

TERAPIA

E-REPRINT Z NR. 2 (433) | 2024

Szczep probiotyczny *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 w zarządzaniu mikrobiotą

prof. dr hab. n. med. **Wojciech Cichy**



www.terapia.com.pl

Szczep probiotyczny *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 w zarządzaniu mikrobiotą

prof. dr hab. n. med. **Wojciech Cichy**

Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego

Probiotyki to dziś jedne z najchętniej wybieranych produktów farmaceutycznych. Wśród wielu dostępnych szczepów wyróżnia się *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 – drożdżak uznany za probiotyk. Zanim omówiona zostanie jego rola w zarządzaniu mikrobiotą, warto wyjaśnić, czym jest mikrobiota jelitowa. Zgodnie z definicją J. Lederberga są to wszystkie drobnoustroje (bakterie, wirusy, grzyby, eukariota, archeony itp.) zasiedlające organizm człowieka (głównie przewód pokarmowy) oraz ich materiał genetyczny (1). Co istotne, termin ten w Europie nie jest synonimem mikrobiomu, który oznacza wyłącznie geny należące do mikrobioty. W skład ludzkiej mikrobioty wchodzi zarówno bakterie pożyteczne (np. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*), jak i oportunistyczne (np. *Bacteroides* i *Eubacterium*) oraz chorobotwórcze (np. *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*) (2). Jeśli liczba, różnorodność i skład tych mikroorganizmów pozostają w stanie równowagi, w stanie eubiozy, wówczas w mikrobiocie przewodu pokarmowego przeważają gatunki komensalne, mające pozytywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie organizmu ludzkiego (3):

- spełniają funkcję ochronną w obrębie przewodu pokarmowego;
- syntetyzują witaminy (B₁, B₂, B₁₂, K), enzymy trawienne oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (kwas masłowy, octowy, propionowy) i poliaminy, które biorą udział w detoksykacji produktów przemiany metabolicznej bakterii patogennych;
- rozkładają kwasy żółciowe;
- inicjują konwersję bilirubiny do urobiliny oraz cholesterolu do koprostanolu;
- hamują proces karcynogenezy (4).

Niestety, zrównoważony skład mikrobioty może zostać zaburzony. Obniżenie liczebności populacji bakterii prozdrowotnych, przy jednoczesnym przerośnięciu jelita mikrobiotą gnilną, nazywane jest stanem dysbiozy. Dysbioza jelitowa może mieć poważne konsekwencje dla funkcjonowania układu pokarmowego oraz bariery jelitowej, co z kolei może prowadzić do rozwoju różnych zaburzeń, a nawet chorób (rycina 1). Do chorób

