

Probiotyki ginekologiczne



Paulina Oszajca

Słowa kluczowe: mikroflora pochwy, probiotyk, *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C.

Streszczenie

Stosowanie probiotyków ginekologicznych jest zalecane zarówno jako działanie prewencyjne u kobiet ze zwiększoną podatnością na zakażenia układu moczowo-płciowego, jak i pomocniczo, w przebiegu już istniejących schorzeń. W artykule przedstawiono wymagania stawiane preparatom probiotycznym oraz wyniki badań *in vitro* i *in vivo* z użyciem szczepów *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B oraz *Lactobacillus gasseri* 57C, pochodzących z Polskiej Kolekcji Drobnoustrojów.

Key words: vaginal microflora, probiotic, *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B, *Lactobacillus gasseri* 57C.

Abstract

For women, the probiotics are recommended both as a complement in treatment and prevention of genitourinary tract infections occurring. This paper presents requirements for probiotic products and results of *in vitro* and *in vivo* tests with *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B and *Lactobacillus gasseri* 57C strains provided by the Polish Collection of Microorganisms.

Wprowadzenie

Gram-dodatnie pałeczki kwasu mlekowego rodzaju *Lactobacillus* należą do grupy probiotyków, a więc żywych mikroorganizmów, które po podaniu w odpowiednim stężeniu wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza [1,2].

Probiotyczne bakterie można znaleźć w układzie moczowo-płciowym i przewodzie pokarmowym. Pałeczki *Lactobacillus* stanowią główny komponent ekosystemu pochwy zdrowej kobiety (ok. 96%) [3-5]. Obecność dobroczynnych bakterii pozwala chronić nabłonek pochwy przed kolonizacją patogenów, odpowiedzialnych za zakażenia dróg rodnych [6].

Pałeczki *Lactobacillus* stanowią główny komponent ekosystemu pochwy zdrowej kobiety (ok. 96%).

- produkcja związków hamujących namnażanie tych ostatnich [7].

Pierwszy mechanizm pozwala na wytworzenie odpowiedniego biofilmu na powierzchni komórek nabłonkowych bądź na koagregację z mikroorganizmami chorobotwórczymi, takimi jak *Escherichia coli*, *Candida albicans* czy *Gardnerella vaginalis*, dzięki czemu stężenia substancji hamujących rozwój patogenu są wokół niego wysokie [8].

Utrzymanie niskiego pH w pochwie jest możliwe dzięki wytwarzaniu przez szczepy *Lactobacillus* w procesach fermentacji cukrów – związków o charakterze kwaśnym (kwas mlekowy, octowy, piroglutaminowy) [9,10]. Niektóre pałeczki kwasu mlekowego mogą wytwarzać nadtlenek wodoru (H₂O₂) i bakteriocyny (laktacyna, acidolina, laktobina), wykazujące aktywność przeciwdrobnoustrojową [1,2,4]. Właściwości te są jednak szczepozależne, a więc wykazują je tylko określone, dobrze wyselekcjonowane szczepy.

Mechanizmy działania pałeczek *Lactobacillus*

Istnieje kilka mechanizmów obronnych, które zapobiegają wnikaniu szkodliwych drobnoustrojów w obręb dróg rodnych.

Najważniejsze to:

- koagregacja i współzawodnictwo pałeczek *Lactobacillus* z patogenami o miejsca receptorowe na nabłonku

Wymagania dla probiotyków ginekologicznych

Spełnienie podstawowych wymagań stawianych probiotykom stosowanym w ginekologii stanowi warunek skuteczności działania preparatu.

Zgodnie z zaleceniami FAO/WHO i PTG [3] w celu skutecznej kolonizacji układu moczowo-płciowego powinno się selekcjonować szczepy bytujące w pochwie zdrowych kobiet z danej populacji. Identyfikację gatunku probiotycznego przeprowadza się co najmniej dwiema różnymi metodami.

