Przegląd doustnych prebiotyków, probiotyków, synbiotyków i postbiotyków dostępnych na polskim rynku aptecznym

Jakub Ruszkowski^{1*}, Adrian Szewczyk², Jacek M. Witkowski¹

¹ Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

² Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Autor korespondencyjny: Jakub Ruszkowski, Katedra i Zakład Fizjopatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211, Gdańsk, e-mail: jakub.ruszkowski@gumed.edu.pl

Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics available on Polish pharmaceutical market – a review

The diseases in which the disturbed composition of the intestinal microbiome is observed include inflammatory bowel diseases, colorectal cancer and apparently non-intestinal diseases such as chronic kidney disease or allergic reactions. Scientific reports confirm that under physiological conditions gut microbiota ensures multidirectional health benefits. Therefore clinical trials focusing on the modification of the gut microbiome composition are undertaken in the prevention and treatment of many diseases. This article reviews selected oral prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics available on Polish pharmaceutical market, with products distinction between medicinal products, dietary supplements and dietary foods for special medical purposes.

Keywords: prebiotic, probiotic, synbiotic, postbiotic, gut microbiota.

© Farm Pol, 2018, 74 (2): 114–122

Wstęp

Przewód pokarmowy człowieka, a zwłaszcza jelito grube, jest siedliskiem bytowania licznych mikroorganizmów: bakterii, archeonów, grzybów i wirusów [1]. Doniesienia naukowe ostatnich lat potwierdzają, że w warunkach fizjologicznych mikrobiota jelitowa wykazuje wielokierunkowe właściwości prozdrowotne, wynikające m.in. z biosyntezy korzystnych dla zdrowia metabolitów oraz z bezpośredniego działania immunomodulującego [2]. Dysbioza, czyli zaburzony skład mikrobiomu jelitowego obserwowany w licznych stanach patologicznych, wynika z utraty komensalnych bakterii, rozrostu potencjalnych patogenów lub utraty mikrobiologicznej bioróżnorodności [3].

Do chorób, w których obserwuje się dysbiozę jelitową należą nie tylko nieswoiste zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i rak jelita grubego, lecz także pozornie niezwiązane z jelitami choroby, takie jak reakcje alergiczne czy przewlekła choroba nerek [3, 4].

W profilaktyce i leczeniu wielu chorób podejmuje się próby modyfikacji składu mikrobiomu jelitowego. Do interwencji takich zalicza się:

- Prebiotyki – substraty, których selektywne wykorzystywanie przez mikroorganizmy gospodarza skutkuje zdrowotnymi korzyściami [5].
- Probiotyki – „żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości przynoszą korzyści zdrowotne organizmowi gospodarza” [6].
- Synbiotyki – połączenie w jednym preparacie prebiotyku i probiotyku o synergistycznym działaniu [7].

Dodatkowo w 2008 r. do literatury naukowej wprowadzono pojęcie postbiotyku – substancji produkowanej przez probiotyczne mikroorganizmy o bezpośrednim lub pośrednim działaniu prozdrowotnym [8, 9]. Choć nazwa ta nie weszła nadal do powszechnego użycia, rynek apteczny oferuje preparaty należące do tej kategorii [9].

W niniejszym artykule przedstawiamy wybrane preparaty o charakterze pre-, pro-, syn- i postbiotycznym dostępne na polskim rynku aptecznym. Lutyńska i zesp. na łamach „Farmacji Polskiej” zwrócili uwagę na istotne różnice w rejestracjach preparatów probiotycznych [10]. Z tego powodu w niniejszym artykule podkreślamy status wymienianych produktów wraz z definicją produktu leczniczego, suplementu diety, żywności (dietetycznego

środka spożywczego) specjalnego przeznaczenia medycznego, co pomoże czytelnikowi w świadomym wyborze produktów o najwyższej jakości.

- Produkt leczniczy – „substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne” [11].
- Suplement diety – „środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w postaci: kapsulek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, saszetek z proszkiem, ampulek z płynem, butelek z kroplomierzem i w innych podobnych postaciach płynów i proszków przeznaczonych do spożywania w małych, odmierzonych ilościach jednostkowych, z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego” [12].
- Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego – „oznacza żywność specjalnie przetworzoną lub żywność o specjalnym składzie przeznaczoną do dietetycznego odżywiania pacjentów, w tym niemowląt, stosowaną pod nadzorem lekarza; jest ona przeznaczona do wyłącznego lub częściowego żywienia pacjentów z ograniczoną, upośledzoną lub zaburzoną zdolnością przyjmowania, trawienia, wchłaniania, metabolizowania lub wydalania zwykłej żywności lub niektórych składników odżywczych zawartych w tej żywności lub jej metabolitach, lub pacjentów z innymi uzasadnionymi medycznie wymaganiami żywieniowymi, w przypadku których dietetyczne odżywianie nie może zostać osiągnięte jedynie przez zmianę normalnej diety” [13].