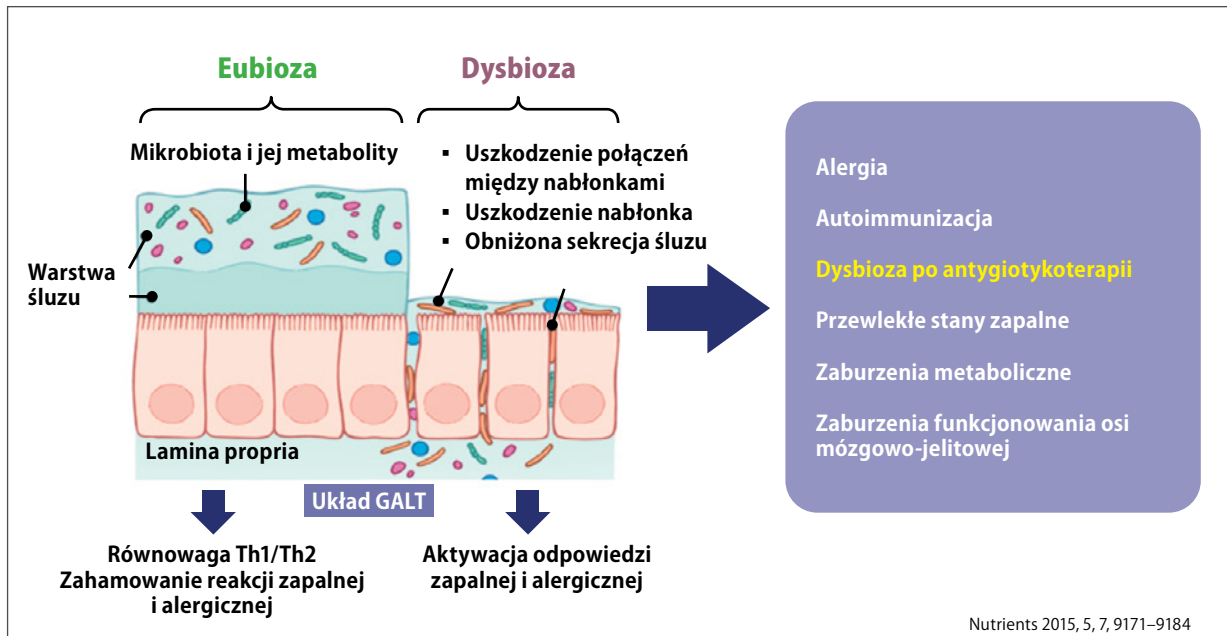
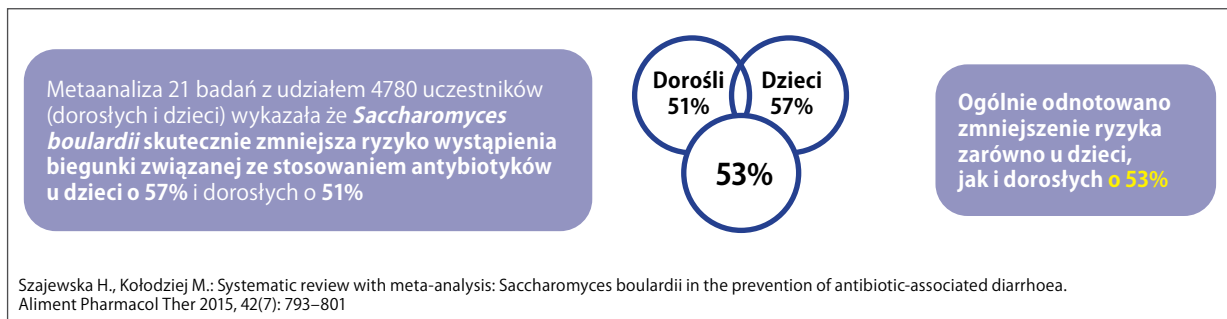
wywoływanych przez dysbiozę zaliczają się choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), rak jelita grubego oraz pozornie niezwiązane z jelitami choroby, takie jak: reakcje alergiczne, przewlekła choroba nerek, cukrzyca, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego (np. autyzm, choroba Aspergera, depresja, stres) (5). Czynniki powodującymi zaburzenie składu mikrobioty mogą być: nieprawidłowa (wysokoprzetworzona) dieta, brak aktywności fizycznej, zanieczyszczenie środowiska, stres, infekcje oraz przede wszystkim przyjmowanie antybiotyków.

Antybiotyki a mikrobiota jelitowa

Antybiotyki eliminują nie tylko bakterie chorobotwórcze, ale także bakterie komensalne, które chronią ludzki organizm przed przerostem patogenów. Po zażyciu antybiotyków liczba mikrobów w jelitach gwałtownie spada – po 6 dniach obniża się nawet o ok. 20%. Co więcej, badania wykazują, że nawet u 100% osób stosujących antybiotyki rozwija się dysbioza (6). Tymczasem leki te są bardzo często nadużywane – podaje się je w przebiegu chorób wirusowych lub wykorzystywane są te antybiotyki, które pozostały po leczeniu zakażenia u innych domowników. Polska plasuje się w pierwszej dziesiątce krajów europejskich, w których spożycie tych leków jest najwyższe. W 2022 roku Polacy kupili w aptekach 45 mln opakowań antybiotyków. Wedle przewidywań w roku 2023 ta liczba miała jeszcze wzrosnąć, szczególnie w okresie jesienno-zimowym, wraz ze zwiększoną zapadalnością na infekcje górnych dróg oddechowych. Szczególny niepokój budzi fakt, że do najczęściej zażywanych antybiotyków przez Polaków należą te o szerokim spektrum działania, np. penicyliny, cefalosporyny oraz tetracykliny (7).

