

# Probiotyki — jakość to skuteczność

Igor Łoniewski

Katedra i Zakład Żywienia Człowieka  
i Metabolomiki, Pomorski Uniwersytet  
Medyczny w Szczecinie,  
Sanprobi Sp. z o.o. Sp. k., Szczecin

Każdego miesiąca Polacy kupują ponad milion opakowań probiotyków. Liczne reklamy telewizyjne i prasowe zachęcają pacjentów do ich stosowania w przypadku występowania rozmaitych dolegliwości. W tym momencie należy zadać sobie pytanie: jaką pomoc w zakresie wyboru probiotyku może uzyskać chory od lekarza rodzinnego, który często, nie mając odpowiedniej wiedzy na ten temat, kieruje go do apteki i rekomenduje kupno „jakiegoś probiotyku”. Postępowanie takie jest nie tylko błędne z punktu widzenia sztuki lekarskiej, ale może być nawet niebezpieczne dla pacjenta. Obowiązująca definicja Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa i Światowej Organizacji Zdrowia (FAO, *Food and Agriculture Organization of the United Nations/WHO, World Health Organization*) określa probiotyki jako „żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza” [1]. Wszystkie składowe tej definicji należy uwzględnić w wymaganiach jakościowych obowiązujących na każdym etapie wytwarzania probiotyków, co zostało podkreślone w zaleceniach Międzynarodowego Towarzystwa Naukowego ds. Probiotyków i Prebiotyków (ISAPP, *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*). Większość probiotyków zawiera pałeczki kwasu mlekowego i bifidobakterie, chociaż w ich skład mogą wchodzić także inne mikroorganizmy. O ich doborze decydują czynniki biologiczne, technologiczne oraz legislacyjne.

Probiotyki muszą zawierać żywe bakterie, które podczas produkcji są liofilizowane, czyli suszone w niskiej temperaturze (jest to pierwszy krytyczny moment, podczas którego mikroorganizmy mogą zginąć). Bakterie muszą się „ożywić” w przewodzie pokarmowym, inicjując odpowiedni efekt fizjologiczny (np. tworzenie biofilmu, wydzielanie substancji bioaktywnych, antagonizm w stosunku do patogenów). Podawanie probiotyków odbywa się najczęściej drogą doustną, aczkolwiek aplikowane są także dopochwowo oraz na skórę. Nie ma arbitralnie ustalonych wymogów dotyczących dawkowania probiotyków. Przyjmuje się, że minimalna dawka dobową bakterii probiotycznych powinna wynosić około  $1 \times 10^9$  jednostek tworzących kolonie (CFU, *colony forming units*) na dobę (odchylenia w zakresie części logarytmu nie mają często zasadniczego znaczenia). Bakterie po adhezji do nabłonka przewodu pokarmowego wysyłają sygnały „przywołujące” inne bakterie, które mają wspólnie stworzyć biofilm dający możliwość przetrwania w przewodzie pokarmowym. Wynika z tego, że działanie probiotyków nie zależy często od dawki, ale od zdolności do adhezji oraz siły wysyłanego sygnału. Oczywiście skrajnie mała ilość bakterii nie wystarczy do tego, aby proces kolonizacji był skuteczny. Aby probiotyki przeżyły podróż w przewodzie pokarmowym, używa się albo szczepów odpornych na działanie kwasu solnego oraz innych składników soku żołądkowego, albo kapsułek dojelitowych, które rozpuszczają się



**Probiotyki można przyjmować niezależnie od posiłku i pory dnia, ale dobrą zasadą jest robienie tego tuż po posiłku**

dopiero w pH jelit. Z reguły probiotyki można przyjmować niezależnie od posiłku i pory dnia, chociaż dobrą zasadą jest robienie tego tuż po posiłku. Jeżeli liofilizat ma być rozpuszczony, a raczej „zawieszony” w płynie, to trzeba pamiętać, żeby nie był on gorący oraz żeby bakterie były do tego przeznaczone (nie należy zawieszać w płynie zawartości kapsułek dojelitowych). Odpowiednia ilość probiotyków w danym preparacie powinna być zachowana na koniec okresu przydatności do spożycia. Korzyści zdrowotne związane z przyjmowaniem szczepów bakterii probiotycznych są zależne od szczepu i powinny zostać wykazane po analizie skutków stosowania produktu przez docelową grupę osób go przyjmujących, na podstawie wyników dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych [2].