Należy podkreślić, że produkty lecznicze dopuszczane są do obrotu przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) i pozostają pod kontrolą Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. Suplementy diety i żywność specjalnego przeznaczenia medycznego podlegają obowiązkowi powiadomienia Głównego Inspektora Sanitarnego o wprowadzeniu po raz pierwszy do obrotu i kontrolowane są przez Państwową Inspekcję Sanitarną. Brak ujednoliconych przepisów w zakresie rejestracji skutkuje odmiennym statusem danego preparatu w różnych krajach, tzn. ten sam preparat może

być klasyfikowany zarówno jako środek spożywczy, jak i produkt leczniczy [10]. Główny Inspektor Sanitarny może zobowiązać podmiot rejestrujący nowy środek spożywczy do przedłożenia opinii URPL w trakcie postępowania mającego na celu wyjaśnienie, że środek spożywczy objęty powiadomieniem nie spełnia wymagań produktu leczniczego określonego przepisami ustawy Prawo farmaceutyczne.

Od 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r., zgodnie z którymi nie funkcjonuje już określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”. Obecnie obowiązująca nomenklatura wyróżnia „żywność specjalnego przeznaczenia medycznego”, która z przyjętą praktyką jest równoważna definicji „dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego” [13, 14]. W rozporządzeniu zwraca się również uwagę na to, że „odniesienia do dietetycznego odżywiania w chorobach, zaburzeniach lub schorzeniach, z myślą o których dana żywność została stworzona, nie należy traktować jako przypisywanie jej właściwości zapobiegania chorobom ludzi lub leczenia takich chorób”, a więc nie należy przypisywać tym preparatom właściwości produktu leczniczego.

Prebiotyki

Zgodnie z raportem FAO/WHO definicja prebiotyku ogranicza się do „substancji nieprzyswajalnych, które po spożyciu powodują wybiórczą stymulację wzrostu lub aktywności ograniczonej liczby bakterii żyjących w jelicie grubym i w efekcie wpływają korzystnie na zdrowie gospodarza” [6]. Przytoczona w niniejszym artykule najnowsza definicja prebiotyku została rozszerzona o inne obszary skolonizowane przez bakterie (skóra, pochwa) i nie ogranicza się wyłącznie do opornych na trawienie cukrów złożonych podawanych doustnie.

Do doustnych prebiotyków tradycyjnie zalicza się laktulozę, liczne oligosacharydy niemetabolizowane przez organizm gospodarza (m.in. fruktooligosacharydy (FOS) oraz galaktooligosacharydy), polisacharydy, takie jak: inulina (obecna w korzeniu cykorii podróznika, korzeniu mniszka lekarskiego, korzeniu omanu wielkiego, bulwie słonecznika bulwiastego), arabinogalaktan, skrobie oporne oraz polisacharydy obecne w rozpuszczalnej frakcji błonnika pokarmowego. Wymienione cukry złożone nie ulegają trawieniu przez ludzkie enzymy trawienne i w formie niezmienionej docierają do jelita grubego, gdzie metabolizowane są selektywnie przez bakterie sacharolityczne. Stymuluje to ich rozrost oraz prowadzi do powstawania pożądanых

metabolitów (np. krótkolącuchowych kwasów tłuszczowych), co finalnie skutkuje efektem przodrowotnym. Należy zaznaczyć, iż wymienione powyżej związki, oprócz właściwości prebiotycznych, wykazują także inne kierunki działania, np. laktuluzę stosuje się w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych zaparć, niewydolności wątroby, encefalopatii wątrobowej; skrobie odporne i błonnik pokarmowy w regulacji wypróżnień.

Zgodnie z najnowszą definicją do prebiotyków włącza się również polifenole. Ponad 90% przyjmowanych polifenoli nie ulega absorpcji w jelicie cienkim i pasażuje do jelita grubego, gdzie modyfikują skład mikrobiomu oraz są przez niego metabolizowane [5]. Właściwości prebiotyczne poszczególnych polifenoli różnią się i wymagają dalszych badań. Przykładowo, resweratrol, polifenol występujący przede wszystkim w skórce winogron, stymuluje wzrost korzystnych bakterii należących do rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a hamuje wzrost bakterii chorobotwórczych *Enterococcus faecalis* [15].

