



## Пробіотики: якість має значення

Paolo Pellegrino, MD і Marcos Perez III., MD

**Пробіотики загалом є безпечним варіантом лікування, і їх застосування при низці станів отримало позитивну оцінку організації «Кохранівське співробітництво». Проте, щоб бути ефективними і безпечними, вони повинні мати адекватну композиційну якість і стійкість у кишечнику.**

Пробіотики являють собою бактерії, що мають сприятливий вплив на здоров'я. Ефективність і безпечність пробіотиків під час застосування при низці станів, таких як гостра інфекційна діарея, були позитивно оцінені організацією «Кохранівське співробітництво» [1]. Проте у «Кохранівському співробітництві» зазначили також, що окремі препарати можуть відрізнятися, і «необхідні подальші дослідження для встановлення підходів до застосування конкретних схем використання пробіотиків». Як наголошувалося у двох нещодавно опублікованих оглядових статтях [2, 3], ефективність і безпечність пробіотиків залежать не лише від біологічних властивостей конкретних видів бактерій та їхніх штамів, а й від композиційної якості препаратів та їхньої спроможності зберігати стійкість у кишечнику.

Фармацевтичні препарати, ліцензовані як лікарські засоби, підлягають суворому контролю якості; це стосується не лише невеликих молекул та антитіл, а й пробіотиків. Проте до препаратів, які класифікуються як дієтичні добавки або функціональні харчові продукти, зазвичай застосовуються менш суворі нормативні вимоги. У нещодавно опублікованому огляді [2] на основі 38 оцінок 31 зареєстрованого препарату-пробіотика, було показано, що в 37% випадків (14/38) оцінюваний препарат містив мікроорганізми, які відрізнялися від перелічених на упаковці, а у 18% випадків (7/38) були знайдені сторонні мікроорганізми. Більше того, на упаковці лише 29 препаратів були заявлені очікувані кількості, і з них у 48% випадків (14/29) кількості бактерій відрізнялися від заявлених. Загалом лише 29% лікарських препаратів (9/31) незмінно відповідали всім трьом критеріям в усіх дослідженнях (Табл. 1). Серед тестованих препаратів найчастіше всім трьом критеріям у п'яти окремих дослідженнях незмінно відповідав препарат *Bacillus clausii* (Ентерожерміна®).