Regulacje prawne dotyczące wytwarzania probiotyków są takie same jak dla produktów żywnościowych i nie obejmują specyfiki tej grupy produktów. Z tego powodu renomowani wytwórcy tworzą sami systemy kontroli jakości oraz badań swoich produktów aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność ich stosowania [3].

#### WYTWARZANIE

Wymagania dotyczące wytwarzania probiotyków dobrej jakości są takie same jak w przypadku leków i spełniają najwyższe standardy produkcji oraz kontroli jakości. Probiotyki są bardzo wrażliwe na wilgotność i temperaturę. Podczas produkcji temperaturę powinno się utrzymywać na poziomie 20°C, a wilgotność poniżej 30%. Utrzymanie tych warunków jest możliwe dzięki rozbudowanemu i niestety bardzo kosztownemu systemowi klimatyzacji. Kolejnym elementem, który zapewnia żywotność bakterii przez cały okres ważności produktu, jest rodzaj opakowania. Blistry, które chronią probiotyk przed wilgocią, charakteryzują się niską przepuszczalnością dla pary wodnej (WVTR, *water vapor transmission rate*) na poziomie 0,10 gms/100 in<sup>2</sup>/dzień (dla porównania

WVTR standardowej folii używanej do produkcji blistrów to 3,25 gms/100 in<sup>2</sup>/dzień).

Należy też zadbać o to, aby również po opuszczeniu zakładu produkcyjnego probiotyk zachował swoje właściwości i był właściwie transportowany (monitoring temperatury i wilgotności) oraz przechowywany zgodnie z zaleceniami producenta — zawsze w suchym miejscu.

Trzeci element definicji jest najważniejszy. Probiotyk musi działać korzystnie na zdrowie gospodarza. Czyli działanie to powinno być udokumentowane badaniami, najlepiej kontrolowanymi placebo badaniami klinicznymi z randomizacją. Niestety, z powodów wymogów prawnych w UE producenci nie mogą umieszczać na opakowaniach informacji na ten temat. Władze sanitarne odpowiedzialne za znakowanie żywności nie zezwalają na informowanie o jego korzystnym działaniu na organizm. Jest to bardzo złożone zagadnienie z pogranicza medycyny, prawa oraz polityki zdrowotnej, którego szczegółowe omówienie przekracza ramy tego opracowania. Dla zobrazowania tylko części tego problemu warto przytoczyć założenia Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, *European Food Safety Authority*) dotyczące oświadczeń zdrowotnych zgodne z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 1924/2006 i (UE) nr 1169/2011 (EU) [4]:

- 1) nie mogą odnosić się do choroby;
- 2) oświadczenia o zmniejszeniu ryzyka choroby nie mogą odnosić się do zmniejszenia ryzyka choroby, lecz do zmniejszenia czynnika ryzyka choroby;
- 3) osoby chore nie mogą być populacją docelową dla oświadczeń dotyczących żywności;
- 4) oświadczenia powinny dotyczyć populacji ogólnej (zdrowej) lub jej podgrup.