Do aktualnie dostępnych na polskim rynku aptecznym preparatów o właściwościach

prebiotycznych, zarejestrowanych jako produkty lecznicze, należą preparaty z laktulozą (roztwór doustny, syrop) oraz zioła do zaparzania, będące źródłem inuliny (korzeń cykorii podróznika, korzeń mniszka lekarskiego). Przykładowe produkty lecznicze i suplementy diety o właściwościach prebiotycznych przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Probiotyki

Wybór prebiotycznych szczepów oraz ich dawkowanie (wyrażone w jednostkach tworzących kolonie (CFU) na dzień) zależy od wskazań do przyjmowania preparatu. Wskazania do stosowania popularnych na świecie szczepów prebiotycznych ustalane są na podstawie metaanaliz weryfikujących ich skuteczność, natomiast wskazania do stosowania większości probiotyków zarejestrowanych w Polsce jako produkty lecznicze oparte są na pojedynczych badaniach klinicznych z użyciem tych preparatów. Spośród dużej liczby zarejestrowanych prebiotycznych szczepów w badaniach klinicznych wśród pacjentów z chorobami

Tabela 1. Przykładowe preparaty o właściwościach prebiotycznych o statusie produktu leczniczego

Substancja o właściwościach prebiotycznych	Nazwa i producent produktu leczniczego	Stężenie substancji o właściwościach prebiotycznych	Informacje dodatkowe
Laktuloza	Lactulosum (Aflofarm)	500 mg/ml	aromat truskawkowy
	Lactulosum (Amara)	500 mg/ml	aromat pomarańczowy
	Lactulosum (Hasco)	500 mg/ml	aromat truskawkowy
	Lactulosum (Polfarmex)	500 mg/ml	aromat mangora
	Lactulose (MIP)	650 mg/ml	aromat wiśniowy
	BGP Products Poland	667 mg/ml	brak aromatu
	Duphalac Fruit (BGP)	667 mg/ml	aromat śmietankowy
	Normalac (Molteni)	667 mg/ml	aromat śliwkowy
Inulina	Korzeń cykorii podróznika (Kawon)	50–60 g/100 g [16]	zioła do zaparzania
	Korzeń mniszka lekarskiego (Flos)	do 40 g/100 g [16]	zioła do zaparzania

Tabela 2. Przykładowe preparaty o właściwościach prebiotycznych o statusie suplementu diety

Substancja o właściwościach prebiotycznych	Nazwa suplementu diety	Producent	Deklarowana zawartość*
Laktuloza	Solaq	Solinea	666 mg/ml
Inulina	F-Inulin	ForMeds	1 miarka = 4 g
	Inulin	Swanson Health Products	1 miarka = 5 g
Fruktooligosacharydy	BLF 100	Bayer	1 sasz. = 0,4 g
Inulina i fruktooligosacharydy	FisioFlor	Aboca	1 tabl. = 2,37 g (inulina + FOS)
	Inulin FOS	Jarrow	1 miarka = 1,8 g inuliny + 1,2 g FOS
Błonnik pokarmowy	Fibraxine	Alfa Wassermann	1 sasz. = 5 g arabinogalaktanu
	Ispagul S	Herba Studio	1 miarka = 2,1 g łupin nasiennych + 0,9 g nasion babki jajowatej
	Jeliton	Kato Labs	1 miarka = 5 g łupin nasiennych babki jajowatej
Resweratrol	F-Resveratrol	ForMeds	1 miarka = 0,2 g
	Trans Resveratrol 200+	Olimp Labs	1 kaps. = 0,2 g

* w odniesieniu do substancji o właściwościach prebiotycznych

układu pokarmowego wykazano korzyści ze stosowania zarówno pojedynczych szczepów: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Escherichia coli* Nissle 1917, jak i wybranych preparatów łączących w sobie głównie bakterie z rodzajów *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* [17]. Dla przykładu, według zaleceń *World Gastroenterology Organisation* (WGO) [17] wskazaniem do stosowania *Lactobacillus rhamnosus* GG są:

- leczenie ostrej biegunki u dorosłych (10^9 CFU $2 \times dz.$);
- koadjuwantowa terapia eradykacyjna *Helicobacter pylori* (6×10^9 CFU $2 \times dz.$);
- zapobieganie biegunce poantybiotykowej (10^{10} CFU $2 \times dz.$);
- leczenie ostrego zapalenia żołądkowo-jelitowego u dzieci ($\geq 10^{10}$ CFU/dzień);
- zapobieganie kolce niemowlęcej (10^{10-11} CFU $2 \times dz.$).

Należy mieć na uwadze, że zalecenia dotyczące stosowania probiotyków nie są spójne pomiędzy organizacjami. W leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dorosłych WGO rekomenduje stosowanie odpowiednich probiotyków, natomiast zdaniem *American College of Gastroenterology* nie ma odpowiednich dowodów, by je zalecać [17, 18].

Zastosowanie wyższych dawek nie zawsze wiąże się z lepszym efektem terapeutycznym; w zespole jelita drażliwego osiągnięto lepsze efekty terapeutyczne w badaniach z zastosowaniem dawek poniżej 10^{10} CFU w porównaniu do badań z użyciem wyższych dawek [19].