Jak już wspomniano, antybiotyki nie tylko ratują życie, zabijając drobnoustroje chorobotwórcze, ale także uszkadzają mikrobiotę i powodują dysbiozę jelitową, prowadząc do obniżenia bioróżnorodności drobnoustrojów i liczby „korzystnych” bakterii, głównie *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, oraz do kolonizacji jelit mikroorganizmami patogennymi, takimi jak: *Clo-*

Rycina 1. Dysbioza aktywuje układ immunologiczny przewodu pokarmowego (GALT)

Rycina 2. *S. boulardii* mniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci o 57%

stridium difficile, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* lub *Candida albicans*. Konsekwencje dysbiozy poantybiotykowej można podzielić na:

- krótkoterminowe (trwające od tygodnia do miesiąca) – objawiają się biegunką lub kandydozą;
- średnioterminowe (trwające od tygodnia do miesiąca) – w ich obrazie dominuje biegunka spowodowana przez *C. (Clostridioides) difficile*;
- długoterminowe (trwające od miesiąca do roku) – w ich przebiegu rozwijają się różnorakie choroby, np. otyłość, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, nieswoiste zapalenia jelit, lęk lub depresja (8).

Wystąpienie wymienionych powyżej konsekwencji dysbiozy po części zależy od czasu „oczyszczania się” organizmu z antybiotyku, na który to czas wpływa rodzaj przyjmowanego preparatu. Obecnie coraz częściej stosuje się antybiotyki, które są zażywane stosunkowo krótko (3 dni), ale ich działanie utrzymuje się znacznie dłużej (nawet do 10 dni). Mikrobiota potrzebuje minimum 2 tygodni, a niekiedy nawet 1 miesiąca, aby powrócić do stanu sprzed antybiotykoterapii (9). Nawet przy sprawnie regenerującej się mikrobiocie krót-

koterminowe zaburzenie składu i liczby drobnoustrojów jelitowych i tak wystąpi, stąd najczęstszym objawem dysbiozy jest biegunka poantybiotykowa, która może dotyczyć nawet 35% pacjentów (10).

Na tym etapie można zadać pytanie, czy da się przyspieszyć proces odbudowy mikrobioty lub zapobiec dysbiozie w trakcie antybiotykoterapii. Odpowiedź jest oczywista – tak.

Rola probiotyków w procesie odbudowy mikrobioty

Badania kliniczne potwierdzają korzystny wpływ suplementacji probiotykami w prewencji dysbiozy współistniejącej ze stosowaną antybiotykoterapią. Wykazano, że przyjmowanie probiotyków w trakcie terapii antybiotykiem redukuje o 50% ryzyko wystąpienia biegunki związanej z tą formą leczenia. Probiotyki, czyli żywe drobnoustroje, podawane w odpowiedniej ilości, wywołują korzystny efekt zdrowotny (11): działają na ekosystem jelit, stwarzając środowisko sprzyjające wzrostowi prawidłowej mikrobioty jelitowej, poprawiając fizjologię jelit i wpływając na układ odpornościowy gospodarza (12). Jednym z probiotyków o udowodnionej