W związku z takimi ograniczeniami jedynym źródłem informacji na temat skuteczności probiotyków są opracowania naukowe i dydaktyczne. W tym miejscu należy podkreślić, że na przykład jogurty, kiszonki i inne



**Wymagania dotyczące wytwarzania probiotyków dobrej jakości są takie same jak w przypadku leków i spełniają najwyższe standardy produkcji oraz kontroli jakości**

produkty żywnościowe, które zawierają szczepki bakterii o nieudokumentowanym korzystnym działaniu na zdrowie, nie są probiotykami. Ponieważ probiotyki jako suplementy diety podlegają przepisom jakościowym takim jak produkty żywnościowe, bardzo często myli się je z fermentowaną żywnością — jogurtami czy nawet kiszonkami. W odróżnieniu od żywności fermentowanej, produkty probiotyczne muszą spełniać wiele kryteriów jakościowych oraz tych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania. Są one często używane w celu poprawy stanu zdrowia, a nawet jako środki uzupełniające leczenie różnych schorzeń i chociaż definicja suplementów diety wyklucza takie zastosowanie, to w realnym życiu tego typu sytuacje są bardzo często obserwowane.

Szczepki probiotyczne muszą być dobrze scharakteryzowane, bezpieczne oraz skuteczne [5]. Kluczowym elementem prawidłowej charakterystyki probiotyków jest właściwa identyfikacja i nazewnictwo szczepu. Szczepki probiotyczne muszą być nazywane zgodnie z aktualnie obowiązującą nomenklaturą naukową i taka pełna nazwa musi być umieszczona na opakowaniu produktu, na przykład *Lactobacillus plantarum* 299v. Niedopuszczalne jest podawanie nazw samych gatunków, na przykład *Lactobacillus rhamnosus*. Działanie probiotyków jest szczepozależne i podanie nazwy samego gatunku nie spełnia podstawowych wymogów formalnych ani naukowych. Należy unikać stosowania wielu oznaczeń dla jednego szczepu, ponieważ może to skutkować dodatkowymi, niepotrzebnymi nieporozumieniami.

Najszerzej stosowaną techniką identyfikacji szczepów jest sekwencjonowanie rybosomalnego DNA 16S. Uzyskaną sekwencję można dopasować do dostępnych baz danych. „Złotym standardem” identyfikacji szczepów jest jednak sekwencjonowanie całego genomu w tym wszelkich pozachromosomalnych elementów. W pełni zsekwencjonowany genom umożliwia rozpoznanie drobnoustrojów

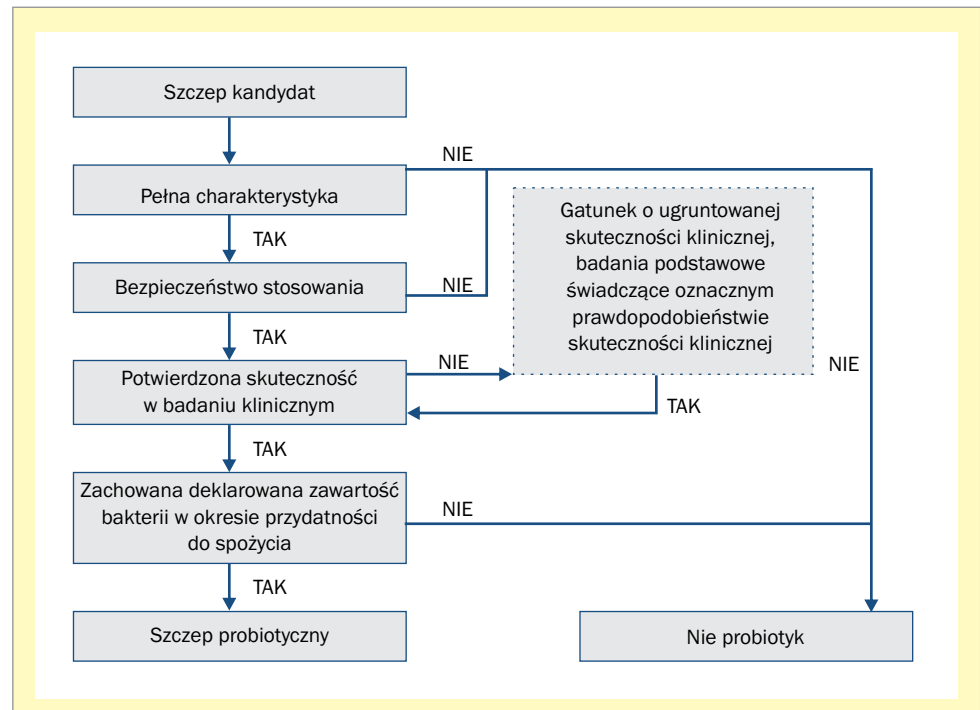
i ułatwia poszukiwanie potencjalnych korzyści oraz czynników ryzyka związanych z użyciem danego szczepu. Jedną z najbardziej istotnych cech bezpiecznego probiotyku jest brak nabytych genów oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przenoszenie antybiotykooporności następuje poprzez żywność, glebę, oraz zbiorniki wodne. Dlatego tak ważny jest odpowiedni dobór szczepu probiotycznego, jego weryfikacja i dokładne badania pod każdym kątem, aby zapobiec poważnym i nieodwracalnym następstwom dla środowiska [5].