Działanie probiotyków, zgodnie z ich definicją, zależy od przeżywalności bakterii w trakcie

pasażu przez przewód pokarmowy. Z tego powodu podnoszony jest temat odstępu czasowego pomiędzy przyjmowaniem probiotyków a spożywaniem posiłków lub przyjmowaniem antybiotyków. Badanie *in vitro* z wykorzystaniem probiotyków w kapsułkach z hypromelozy wskazuje na najlepszą przeżywalność probiotycznych bakterii przyjmowanych w ciągu 30 minut przed lub w trakcie posiłku, najlepiej zawierającego tłuszcz [20]. Jak zauważyła profesor Hanna Szajewska (Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego), protokoły badań klinicznych, w których wykazano skuteczność probiotyków w zapobieganiu biegunki poantybiotykowej u dzieci, nie zawierały informacji o odstępie czasowym pomiędzy przyjmowaniem antybiotyków i probiotyków [21]. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi FAO/WHO, określa się wrażliwość szczepów probiotycznych na antybiotyki [6]. Na tej podstawie zakłada się, że antybiotyk i probiotyk mogą być podawane w jednym czasie [21]. Przykładowo, informacje o antybiotykooporności szczepów obecnych w produktach leczniczych z serii Lakcid zawarte są w ich kartach charakterystyki. Jednakże w wyniku niepełnej dostępności badań na temat antybiotykooporności oferowanych na polskim rynku szczepów często praktykowane jest przyjmowanie probiotyku dwie godziny przed lub po dawce antybiotyku. Preparaty probiotyczne o statusie produktu leczniczego zestawiono w tabeli 3.

Najwyższa Izba Kontroli (NIK) w raporcie z początku 2017 r. wskazała na problem niewłaściwej jakości suplementów diety z grupy probiotyków [22]. Na zlecenie NIK Narodowy Instytut Leków wykonał jakościowo-ilościowe badania mikrobiologiczne sześciu próbek probiotyków

Tabela 3. Preparaty probiotyczne zarejestrowane jako produkty lecznicze

Szczepy probiotyczne	Nazwa i producent produktu leczniczego	Postać	Zawartość (CFU)*
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> : 1) Pen 2) E/N 3) Oxy	Lakcid (Biomed Lublin)	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 amp./kaps.= 1) 8×10^8
		kapsułki twarde	2) 8×10^8 3) 4×10^8
	Lakcid Forte (Biomed Lublin)	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 sasz./fiol./kaps.=
		kapsułki twarde	1) 4×10^9 2) 4×10^9 3) 2×10^9
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> : 1) 573L/1 2) 573L/2 3) 573L/3	Lakcid L (Biomed Lublin)	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 sasz./fiol. = 1) 4×10^9 2) 4×10^9 3) 4×10^9
1) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 2) <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052**	Lacidofil (Lallemand SAS)	kapsułki twarde	1 kaps. = 2×10^9
1) <i>Lactobacillus fermentum</i> 2) <i>Lactobacillus delbrueckii</i> **	Lacteol Fort (Adare Pharmaceuticals)	kapsułki twarde	1 kaps. = 1×10^{10}
		proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 sasz. = 1×10^{10}
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	Enterol 250 (Biocodex)	kapsułki twarde	1 kaps. = 250 mg
		proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	1 sasz. = 250 mg

* w odniesieniu do szczepów probiotycznych

** w karcie charakterystyki produktu leczniczego nie zadeklarowano szczepów *i/lub* ich procentowego udziału

zarejestrowanych jako suplementy diety. Tylko w przypadku dwóch produktów zawartość bakterii probiotycznych była zgodna z deklaracją wytwórcy, a w jednym z analizowanych suplementów stwierdzono zanieczyszczenie produktu chorobotwórcą bakterią *Enterococcus faecium*. W ramach prowadzonych badań dokonano także oceny zawartości żywych bakterii probiotycznych w różnych odstępach czasu, od chwili wyprodukowania preparatu do końca jego daty ważności. Zakwestionowano jedną z siedmiu próbek produktów leczniczych, 61% próbek dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego oraz blisko 90% przebadanych próbek suplementów diety – charakteryzowały się one dynamicznym spadkiem liczby żywych bakterii wraz z upływem czasu, mimo nieupłynięcia deklarowanego okresu przydatności do spożycia [22]. Główny Inspektorat

Sanitarny (GIS), w odpowiedzi na raport NIK, w informacji prasowej zwrócił uwagę na niedostateczną liczbę przebadanych próbek, która nie odzwierciedla faktycznego stanu rynku suplementów diety. Dodatkowo oświadczył, że organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej co roku badają tysiące produktów, a dane z kontroli są powszechnie dostępne na stronie GIS w corocznie publikowanym dokumencie. Podkreślił także, iż przedstawiciele GIS wielokrotnie publicznie zwracali uwagę na pewne zagrożenia dla zdrowia konsumentów wynikające z podobieństw suplementów diety do produktów leczniczych i małej wiedzy w społeczeństwie na ten temat [23].