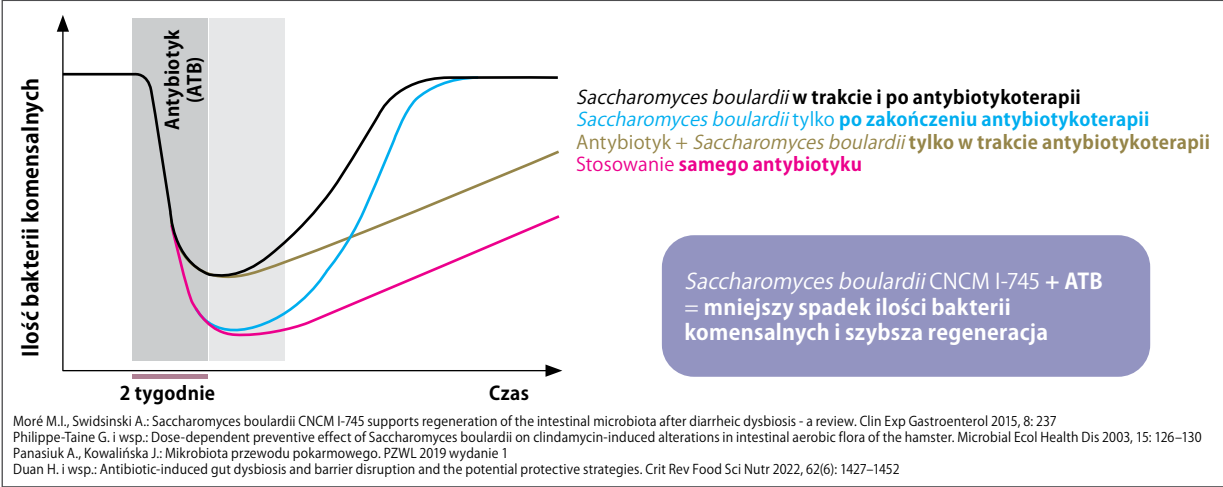
Rycina 3. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 wykazuje naturalną oporność na antybiotyki bez ryzyka przenoszenia genów oporności

Niewrażliwy na antybiotyki (oporny) ✓ Wrażliwy na antybiotyki (nieoporny) ✗	Penicyliny				Cefalosporyny			Makrolidy				Fluoro- chinolony		Inne		
	Penicylina	Oksacylina	Amoksylicyna	Amoksylicyna z kwasem klawulanowym	Cefuroksym	Cefpodoxym	Cefiksym	Azytromycyna	Klarytromycyna	Klindamycyna	Pristinamycyna	Cyprofloksacyna	Lewofloksacyna	Doksycyklina	Kotrimoksazol	Metronidazol
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM 17938	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✓
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB1 2/DSM 15954	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓
<i>Lactobacillus paracasei</i>	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✓	✓
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗

Tylko *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 są odporne na wszystkie przebadane antybiotyki

Neut C., Mahieux S., Dubreuil L.J.: Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? Med Mal Infect 2017, 47(7): 477–483

Rycina 4. *S. boulardii* zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci o 57%



skuteczności w leczeniu biegunki poantybiotykowej jest *S. boulardii* CNCM I-745 (rycina 2). Co więcej, jest to jedyny szczep rekomendowany w zapobieganiu biegunce wywołanej przez *C. difficile*. Pozytywne rekomendacje stosowania *S. boulardii* wydały m.in. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) (13) i *World Gastroenterology Organisation* (WGO) (14).