Ocena żywotności bakterii jest jednym z najważniejszych wymagań jakościowych dotyczących probiotyków. Powszechnie stosowane metody hodowlane są długotrwałe, co uniemożliwia natychmiastową korektę procesu produkcji oraz obciążone błędem trudnej hodowalności różnych szczepów, co jest szczególnie ważne w przypadku produktów wieloszczepowych. Wprowadzenie cytometrii przepływowej jest bardzo obiecujące, wymaga jednak dalszych badań walidacyjnych [6].

Bezpieczeństwo użycia probiotyku musi być określone na podstawie ustalonych zasad naukowych, w tym przeprowadzenie odpowiednich badań. Dużo gatunków bakterii kwasu mlekowego, bifidobakterii i drożdży jest dostępnych w wielu powszechnie występujących suplementach diety i żywności, co oznacza że są one bezpieczne do spożycia. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności od 2007 roku prowadzi i aktualizuje listę gatunków uważanych za bezpieczne do spożycia przez ludzi. Jedną z podstawowych klasyfikacji szczepów probiotycznych jest QPS (*qualified presumption of safety*). Kwalifikacji do QPS dokonuje się na podstawie identyfikacji taksonomicznej oraz wyczerpujących danych naukowych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania danego szczepu. Kwalifikacja QPS prowadzona jest na poziomie gatunków. Wydaje się, że skoro działanie probiotyków jest szczepozależne to bezpieczeństwo ich stosowania powinno także być określane dla poszczególnych szczepów. Jedyną metodą jest



**Należy podkreślić, że na przykład jogurty, kiszonki i inne produkty żywnościowe, które zawierają szczepki bakterii o nieudokumentowanym korzystnym działaniu na zdrowie, nie są probiotykami**



Rycina 1. Drzewo decyzyjne dotyczące kwalifikacji szczepu jako probiotyku, na podstawie Binda [5]

**„  
Istnieje konieczność  
stworzenia odrębnych  
regulacji dotyczących  
wytwarzania  
probiotyków, które  
powinny być zbliżone  
bardziej do warunków  
farmaceutycznych niż  
żywnościowych**

prowadzenie badań toksykologicznych *in vitro* oraz badań klinicznych. Szczególnie ważne są badania specyficzne dla produktu końcowego, zwłaszcza w przypadku stosowania probiotyków w grupach ciężko chorych ludzi. Można tutaj przywołać badania probiotyku *Lactobacillus plantarum* 299v, który podawany chorym po przeszczepie nerki zmniejszał częstość zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile* [7, 8]. Drzewo decyzyjne dotyczące kwalifikacji szczepu jako probiotyku przedstawiono na rycinie 1.