W tabeli 4 zestawiono przykładowe preparaty probiotyczne zarejestrowane jako suplementy diety oraz dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, bez

Tabela 4. Przykładowe preparaty probiotyczne zarejestrowane jako suplementy diety i dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego

Szczepy probiotyczne	Nazwa preparatu	Producent	Deklarowana zawartość (CFU) ¹
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (Protectis)	BioGaia [ProTectis] (S)	BioGaia	1 tabl. = 1×10^8
	BioGaia ProTectis Baby (S)	BioGaia	5 kr. = 1×10^8
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	4 Lacti Baby (S)	NordFarm	5 kr. = 5×10^9
	Acidolac Baby (D)	Polpharma	5 kr. = 1×10^9
	Dicoflor (S)	Bayer	5 kr. = 5×10^9
	Dicoflor 30 (S)	Bayer	1 sasz. = 3×10^9 1 kaps. = 3×10^9
	Dicoflor 60 (S)	Bayer	1 kaps. = 6×10^9
	Dicoflor Complex (S)	Bayer	1 fiol. = 6×10^9
	Dicoflor Elektrolity (D)	Bayer	1 sasz. = 5×10^9
	Diflos (S)	Smart Pharma	5 kr. = 5×10^9
	Diflos 30 (S)	Smart Pharma	1 kaps. = 3×10^9
	Diflos 60 (S)	Smart Pharma	1 kaps. = 6×10^9
	Floractin (D)	Novascon Pharmaceuticals	1 kaps. = 6×10^9
	Floractin krople (D)	Novascon Pharmaceuticals	6 kr. = 6×10^9
	Labiotix (S/D)	Axxon	5 kr. = 5×10^9
	LoGGic 30 (S)	Pharmabest	1 kaps. = 3×10^9
	LoGGic 60 (S)	Pharmabest	1 kaps. = 6×10^9
	LoGGic+ (D)	Pharmabest	2 kr. = 1×10^9
	Oxeo GG (D)	Avec Pharma	1 kaps. = 6×10^9
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Sanprobi IBS (S)	Sanprobi	1 kaps. = 1×10^{10}
<i>Streptococcus salivarius</i> K12	Entitis (S)	Sequoia	1 pastylka = $2,5 \times 10^9$
	Entitis baby (S)		1 sasz. = 5×10^9
1) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 2) <i>Saccharomyces boulardii</i>	Enteromax (S/D)	Sensilab	1 kaps./sasz. = 1) $1,5 \times 10^9$ 2) 5×10^9
1) <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 2) <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	Jelitowa flora bakteryjna (S)	Solgar	1 kaps. = 1) $2,5 \times 10^8$ 2) $2,5 \times 10^8$
1) <i>Bifidobacterium breve</i> PB04 2) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL53A	FFbaby (D)	IBSS Biomed	1 kaps. = 1) 5×10^5 2) 5×10^5

Tabela 4. Przykładowe preparaty probiotyczne zarejestrowane jako suplementy diety i dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (cd.)

Szczepy probiotyczne	Nazwa preparatu	Producent	Deklarowana zawartość (CFU)*
1) <i>Lactobacillus plantarum</i> PL02 2) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL53A	Lactoral immuno (S)	IBSS Biomed	1 kaps. = 1) 5×10^8 2) 5×10^8
1) <i>Bifidobacterium lactis</i> 2) <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3) <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	Trilac 20 (D)	Krotex	1 kaps. = 1) 7×10^8 2) 7×10^8 3) 2×10^8
1) <i>Lactobacillus casei</i> ŁOCK 0919 2) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ŁOCK 0908 3) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ŁOCK 0900	Latopic (D)	IBSS Biomed	1 kaps. = 1) 5×10^8 2) $2,5 \times 10^8$ 3) $2,5 \times 10^8$
1) <i>Lactobacillus plantarum</i> PL02 2) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> KL53A 3) <i>Bifidobacterium longum</i> PL03	Lactoral IBD (D)	IBSS Biomed	1 kaps. = 1) $3,4 \times 10^9$ 2) $3,3 \times 10^9$ 3) $3,3 \times 10^9$
1) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 2) <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3) <i>Bifidobacterium lactis</i> 4) <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i>	Trilac plus forte (D)	Krotex	5 kr. = 1) $2,5 \times 10^9$ 2) $1,16 \times 10^9$ 3) $1,19 \times 10^9$ 4) $1,5 \times 10^8$
1) <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2) <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 4) <i>Streptococcus thermophilus</i>	4 Lacti (S)	NordFarm	1 kaps. = 1) $1,3 \times 10^9$ 2) $1,3 \times 10^9$ 3) 1×10^9 4) 4×10^8
1) <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 2) <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 3) <i>Lactobacillus paracasei</i> CASEI 431 4) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Advanced Multi-Billion Dophilus (S)	Solgar	1 kaps. = 1) $1,25 \times 10^9$ 2) $1,25 \times 10^9$ 3) $1,25 \times 10^9$ 4) $1,25 \times 10^9$
1) <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 2) <i>Lactobacillus brevis</i> W63 3) <i>Lactobacillus casei</i> W56 4) <i>Lactococcus lactis</i> W19 5) <i>Lactococcus lactis</i> W58 6) <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 7) <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 8) <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	Sanprobi Barrier (S)	Sanprobi	1 kaps. = 1) $7,5 \times 10^7$ 2) $7,5 \times 10^7$ 3) $7,5 \times 10^7$ 4) $7,5 \times 10^7$ 5) $7,5 \times 10^7$ 6) 5×10^7 7) $3,25 \times 10^7$ 8) $3,25 \times 10^7$
1) <i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732 2) <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737 3) <i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736 4) <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735 5) <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> DSM24734 6) <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM24733 7) <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730 8) <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731	Vivomixx (S)	PharmaBest	1 sasz. = $4,5 \times 10^{11}$ (łącznie) 1 kaps. = $1,12 \times 10^{11}$ (łącznie) 1 mikrokaps. = 1×10^{10} (łącznie) 10 kr. = 5×10^9 (łącznie)