Szczep ten znacząco wyróżnia się na tle innych probiotyków. Analizując jego właściwości, należy podkreślić, że po pierwsze jest to szczep bezpieczny – został wyizolowany już w roku 1923, dlatego też uznawany jest za pierwszy szczep drożdży o właściwościach probiotycznych oraz za pierwszy na świecie probiotyk wykorzystany w medycynie przez człowieka (15,16). *S. boulardii* CNCM I-745 został bardzo dokładnie przebadany, a jego korzystne właściwości oraz bezpieczeństwo stosowania potwierdzono w ponad 100 badaniach klinicznych z udziałem ludzi (17). Po drugie, za jego skutecznością przemawia fakt, że komórki *S. boulardii* są 10 razy większe od komórek bakteryjnych, co zwiększa powierzchnię przylegania do patogenów, a tym samym zapewnia lepszą ochronę. Szczep ten charakteryzuje się wysoką przeżywalnością, wykazuje bowiem odporność na niskie pH soku żołądkowego, działanie enzymów trawiennych i żółci (18). Po trzecie, ma działanie immunomodulacyjne (pobudza syntezę przeciwciał IgA, pomaga w zwalczaniu infekcji). Inną zaletą *S. boulardii* CNCM I-745 jest jego naturalna niewrażliwość na antybiotyki, dzięki czemu może być stosowany jednocześnie z antybiotykiem. Należy podkreślić, że tylko *S. boulardii* CNCM I-745 jest odporny na wszystkie przebadane antybiotyki (z grupy penicylin, cefalosporyn, makrolidów, fluorochinolonów, tetracyklin i innych) (rycina 3) (19). Po 3 dniach podawania osiąga on stałe stężenie w jelitach, a po zakończeniu terapii liczba *S. boulardii* w kale szybko spada, zanikając całkowicie po 2 do 5 dniach od zaprzestania leczenia. Z drugiej strony, szczep ten jest wrażliwy na niewchłaniania leki przeciwgrzybiczne, jak nystatyna, i może być bezpiecznie podawany z wchłanialnymi lekami przeciwgrzybicznymi, takimi jak flukonazol (20).

Wszystkie wymienione powyżej właściwości szczepu *S. boulardii* CNCM I-745 przemawiają jednoznacznie za jego skutecznością, która została potwierdzona w licznych badaniach przedklinicznych i klinicznych. Metaanaliza 21 badań z udziałem 4780 uczestników (dorośli i dzieci) wykazała, że *S. boulardii* skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków: u dzieci o 57%, a u dorosłych o 51% (21). Kolejna metaanaliza 23 badań z udziałem 3450 dzieci w wieku od 1 miesiąca do 15 lat potwierdziła, że suplementacja tym probiotykiem pozwala skrócić czas trwania ostrej biegunki o 1 dzień (22). Dlatego ESPGHAN rekomenduje podawanie *S. boulardii* w dawce powyżej 5 mld CFU (250 mg/dobę) od momentu włączenia antybiotyku w celu zapobiegania biegunce związanej z antybiotykoterapią (9).

Skuteczność wpływu suplementacji *S. boulardii* CNCM I-745 na normalizację dysbiozy potwierdzają wyniki badań prowadzonych przez Moré i wsp. (23). Autorzy ci wykazali, że w trakcie 2-tygodniowego leczenia antybiotykiem dochodzi do znaczącego spadku liczby mikroorganizmów zasiedlających ludzkie jelita. Zjawisko to można znacząco

ograniczyć dzięki suplementacji *S. boulardii*, który – podawany podczas leczenia antybiotykiem – wykazuje działanie ochronne w stosunku do mikrobioty komensalnej. Jeśli suplementacja zostanie włączona dopiero po zakończonej antybiotykoterapii, wówczas *S. boulardii* może wspierać szybszą regenerację populacji drobnoustrojów jelitowych. W związku z tym optymalnym rozwiązaniem jest włączenie suplementacji *S. boulardii* CNCM I-745 w trakcie leczenia antybiotykiem i kontynuowanie jej 1–3 tygodni po zakończeniu terapii (rycina 4) (23–25).

Aby zminimalizować ryzyko dysbiozy poantybiotykowej, należy rekomendować sprawdzone probiotyki. Niestety, probiotyki bakteryjne powinny być zażywane w odstępie kilku godzin (zazwyczaj 2 godz.) od przyjęcia antybiotyku. W przypadku probiotyku drożdżowego *S. boulardii* CNCM I-745 ta zasada nie obowiązuje i można go stosować w tym samym momencie co antybiotyk. Co więcej, tylko drożdże *S. boulardii* CNCM I-745 są odporne na wszystkie przebadane antybiotyki i można je łączyć z każdym antybiotykiem.