Istotnym problemem, który wymaga rozwiązań systemowych, jest sposób nadzoru nad produkcją probiotyków. Należy on do władz sanitarnych, które zajmują się też kontrolą produkcji żywności. Na przykładzie studium przypadku Sanprobi [3] widać, że wytwarzanie probiotyków odbywa się w warunkach „farmaceutycznych”, jednak zakład ten nie może uzyskać certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania (GMP, *good manufacturing practice*). Główny Inspektor Farmaceutyczny, który może wydawać tego typu certyfikaty, sprawuje nadzór

nad warunkami wytwarzania i importu produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych oraz warunkami wytwarzania, importu i dystrybucji farmaceutycznych substancji czynnych. Działalność Głównego Inspektora Farmaceutycznego nie obejmuje swoim zakresem nadzoru nad wytwarzaniem suplementów diety. Zadania Inspekcji Farmaceutycznej są szczegółowo określone w art. 109 ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944). W związku z tym istnieje konieczność stworzenia odrębnych regulacji dotyczących wytwarzania probiotyków, które powinny być zbliżone bardziej do warunków farmaceutycznych niż żywnościowych.

Inny problem dotyczy deklarowania skuteczności probiotyków. Podejście do tego zagadnienia różni się w poszczególnych krajach [9]. W Unii Europejskiej probiotyki i suplementy diety podlegają prawu żywnościowemu (rozporządzenie 178/2002/WE; dyrektywa 2000/13/UE). Wszystkie oświadczenia zdrowotne dotyczące probiotyków muszą być zatwierdzone przez EFSA, gdzie opublikowano

listę gatunków bakterii, które posiadają kwalifikowane domniemanie bezpieczeństwa, czyli QPS. Jak wspomniano, w EFSA odrzucono wszystkie przedłożone oświadczenia zdrowotne dotyczące probiotyków. Tak więc z jednej strony istnieje rygorystyczna kontrola oświadczeń zdrowotnych, ale z drugiej — niewielka regulacja procesu produkcyjnego i prawie brak nadzoru regulacyjnego po wprowadzeniu produktu do obrotu. W Stanach Zjednoczonych większość produktów probiotycznych klasyfikowana jest jako żywność lub suplementy diety. Suplementy diety muszą być wytwarzane zgodnie z wytycznymi GMP, ale nie są one objęte badaniami jakości lub skuteczności. Podobnie jak w Europie, opakowania suplementów diety nie mogą zawierać informacji dotyczących wskazań do stosowania probiotyków w przypadku konkretnych chorób, dopuszcza się jednak oświadczenia funkcjonalne, takie jak „wspomaga zdrowe trawienie”, wraz z zastrzeżeniem wymaganym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) dotyczącym braku właściwości leczniczych produktu. Oświadczenia te muszą być zgodne z prawdą, nie mogą wprowadzać w błąd konsumentów oraz muszą być poparte dowodami naukowymi. W Kanadzie Departament ds. Produktów Leczniczych Pochodzenia Naturalnego i Bez Recepty (*Natural and Nonprescription Health Products Directorate*) wydaje rekomendacje dotyczące stosowania probiotyków [3]. Na przykład psychobiotyki *Lactobacillus helveticus* R 0052 i *Bifidoibacterium longum* R 0175 opisane w artykule pani profesor Hanny Karakuły-Juchnowicz [10] zostały w następujący sposób rekomendowane przez tę instytucję:

- pomagają łagodzić ogólne objawy lęku;
- wspomagają równowagę emocjonalną;
- pomagają łagodzić objawy ze strony przewodu pokarmowego wywołane przez stres. Istnieje również kategoria probiotyków, które zostały opracowane w celu spożywania lub podawania dojelitowego

pod nadzorem lekarza i które są przeznaczone do postępowania dietetycznego w przypadku określonej choroby lub stanu zdrowia, dla których istnieją określone wymagania żywieniowe. Preparaty te są zaliczane w Stanach Zjednoczonych do kategorii żywności leczniczej. W Polsce wytwórcy suplementów diety nie mogą w ogóle informować konsumentów o działaniu ich produktów, o ile nie są one opatrzone zatwierdzonymi oświadczeniami zdrowotnymi. Dlatego jedyną możliwością uzyskania takich informacji jest korzystanie z profesjonalnych opracowań bądź porad lekarzy, farmaceutów, dietetyków i innych pracowników systemu ochrony zdrowia. Bardzo ważne są rekomendacje towarzystw naukowych i innych organizacji tworzących standardy postępowania żywieniowego lub dietetycznego.