* w odniesieniu do szczepów probiotycznych

(S) – suplement diety

(D) – dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego

uwzględnienia preparatów stosowanych w celu przywrócenia lub uzupełnienia naturalnej flory bakteryjnej układu moczowo-płciowego u kobiet. Poza preparatami zawierającymi szczepy o wykazanym lub sugerowanym działaniu terapeutycznym w wybranych chorobach układu pokarmowego, w tabeli uwzględniono również preparaty stosowane w profilaktyce infekcji ucha środkowego i gardła (seria Entitis) oraz w postępowaniu dietetycznym w atopowym zapaleniu skóry (Latopic).

Synbiotyki

Synbiotyki – preparaty łączące szczepy probiotyczne z substancjami prebiotycznymi – uważane są za szczególnie skuteczne w modyfikacji mikrobiomu jelitowego. Wydaje się, że dołączenie prebiotyku zwiększa tolerancję szczepów probiotycznych na niekorzystny wpływ środowiska światła przewodu pokarmowego [7].

Na polskim rynku aptecznym żaden z synbiotyków nie jest zarejestrowany jako produkt leczniczy.

cukrów złożonych (zwykle 15–20 g [7]). W tabeli 5 przedstawiono wybrane preparaty synbiotyczne, w których deklarowana zawartość prebiotyku jest nie mniejsza niż 100 mg w jednej dawce.

Nazwa handlowa	Producent	Deklarowana zawartość *	
Acidolac (S)	Polpharma	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG Fruktooligosacharydy	1 sas. = 4×10 ⁹ = 800 mg
Acidolac Junior (S)	Polpharma	<i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 Fruktooligosacharydy	1 tabl. = 1×10 ⁶ = 1×10 ⁶ = 270 mg
Asecurin (S)	Aflofarm	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> Inulina	1 kaps. = 2×10 ⁹ = 2×10 ⁹ = 2×10 ⁹ = 200 mg
Biotyk (S)	Valeant	<i>Lactobacillus casei</i> Inulina	1 kaps. = 4×10 ⁸ = 375 mg
Coloflor Cesario (S)	Oleofarm	<i>Bifidobacterium infantis</i> M-63 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG Inulina	1 sas. = 1×10 ⁹ = 1×10 ⁹ = 1×10 ⁹ = 860 mg
Coloflor Max (S/D)	Oleofarm	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG Inulina	1 kaps. = 6×10 ⁹ = 179 mg
Colon C (S)	Orkla Care	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> Łupina nasienna babki jajowatej Inulina z korzenia cykorii podróżnika	1 porcja = 2,5×10 ⁷ = 2,5×10 ⁷ = 3090 mg = 1740 mg
Colosan Ex z probiotykami (S)	Oleofarm	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG Inulina Łuski nasion babki jajowatej	1 porcja = 7,5×10 ⁸ = 600 mg = 1000 mg
Epic Pro 25-Strain Probiotic (S)	Swanson Health Products	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-07 <i>Bifidobacterium animalis</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> Kyo-Dophilus (mieszanka <i>L.gasseri</i> , <i>B.longum</i> , <i>B. bifidum</i>) <i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS1-25 <i>Lactobacillus casei</i> Lc-11 <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> Lg-36 <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> Rossel-52 <i>Lactobacillus lactis</i> LI-23 <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115 <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-32 <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33 <i>Streptococcus thermophilus</i> St-21 <i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb-06 <i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03 <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus brevis</i> Lbr-35 <i>Lactobacillus bulgaricus</i> Lb-87 <i>Saccharomyces boulardii</i> Fruktooligosacharydy	1 kaps. = 5×10 ⁹ = 5 ×10 ⁹ = 100 mg
Immunobiotic Complex (S)	Colfarm	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Bifidobacterium lactis</i> Fibregum (błonnik z akacji)	1 kaps. = 5×10 ⁹ = 1×10 ⁹ = 100 mg
Inerbiotyk C (S)	Avet Pharma	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Inulina	1 kaps. = 3,33×10 ⁸ = 3,33×10 ⁸ = 3,33×10 ⁸ = 330 mg

Tabela 5. Przykładowe preparaty synbiotyczne zarejestrowane jako suplementy diety i dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego (cd.)

