékhatások ritkán jelentkeznek, és ezek is általában enyhék: flatulencia vagy a székelési szokások megváltozása.

Allergiás reakció még ritkábban fordul elő, de nem lehet kizárni, hogy valaki ilyen reakcióval válaszol a szervezetébe kerülő mikroorganizmusokra.

A probiotikus törzsek kiválasztásánál alapkövetelmény, hogy apatogén legyen, ne tartalmazzon semmilyen virulencia-faktort. A régóta használt probiotikus törzsek „generally-recognized-as-safe” státuszban vannak, az újabbak viszont csak akkor kerülhetnek forgalomba, ha egy kiterjedt teszt sorozaton – többek között teljes genom szekventáláson – mennek át, amely bizonyítja, hogy nem tartalmaznak semmilyen virulencia-faktort.

Ugyanez vonatkozik az antibiotikum-rezisztenciára is, alapkövetelmény, hogy a rezisztenciát kódoló gén kromoszomális legyen.

Élő mikroorganizmust tartalmazó készítmények esetében, immunszuprimált betegeknél csak kellő körültekintéssel, orvosi felügyelet mellett ajánlatos alkalmazni azokat. Ugyanis meggyengült immunrendszer esetében egyes mikroorganizmusoknál potenciálisan fennállhat a mikroorganizmus béllumenen kívülre jutása, ami oportunist fertőzések forrása lehet.

Ennél kevésbé lényeges, de érdekes biztonsági kérdés a tejsavtermelő baktériumok kapcsolata a dentális caries kialakulásával. A laktobacilusok által termelt szerves savaknak szerepük lehet a dentális mátrix decalcifikációjában. *Lactobacillus* tartalmazó kapszulák vagy folyadékok fogyasztása szignifikánsan emeli a nyál laktobacilus-tartalmát. Ezért a fogszuvasodás kérdése a laktobacilus-tartalmú probiotikumok alkalmazása mellett további vizsgálatokat igényel.

TOVÁBBI TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A probiotikumok további terápiás alkalmazásának lehetősége merült fel laktóz-maldigestió, irritábilis bél-szindróma, vagy a

gyomor- és bélrendszer – bevezetőben már említett – malignómáinak megelőzésében is. Ezekben az indikációkban azonban még további vizsgálatok szükségesek az egyértelmű álláspont kialakításához.

Ugyancsak ígéretes lehet a probiotikumok általános egészségi állapotunk fenntartása céljából történő alkalmazása. Itt azonban egyelőre csak nagyon korlátozott számú eredmény áll rendelkezésünkre. Persze már Ilya Ilyich Mechnikov is arra gondolt, hogy a hosszú élet titka a probiotikumok rendszeres fogyasztásában rejlik, azonban eddig olyan probiotikumokkal végzett vizsgálat, ahol nem betegeket, hanem egyébként egészséges embereket vontak be, nagyon korlátozottan áll rendelkezésünkre. Egy ilyen vizsgálat során azonban azt találták a validált kérdőívek feldolgozása után, hogy a probiotikumot szedők csoportjában a probiotikumot nem kapó kontrollcsoporttal összehasonlítva a gyomor- és bélrendszeri tünetek szignifikánsan ritkábban fordultak elő, az általános közérzet pedig szignifikánsan jobb volt az egyhetes probiotikus kezelés után. (1)

ÖSSZEGZÉS

Klinikai vizsgálatok bizonyítják immár, hogy a probiotikumoknak jó hatása van gyomor- és bélrendszeri fertőzések, vagy a bélflóra károsodásával összefüggő gyomor- és bélrendszeri betegségek megelőzésében és kezelésében. A legutóbbi eredmények különösen a gyermekek esetében bizonyítják a probiotikumok potenciális előnyeit. A legújabb technikák segítségével egyre részletesebben tudjuk magyarázni a hatásukat celluláris és molekuláris szinten is. Ennek ellenére a probiotikumok általános medicinában történő alkalmazása még gyerekcipőben jár. Ennek következtében azonban egyre később értjük meg, hogy mely törzsek a leghatásosabbak a különböző kórképekben, és egyre később tudjuk őket alkalmazni akár az antibiotikumok mellékhatásainak, akár különböző gastroenterológiai kórképek megelőzésében vagy kezelésében.

IRODALOM

- Marteau P.R.: Am. J. Clin. Nutr. 2001;73:S430–S436.
- Balfour Sartor R.: Curr Opin Gastroenterol. 2004;21:44–50.
- Di Caro S.: Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 2005;17:951–960.
- Barbut F.: BMJ. 2002;324:1345–1346.
- McFarland L.V.: Am. J. Gastroenterol. 2006; 101:812–822.
- Snelling A.M.: Curr Opin Infect Dis. 2005; 18:420–426.
- Nista E.C.: Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20:1181–1188.
- Arzeze A.: Momenti Medicina Chirurgia. 2002;Suppl1:2–8.
- Tursi A.: Med Sci Monit. 2004;10:CR662–CR666



Háromnyelvű oktatási intézmény!



A SEK óvodában, általános iskolában és hatosztályos gimnáziumban gyermeke az angol és a spanyol nyelvet egyaránt elsajátíthatja. Nagy hangsúlyt fektetünk a számítástechnikára, a sportra, és megszerettetjük a gyermekekkel a tudományt, a művészetet és a kultúrát.

A 2005/2006-os tanévtől Nemzetközi Érettségi (Diploma Program) Várjuk a beiratkozókat!

Gimnáziumi diákjainknak külföldi tanulmányutakat szervezünk (USA, Spanyolország).

A legjobb ajándék gyermekének – egy jó iskola!

Cím: 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 131., Tel.: 394-2968, fax: 200-6615
internet: www.sek.hu, www.sek.net, e-mail: sekbudapest@seksmail.com