Pateczki *Lactobacillus* powinny:

- wykazywać oporność na antybiotyki swoistą dla danego gatunku
- cechować się silnym i specyficznym powinowactwem do nabłonka pochwy
- wykazywać wyraźne antagonistyczne działanie wobec typowych patogenów wywołujących zakażenia dróg rodnych.

Skuteczność danego szczepu należy potwierdzić w badaniach klinicznych [2,9]. Badania z użyciem probiotyków ginekologicznych mają na celu wykazanie zdolności obniżania pH pochwy, produkcji H₂O₂, bakteriocyn i cytokin o działaniu przeciwzapalnym [11].

Ponadto probiotyki doustne muszą cechować się zdolnością do przeżycia w trakcie przejścia przez przewód pokarmowy. Aby zagwarantować skuteczność w preparatach ginekologicznych, rekomenduje się zastosowanie więcej niż jednego szczepu, dopasowanego do mikroflory populacji, w której jest zastosowany [3].

Rodzaje pateczek *Lactobacillus*

W składzie ekosystemu pochwy zdrowej kobiety zidentyfikowano wiele gatunków rodzaju *Lactobacillus*, m.in.:

- *L.acidophilus*
- *L.gasseri*
- *L.fermentum*
- *L.plantarum*
- *L.crispatus*
- *L.iners*
- *L.jensenii*
- *L.brevis*
- *L.casei*
- *L.cateniforme*
- *L.debrueckii*
- i *L.salivarius*

zmiennych w zależności od stanu zdrowia, wieku i szerokości geograficznej [12-14].

Ilość pateczek kwasu mlekowego może ulec obniżeniu w trakcie terapii antybiotykowej i stosowania antykoncepcji, a także podczas krwawień miesięcznych, używania tamponów lub w czasie ciąży, jak też w okresie klimakterium.

Ramka 1. Najczęściej występujące szczepy probiotyczne w polskiej populacji

- grupa *L.acidophilus* (35%), w tym cenny *L.gasseri*
- *L.fermentum* (30%)
- *L.plantarum* (30%)

oraz rzadsze:

- *L.delbrueckii* i *L.rhamnosus* (łącznie 5%) [9,15]

Niekorzystnie na populację *Lactobacillus* wpływa również stres, częste kontakty seksualne, podróże i korzystanie z basenów oraz niewłaściwa higiena intymna [4,11].

Skuteczność szczepów *Lactobacillus* na wybranych przykładach

W opublikowanej opinii ekspertów w magazynie *European Food Safety Authority* (EFSA) (czerwiec 2012) znalazły się probiotyki ginekologiczne dostępne w polskich preparatach [16]. Wśród ostatnich doniesień wymienić można także najnowszą pracę polskiego zespołu pod kierownictwem M. Strus w artykule dla *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [17].

W cytowanych pracach analizowano preparaty złożone z mieszaniny szczepów *L.fermentum* 57A, *L.plantarum* 57B i *L.gasseri* 57C, zdeponowane w Polskiej Kolekcji Drobnoustrojów (PCM, *Polish Collection of Microorganisms*), działającej przy Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej we Wrocławiu. W badaniach in vitro zaobserwowano wytwarzanie kwasu mlekowego i nadtlenu wodoru oraz substancji wykazujących aktywność wobec patogenów *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans* oraz uropatogennych szczepów *Escherichia coli*. Analizowane szczepy prezentowały przeżywalność w warunkach podobnych do tych, jakie panują w przewodzie pokarmowym, adherencję do komórek nabłonka jelitowego i pochwy oraz oporność na antybiotyki typową dla pateczek z rodzaju *Lactobacillus*.