Nazwa handlowa	Producent	Deklarowana zawartość*	
Lacidar Baby (D)	Ranbaxy	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01 <i>Saccharomyces boulardii</i> Fruktooligosacharydy	1 sas. = 4×10^9 = 2×10^9 = 2×10^9 = 200 mg
Linex forte (S)	Sandoz	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (BB-12) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA-5) Inulina Fruktooligosacharydy	1 kaps. = 1×10^9 = 1×10^9 = 157,8 mg = 13,7 mg
Multilac baby synbioty (D)	Genexo	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus salivarius</i> Fruktooligosacharydy	1 sas. = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = $1,11 \times 10^8$ = 1430 mg
Oslonik Max (S)	Polfa Tarchomin	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Saccharomyces boulardii</i> DBVP66763 Inulina	1 kaps. = 2×10^9 = 2×10^9 = 200 mg
Oslonka Gastro (D/S)	Apotex	<i>Lactobacillus plantarum</i> LP3 <i>Streptococcus thermophilus</i> ST3 <i>Bifidobacterium lactis</i> BL2 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR5 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA1 <i>Bifidobacterium breve</i> BR3 <i>Bifidobacterium longum</i> BG7 Fruktooligosacharydy	1 sas. = $1,64 \times 10^9$ = $1,64 \times 10^9$ = $4,1 \times 10^8$ = $4,1 \times 10^8$ = $4,09 \times 10^8$ = $2,46 \times 10^8$ = $2,46 \times 10^8$ = 346,384 mg

* w odniesieniu do szczepów probiotycznych (CFU) i prebiotyku

(S) – suplement diety

(D) – dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego

Postbiotyki

Badania podstawowe poszerzyły wiedzę o mechanizmach działania probiotyków. Okazało się, że przynajmniej część korzystnych właściwości można przypisać konkretnym metabolitom mikrobiomu, składowym ścian komórkowych określonych mikroorganizmów lub też białkom obecnym w lizatach probiotycznych szczepów, określanych zbiorczo postbiotykami.

Podstawowym postbiotykiem jest kwas masłowy, należący do grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych będących produktami fermentacji cukrów złożonych. Stanowi on podstawowy składnik energetyczny komórek nabłonkowych jelita grubego. Polska grupa ekspertów podsumowała, że kwas masłowy działa przeciwzapalnie w obrębie błony śluzowej jelit, poprawia szczelność połączeń międzykomórkowych nabłonka jelit oraz nasila jego regenerację w stanach przebiegających z jego uszkodzeniem. W związku z tym grupa ekspertów uznała kliniczną potrzebę włączenia kwasu masłowego do postępowania dietetycznego u osób z chorobami jelit: nieswoistymi zapaleniami jelit, procesami zapalnymi jelit po leczeniu przeciwnowotworowym, biegunkami niezależnie od ich etiologii, zespołem jelita

drażliwego, chorobą uchyłkową, a także u osób wyniszczonych, przewlekle chorych i z zaburzeniami odporności [24]. W Polsce kwas masłowy dostępny jest jako sól sodowa zarówno w dietetycznych środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego (Debutir, Intesta), jak i suplementach diety (Gastrobutin IBS).

Do postbiotyków należą również inaktywowane szczepy probiotyczne (paraprobiotyki), których właściwości prozdrowotne wynikają m.in. z właściwości immunomodulujących elementów składowych ich ścian komórkowych [25]. Na polskim rynku dostępny jest suplement diety Immuno-LP20 (Swanson), którego deklarowaną zawartość stanowi *Lactobacillus plantarum* L-137 inaktywowany wysoką temperaturą. Postbiotykowi temu przypisuje się stymulację odpowiedzi odpornościowej typu komórkowego [25, 26].

Wykorzystanie doustnych postbiotyków poddawane jest badaniom klinicznym, na razie nie przeprowadzono metaanaliz potwierdzających ich skuteczność. Pomimo przeprowadzanych badań podstawowych, które dostarczają informacji o kolejnych postbiotykach warunkujących pożądane właściwości probiotycznych mikroorganizmów, oferta rynku aptecznego nadal jest ograniczona.