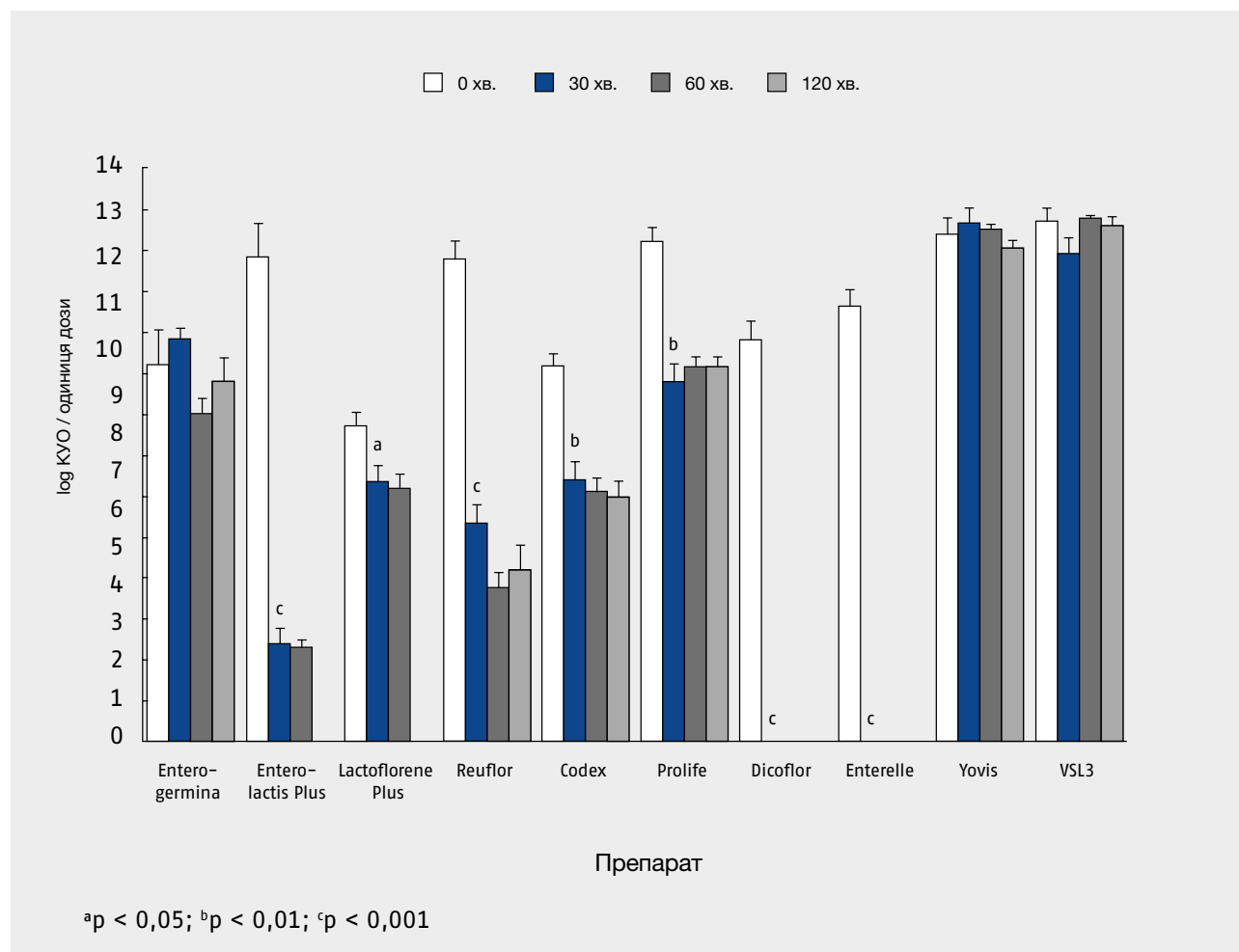
Основною проблемою пероральних пробіотиків є те, що вони повинні витримувати перехід через несприятливе (висококислотне) середовище шлунку, щоб досягти кишечника в достатній кількості, аби стати біологічно активними. Це ілюструється експериментальним дослідженням, в якому тестувалося виживання кількох зареєстрованих препаратів-пробіотиків у трьох різних імітованих середовищах (два — шлунковий сік і одне — кишковий сік) [4]. Серед 10 протестованих препаратів лише в трьох зберігалася початкова кількість мікроорганізмів у двох різних імітаціях шлункового соку й лише у двох — в імітації кишкового соку. Препарат *B. clausii* Ентерожерміна® був єдиним препаратом, що зберігав свою біологічну активність у всіх трьох тестах (Мал. 1), що можна пояснити його здатністю формувати спори [4].

У нещодавно опублікованому систематичному огляді оцінювався коефіцієнт виживання перорально введених бактерій-пробіотиків під час проходження через шлунково-кишковий тракт на основі клінічних досліджень: 17 досліджень препаратів, що містять один штам, і 13 досліджень препаратів, що містять кілька штамів [3]. Якщо введена доза перевищувала 1010 колонієутворювальних одиниць/день, пробіотик міг бути відтворений з калу, незалежно від використаного штаму. Це явище не залежало від тривалості лікування.

Попри те, що препарат *B. clausii* Ентерожерміна® досліджувався лише після разового введення та в нижчій дозі (6 млрд КУО [колонієутворювальних одиниць] порівняно з пробіотиками, які вводилися в дозі до 100 млрд КУО), він був серед тих препаратів, які характеризувалися найвищим показником відтворення [3]. Є підстави вважати, що такий результат у клінічних умовах підтверджує результати, що спостерігалися на доклінічній моделі [4], і свідчить, що спори є

Табл. 1. Відповідність заявленим на упаковці показникам препаратів-пробіотиків, що продаються у всьому світі з акцентом на мікробіологічний склад, кількість живих клітин та наявність сторонніх мікроорганізмів. Відтворено з дозволу за [2].