Badanie kliniczne z mieszaniną wspomnianych szczepów opisano w dwóch publikacjach [17,18]. W badaniu uczestniczyły zdrowe kobiety w wieku 18-55 lat, które przyjmowały doustnie mieszaninę złożoną z jednego miliarda bakterii kwasu mlekowego w proporcjach 50% *L.gasseri* 57C oraz po 25% *L.fermentum* 57A i *L.plantarum* 57B przez 60 dni. Stosowanie preparatu prowadziło do zwiększenia kolonizacji pochwy szczepami *Lactobacillus*, które utrzymywało się po zaprzestaniu kuracji, do momentu wystąpienia pierwszego krwawienia miesięcznego. Jednocześnie dalsza obecność probiotyku w okolicach odbytu hamowała migrację mikroorganizmów bytujących w jelitach i odpowiedzialnych za niektóre zakażenia układu moczowo-płciowego. Szczepy te mogą być przyjmowane doustnie lub dopochwowo, ewentualnie metabolity szczepów mogą być podawane w formie żelu. Szczepy pochodzą od polskiej kobiety i są najlepiej dopasowane do flory Polek XXI w.

Zalecenia do stosowania probiotyków ginekologicznych

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) rekomenduje probiotyki ginekologiczne, zawierające szczepy o udokumentowanej skuteczności, jako:

- terapię wspomagającą w trakcie oraz po zakończeniu leczenia antybiotykami

a także przy:

- rozpoznany bakteryjnym, pasożytniczym, wirusowym lub grzybiczym zakażeniu pochwy
- nawrotowych, wtórnych i przewlekłych zakażeniach pochwy.

Pałeczki kwasu mlekowego mogą być podawane:

- przed i po planowanych zabiegach chirurgicznych
- w okresie menopauzy
- u kobiet aktywnych seksualnie
- często podróżujących
- korzystających z basenów, saun, jacuzzi czy przebywających w środowisku o obniżonym standardzie sanitarno-higienicznym [3,4,11,14].

Wśród probiotyków z pozytywną opinią PTG, które posiadają polskie szczepy, na rynku polskim znajdują się tylko dwa preparaty: inVag i proVag.

Probiotyki ginekologiczne przyjmuje się zwykle 1-2 razy na dobę przez minimum 7 dni. Preparaty doustne najczęściej zaleca się w trakcie lub

30 min. po posiłku, a podczas antybiotykoterapii dodatkowo na godzinę przed lub 3 godziny po przyjęciu antybiotyku, kontynuując kurację jeszcze przez 7 dni po zakończeniu właściwego leczenia. Preparaty dopochwowe zwykle zaleca się przyjmować przez 7 dni.

Probiotyk w połączeniu z estrogenem

W celu przywrócenia prawidłowego środowiska w układzie moczowo-płciowym kobiety stosuje się również połączenie pałeczek kwasu mlekowego z niską dawką estrogeny. Preparat łączony dzięki synergicznemu działaniu umożliwia szybkie przywrócenie prawidłowego środowiska pochwy.

Przy podaniu dopochwowym estrogen (estriol) w dawce 0,03 mg nie wykazuje charakterystycznych dla form doustnych bądź pozajelitowych działań niepożądanych, a stwarza korzystne warunki dla rozwoju bakterii probiotycznych. Może być bezpiecznie stosowany w celu przyspieszenia rekolonizacji pochwy prawidłową florą bakteryjną, także u pacjentek ciężarnych [19].

Podsumowanie i wnioski

Probiotyki ginekologiczne są dostępne w postaci kapsułek i tabletek doustnych, globulek dopochwowych, tamponów probiotycznych oraz żeli i płynów intymnych z ich metabolitami.

Obecnie najwięcej korzystnych doniesień dotyczy spełniających wymogi WHO/FAO probiotyków doustnych, które przechodząc przez przewód pokarmowy kolonizują okolice odbytu i pochwy [4, 14].

Szczepy znajdujące się w preparatach posiadają oporność na niskie pH soków żołądkowych i działanie soli żółciowych. Mogą być stosowane w sytuacji, gdy użycie form dopochwowych nie jest możliwe. Wybór tego typu formy jest zalecany zwłaszcza w okresie miesiączki, u kobiet w porożu oraz pacjentkom poddawany zabiegom chirurgicznym.