Podsumowanie

Polski rynek apteczny oferuje liczne preparaty doustne zawierające prebiotyczne cukry i polifenole, probiotyczne szczepy bakterii i grzybów, synbiotyczne połączenia prebiotyków i probiotyków, a także nieliczne preparaty postbiotyczne. Obecnie rynek został zdominowany przez preparaty zakwalifikowane jako suplementy diety oraz dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego, które nie podlegają tak ścisłej kontroli jakościowej, jak produkty lecznicze. Taka kwalifikacja preparatów zawierających w swoim składzie szczepy o wykazanych w metaanalizach korzyściach terapeutycznych w ścisłych wskazaniach (np. *Lactobacillus rhamnosus* GG w zapobieganiu bieguncie poantybiotykowej) może budzić kontrowersję, ponieważ metaanalizy reprezentują wyższy poziom dowodu naukowego niż pojedyncze badania kliniczne, które zostały przeprowadzone z użyciem szczepów zawartych w wielu preparatach probiotycznych zarejestrowanych jako produkty lecznicze w Polsce.

Otrzymano: 2018.01.08 · Zaakceptowano: 2018.01.20

Piśmiennictwo

1. Malinowska M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Mikrobiom człowieka. Post. Mikrobiol. 2017, 56(1): 33–42.
2. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G., Quraishi M.N., Kinross J., Smidt H., Tuohy K.M., Thomas L.V., Zoetendal E.G., Hart A.: The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut 2016, 65(2): 330–339.
3. DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E.: Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. Inflamm Bowel Dis 2016, 22(5): 1137–1150.
4. Al Khodor S., Shatat I.F.: Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. Pediatr Nephrol 2017, 32(6): 921–931.
5. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G.: Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017, 14(8): 491.
6. Kochan P.: Probiotyki w żywności. Właściwości zdrowotne i żywieniowe oraz wytyczne do ich oceny. Wyd. 1. Kraków: Polskie Towarzystwo Probiotyczne i Prebiotyczne, 2007.
7. Markowiak P., Śliżewska K.: Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients 2017, 9(9): 1021.
8. Schnabl K.L., Van Aerde J.E., Thomson A.B., Clandinin M.T.: Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol 2008, 14(14): 2142–2161.
9. Brodmann T., Endo A., Gueimonde M., Vinderola G., Kneifel W., de Vos W.M., Salminen S., Gómez-Gallego C.: Safety of Novel Microbes for Human Consumption: Practical Examples of Assessment in the European Union. Front Microbiol 2017, 8: 1725.
10. Lutyńska A., Wiatrzyk A., Postupolski J., Augustynowicz E.: Probiotyki w suplementach diety oraz dietetycznych środkach specjalnego przeznaczenia medycznego. Rynek, definicja, prawo i rzeczywistość. Farm Pol. 2016, 72(5): 327–334.
11. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r. poz. 2211).
12. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r. poz. 149).
13. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 609/2013.
14. Dyrektywa Komisji 1999/21/WE.
15. Ozdal T., Sela D.A., Xiao J., Boyacioglu D., Chen F., Capanoglu E.: The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. Nutrients 2016, 8(2): 78.
16. Matławska I.: Farmakognozja. Wyd. 3. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2008.
17. Guarner F., Sanders M.E.: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf> (stan z 19.01.2018).
18. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A.: ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. Am J Gastroenterol 2016, 111(5): 602–622.
19. Zhang Y., Li L., Guo C., Mu D., Feng B., Zuo X., Li Y.: Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. BMC Gastroenterol 2016, 16(1): 62.
20. Tompkins T., Mainville I., Arcand Y.: The impact of meals on a probiotic during transit through a model of the human upper gastrointestinal tract. Benef Microbes 2011, 2(4): 295–303.
21. Szajewska H.: Zapytaj eksperta. Probiotyki. <http://www.mp.pl/artykuly/36953,zapytaj-eksperta-probiotyki> (stan z 19.01.2018).
22. Informacje o wynikach kontroli w zakresie dopuszczania do obrotu suplementów diety (nr ewid. 195/2016/P/16/078/LLO). <https://www.nik.gov.pl/plik/id,13031,vp,15443.pdf> (stan z 19.01.2018).
23. Suplementy – kontrola NIK i uwagi GIS. Informacja prasowa w związku z raportem dotyczącym suplementów diety. <https://gis.gov.pl/o-nas/aktualnosci/480-suplementy-kontrola-nik-i-uwagi-gis> (stan z 19.01.2018).
24. Banasiewicz T., Borycka-Kiciak K., Dobrowolska-Zachwieja A., Friediger J., Kiciak A., Krokowicz P., Małecka-Panas E., Pietrzak P., Rydzewska G., Tarnowski W., Zabielski R.: Clinical aspects of sodium butyrate application in dietary treatment of bowel diseases. Prz Gastroenterol 2010, 5(6): 329–334.
25. de Almada C.N., Almada C.N., Martinez R.C.R., Sant'Ana A.S.: Probiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. Trends Food Sci Technol 2016, 58: 96–114.
26. Hirose Y., Yamamoto Y., Yoshikai Y., Murosaki S.: Oral intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 decreases the incidence of upper respiratory tract infection in healthy subjects with high levels of psychological stress. J Nutr Sci 2013, 2: e39.