Wychodząc naprzeciw tym potrzebom „Forum Medycyny Rodzinnej” opublikowało wydanie specjalne, zawierające prace publikowane na łamach pisma w ciągu ostatnich dwóch lat, autorstwa wybitnych specjalistów, którzy prowadzili i prowadzą badania nad mikrobiotą oraz możliwościami jej modyfikacji w polskiej populacji, dotyczące zastosowania probiotyków w różnych obszarach medycyny. O ile korzyści ze stosowania probiotyków w gastroenterologii wydają się oczywiste [11], podobnie jak w zapobieganiu zakażeniu *Clostridium difficile* [12], o tyle ich korzystne działanie u chorych z osteoporozą [13] czy też schorzeniami psychicznymi [10] może wydawać się zaskakujące. Na szczególną uwagę zasługuje możliwość zmniejszenia ryzyka kardiometabolicznego pod wpływem probiotyków [14]. Dodać należy, że wszystkie opracowania zawierają zestawienia tabelaryczne, które umożliwią lekarzom rodzinnym dobór i dawkowanie właściwego preparatu probiotycznego, co pozwoli na właściwe pokierowanie pacjenta, który wymaga podawania probiotyków.



**Istnieje kategoria probiotyków, które zostały opracowane w celu spożywania lub podawania dojelitowego pod nadzorem lekarza i które są przeznaczone do postępowania dietetycznego w przypadku określonej choroby lub stanu zdrowia**

## PIŚMIENNICTWO

- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
- Fenster K, Freeburg B, Hollard C, et al. The Production and Delivery of Probiotics: A Review of a Practical Approach. *Microorganisms*. 2019; 7(3), doi: [10.3390/microorganisms7030083](https://doi.org/10.3390/microorganisms7030083), indexed in Pubmed: [30884906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884906/).
- Staniak N. Spełnienie wymagań jakościowych probiotyków na przykładzie polskiego wytwórcy „sanprobi”- zwięzłe studium przypadku. Materiały konferencyjne „Przestępczość farmaceutyczna w okresie pandemii COVID-19”, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny 2021: 139–156.
- <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/event/190118-ax.pdf>.
- Binda S, Hill C, Johansen E, et al. Criteria to qualify microorganisms as „Probiotic” in foods and dietary supplements. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1662, doi: [10.3389/fmicb.2020.01662](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662), indexed in Pubmed: [32793153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793153/).
- Sielatycka K, Juzwa W, Śliwa-Dominiak J, et al. Multi-parameter flow cytometric enumeration of probiotic-containing commercial powders. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2021; 68: 102598, doi: [10.1016/j.ifset.2020.102598](https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102598).
- Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K, et al. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients*. 2015; 7(12): 10179–10188, doi: [10.3390/nu7125526](https://doi.org/10.3390/nu7125526), indexed in Pubmed: [26690209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690209/).
- Dudzicz S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K, et al. Reduces the incidence of infection in nephrology and transplantation ward-results of one year extended study. *Nutrients*. 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111574](https://doi.org/10.3390/nu10111574), indexed in Pubmed: [30355985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355985/).
- de Simone C. The unregulated probiotic market. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(5): 809–817, doi: [10.1016/j.cgh.2018.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.018), indexed in Pubmed: [29378309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378309/).
- Karakuła-Juchnowicz H. Znaczenie „zapomnianego narządu” — mikrobioty jelitowej — w rozwoju i terapii zaburzeń neuropsychiatrycznych. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(6): 265–280.
- Adrych K, Rydzewska G. Rozpoznanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2019; 13(6): 269–278.
- Adamczak M, Dudzicz S, Więcek A. Zakażenie *Clostridioides difficile* — co jest ważne dla lekarza rodzinnego? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(5): 234–244.
- Kwiatkowska B, Głuszko P. Miejsce probiotyków w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2020; 14(3): 120–128.
- Moszak M, Bogdański P. Probiotykoterapia w zespole metabolicznym. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2021; 15(1): 14–33.