Globulki dopochwowe mogą być stosowane w pozostałych przypadkach wymiennie z formami doustnymi, w zależności od preferencji pacjentek oraz ich stanu. Probiotyki dopochwowe działają szybciej, a na efekty doustnych trzeba poczekać kilka dni, ale mają one dodatkowe korzyści. Doustne probiotyki blokują wrota infekcji, jakim jest odbyt, utrudniając migrację patogenów z odbytu do po-

chwy. Mają także dodatkowe atuty, istotne zwłaszcza w ciąży, np. obniżają ryzyko przedwczesnego porodu, alergii u dziecka, otyłości u dziecka i matki oraz poprawiają pracę jelit i redukują zaparcia.

PTG zaleca łączne stosowanie dwóch form probiotyków w nawracających infekcjach, atrofii urogenitalnej pochwy o znacznym nasileniu, w postępowaniu okołoperacyjnym przy zabiegach obejmujących pochwę i srom. Natomiast płyny i żele intymne zwykle stosuje się w celu uzupełnienia doustnej lub dopochwowej terapii probiotykowej oraz profilaktycznie [3].

Należy stosować jedynie dobre probiotyki dopasowane do flory, których efekty potwierdzone są badaniami klinicznymi.

Piśmiennictwo:

- Steinka I. Wybrane aspekty stosowania probiotyków. *Ann Acad Med Gedan.* 2011; 41: 97-108.
- Kochan P. Wybrane schorzenia dróg moczowo-płciowych kobiety i leczenie wg CDC. *Kryteria WHO/FAO dla probiotyków i ich zastosowanie w ginekologii w świetle najnowszych badań.* *Gin Prakt* 2005; 87, 6: 11-18.
- Opinia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotycząca stosowania preparatów inVag, prOVag i prOVag żel w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol* 2012; 83: 233-236.
- Opinia zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotycząca zastosowania preparatu prOVag w położnictwie i ginekologii. *Gin Dypl* 2008; 2: 106-108.
- Samet A. i wsp. Wpływ leków przeciwbakteryjnych na florę bakteryjną i grzybiczą pochwy. *Przew Lek* 2004; 5: 92-97.
- Boris S, Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000; 2: 543-546.
- Antonio M.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005; 192: 394-398.
- Ossef J., Bartolomé R.M., García E. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001; 183: 485-491.
- Strus M. Podstawy stosowania probiotyków dopochwowych w zakażeniach układu moczowo-płciowego. *Zakażenia* 2005; 4: 40-43.
- Pascua L.M. i wsp. *Lactobacillus* species isolated from the vagina: identification, hydrogen peroxide production and nonoxymol-9 resistance. *Contraception* 2006; 73: 78-81.
- Spaczyński M. i wsp. Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania preparatu Lactovaginal. *Gin Prakt* 2004, 12; 5: 8-10.
- Abdullah El Aila N. i wsp. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. *Res in Microb* 2011; 162: 506-513.
- Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A. Forney L.J. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11-18.
- Spaczyński M. i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego do stosowania preparatu Lacibios Femina w położnictwie i ginekologii. *Gin Prakt* 2006; 3: 39-40.
- Strus M., Malinowska M. Zakres antagonistycznego działania bakterii z rodzaju *Lactobacillus* na czynniki etiologiczne waginazy bakteryjnej. *Med Dośw Mikrobiol* 1999; 51: 47-57.
- Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to a combination of *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B and *Lactobacillus gasseri* 57C and defence against vaginal pathogens. *EFSA Journal* 2012;10(6): 2719-2734.
- Strus M. i wsp. Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.05.001>.
- Strus M. i wsp. Wpływ doustnego podawania trzech probiotycznych szczepów *Lactobacillus* na poprawę odczynu i składu mikroflory pochwy u kobiet w wieku reprodukcyjnym. *Gin. Dypl* 2008; 3: 53-59.
- Drewno K., Kuszerka A. Zastosowanie probiotyku z estrogenem w leczeniu i profilaktyce schorzeń ginekologiczno-płazmacyjnych. *Gin Dypl* 2009; 2: 57-62.1.

Adres Autorki:

mgr farm. Paulina Oszajca
e-mail: paulina@oszajca.pl