Препарат	Виробник	Країна	Відповідність (склад)	Відповідність (кількість)	Сторонні мікроорганізми	Посилання
Benegut	Abbott	Індія	Ні	Ні	Так	Kesavelu et al., 2020
Bifilac	Tablets India Ltd	Індія	Ні	Так	Так	Kesavelu et al., 2020
Bifilac GG	Tablets India Ltd	Індія	Так	Так	Ні	Kesavelu et al., 2020
Biogermin	Union Health S.r.l.	Італія	Так	Так	Ні	Celandroni et al., 2019
Codex	Zambon	Італія	Так	Так	Ні	De Vecchi et al., 2008
			Так	Так	Ні	Vecchione et al., 2018
Combiflora	Medopharm	Індія	Ні	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Cyfolac	Karnataka Antib & Pharm Ltd	Індія	Так	Так	Ні	Kesavelu et al., 2020
Darolac	Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd	Індія	Ні	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Ecogro	Akum Drugs & Pharma	Індія	Ні	Так	Так	Patrone et al., 2016
Econorm	Dr. Reddy's Laboratories Ltd	Індія	Так	N.D.	Ні	Kesavelu et al., 2020
Entero Plus	Glaxo India Ltd	Індія	Так	Так	Ні	Kesavelu et al., 2020
Enterogermina	Sanofi	Італія Індія	Так	Так	Ні	De Vecchi et al., 2008
			Так	Так	Ні	Vecchione et al., 2018
			Так	Так	Ні	Celandroni et al., 2019
			Так	Так	Ні	Patrone et al., 2016
			Так	Так	Ні	Kesavelu et al., 2020
Enterol capsules	Biodiphar	Бельгія	Так	Так	Ні	Vanhee et al., 2010
Enterol sachets	Biodiphar	Бельгія	Так	Так	Ні	Vanhee et al., 2010
Entromax	Mankind Pharma	Індія	Ні	Так	Ні	Patrone et al., 2016
GNorm	Nouveau Medicament	Індія	Так	N.D.	Ні	Kesavelu et al., 2020
GutPro	Riata Life Sciences Pvt Ltd	Індія	Так	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Infloran	BERNA	Італія	Так	Ні	Ні	Fasoli et al., 2003
Lacidofil	Merck	Польща	Ні	Так	Ні	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Так	Так	Ні	Korona-Glowniak et al., 2019
Lakcid	Biomed	Польща	Так	Так	Ні	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Так	Так	Ні	Korona-Glowniak et al., 2019
Ospor	Matrix Pharma	Паки-стан	Так	Ні	Ні	Patrone et al., 2016
Pre Pro Kid	Fourrts India Laboratories	Індія	Ні	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Pre Pro Kid L	Fourrts India Laboratories	Індія	Ні	Ні	Так	Kesavelu et al., 2020
Reflora Z	Sundyota Numandis	Індія	Ні	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Regutol	Alembic Pharmaceuticals Ltd	Індія	Ні	Так	Так	Kesavelu et al., 2020
Remune AI	Sundyota Numandis	Індія	Ні	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
SPORLAC	Sanzyme Ltd	Індія	Так	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Super Flora GG	Sundyota Numandis	Індія	Так	Ні	Ні	Kesavelu et al., 2020
Tufpro	Virchow Biotech Pvt. Ltd.	Індія	Ні	Ні	Так	Patrone et al., 2016
ViBact	USV	Індія	Ні	Так	Так	Kesavelu et al., 2020



Малюнок 1. Життєздатність препарату-пробіотика після інкубації в одній з двох імітацій шлункової рідини. Дані виражені як логарифм колонієутворювальних одиниць (КУО) кожного препарату. Відтворено з дозволу за [4].

високорезистентними до складних умов шлунково-кишкового транзиту.

Наприкінці статті автори зробили висновок, що загальні рекомендації регуляторних органів щодо дозування пробіотиків недостатньо жорсткі для забезпечення виживання, перебування та ефективності штаму в кишечнику. Крім того, було зазначено, що резистентність до шлунково-кишкового транзиту залежить від штаму: до числа штамів з найвищою здатністю до виживання і перебування належать бактерії, що формують спори. Цікаво, що серед бактерій, які формують спори, включених у дослідження, чи не найвищу здатність до стійкості в умовах шлунково-кишкового тракту має *B. clausii* [3].

Наш висновок полягає в тому, що контроль за фармацевтичною якістю зареєстрованих препаратів-пробіотиків має бути суворішим і що таку саму увагу слід приділити повному з'ясуванню здатності штаму досягати кишечника, перебувати та розмножуватися в ньому. Є підстави вважати, що остання характеристика залежить від штаму, а застосована матриця та дозування впливають на неї незначною мірою, особливо коли пробіотики вводяться в дозах нижче 10 млрд КУО. Препарат *B. clausii* Ентерожерміна® можна віднести до нечисленної категорії препаратів, які незмінно відповідають необхідним критеріям щодо композиційної якості, виживаності та перебування.

## Література

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;11:CD003048.
2. Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the compositional quality of probiotic formulations marketed worldwide. *Frontiers in Microbiology* 2021;12.
3. Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. *Beneficial Microbes* 2021;12:321–31.
4. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, et al. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Frontiers in Medicine* 2018;5.

Конфлікт інтересів: P. Pellegrino і M. Perez III. є співробітниками компанії Sanofi.

Розкриття інформації: написання медичної статті та публікація фінансуються компанією Sanofi.

## Інформація про рукопис

Дата подання: 29.10.2021

Дата прийняття: 01.04.2022

Дата публікації: 08.05.2022