SUMMARY

***Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in microbiota management**

In the autumn and winter, when the incidence of upper respiratory tract infections is exceptionally high, the number of antibiotics taken increases significantly. Poland is among the top ten European countries where their intake is the highest, unfortunately also in unjustified cases. Antibiotics eliminate pathogenic microorganisms, damage the intestinal microbiota and cause dysbiosis, the incidence of which is estimated at up to 100%. To prevent it, it is necessary to use probiotics. The pharmaceutical market today offers us a very large selection of probiotic supplements. Among them, the only yeast that deserves special attention is *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. This strain is distinguished not only by its safety confirmed by years of use, but also by its effectiveness. Numerous studies and meta-analyses have shown that *Saccharomyces boulardii* effectively reduces the risk of diarrhea associated with antibiotic use - in children by 57% and in adults by 51%. It was also confirmed, which seems particularly important from the patient's point of view, that *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is naturally insensitive to antibiotics, so this strain can be used simultaneously with an antibiotic (without the need to maintain other time regimes).

Keywords: probiotics, diarrhea, post-antibiotic diarrhea, dysbiosis, antibiotics.

Słowa kluczowe: probiotyki, biegunka, biegunka poantybiotykowa, dysbioza, antybiotyki.

PIŚMIENNICTWO

1. Alsalam M., Higerd G.P., Effraim P.R., Waxman S.G.: Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 689–705.
2. Baker M.D., Wood J.N.: Involvement of Na⁺ channels in pain pathways. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 27–31.
3. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D.: Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res* 2008; 13: 557–562.

4. Belkouch M., Dansereau M.A., Tetreault P. i wsp.: Functional up-regulation of Nav1.8 sodium channel in Abeta afferent fibers subjected to chronic peripheral inflammation. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 45.
5. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J. i wsp.: The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019; 99: 1079–1151.
6. Birklein F., Ajit S.K., Goebel A. i wsp.: Complex regional pain syndrome – phenotypic characteristics and potential biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 272–284.
7. Blesneac I., Themistocleous A.C., Fratter C. i wsp.: Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *PAIN* 2018; 159: 469–480.
8. Bouscary A., Quessada C., Mosbach A. i wsp.: Ambroxol hydrochloride improves motor functions and extends survival in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 883.
9. Carrasco C., Naziroglu M., Rodriguez A.B., Pariente J.A.: Neuro-pathic pain: delving into the oxidative origin and the possible implication of transient receptor potential channels. *Front Physiol* 2018; 9: 95.
10. Cazan D., Klimek L., Sperl A. i wsp.: Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 1211–1224.
11. Russo M., Baron R., Dickenson A. i wsp.: Ambroxol for neuropathic pain: hiding in plain sight? *Pain* 2023; 164(1): 3–13.
12. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E. i wsp.: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11(8): e043054.
13. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A. i wsp.: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 495–506.
14. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf> [dostęp: 5.01.2024].
15. Gopalan S., Ganapathy S., Mitra M. i wsp.: Unique Properties of Yeast Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: A Narrative Review. *Cureus* 2023; 15(10): e46314.
16. McFarland L.V.: From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 Suppl 2: S85–S90.
17. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A.: Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 Suppl 1: S37–S45.
18. Hossain M.N., Afrin S., Humayun S. i wsp.: Identification and Growth Characterization of a Novel Strain of *Saccharomyces boulardii* Isolated From Soya Paste. *Front Nutr* 2020; 7: 27.
19. Neut C., Mahieux S., Dubreuil L.J.: Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect* 2017; 47(7): 477–483.
20. Czerucka D., Piche T., Rampal P.: Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6): 767–778.
21. Szajewska H., Kołodziej M.: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7): 793–801.
22. Szajewska H., Kołodziej M., Zalewski B.M.: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(7): 678–688.
23. Moré M.I., Swidsinski A.: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 237–255.
24. Duan H., Yu L., Tian F. i wsp.: Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62(6): 1427–1452.
25. Ferguson J., Taylor K.: Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhea: What, When, and How Long? *Int J Clin Med* 2022; 13(12): 571–583.

Nadesłano: 22.12.2023 r.

Przyjęto do druku: 29.12.2023 r.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech Cichy
Wydział Medyczny i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Kaliski im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego
ul. Nowy Świat 4, 62-800 Kalisz
e-mail: wbcichy@wp.pl