LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS BAKAURA STUDIJU PROGRAMMA

DAŽĀDU SUGU DZĪVOTSPĒJĪGO BAKTERIĀLO PROBIOTIKU BEZRECEPŠU UN UZTURA BAGĀTINĀTĀJU APRITE JŪRMALAS APTIEKĀ

BAKALAURA DARBS

Autore: Diāna Zubareva
Studentu apliecības Nr.: dz16021
Darba vadītāja: Mg. Pharm. Jolanta Upīte

RĪGA 2019

ANOTĀCIJA

Probiotikas ir dzīvi mikroorganismi, kas uzlabo cilvēka organisma veselības stāvokli, ja tos lieto kontrolēti un noteikti precīzos daudzumos.

Šī darba mērķis bija noskaidrot, kuras labo baktēriju celmu saturošie preparāti tiek visplašāk nozīmētākās un pirktākās, kā arī veikt probiotisko preparātu bezrecepšu un uztura bagātinātāju apriti laika posmā no 01.02.18 – 31.01.19 Jūrmalas aptiekā.

Tika noskaidrots, ka vispirktākie probiotiku preparāti ir Linex forte® (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium)* un Compiflora Family® (*Saccharomyces boulardi, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium lactis*).

Savukārt izmantojot sociālo aptauju, kurā tika apkopotas 100 respondentu atbildes, tika noskaidrots, ka lielāko daļu probiotikas tiek nozīmētas infekciozas diarejas gadījumā. Tika secināts, ka lietojot atbilstošus baktēriju celmu probiotikos preparātus ir novērojama terapijas efektivitāte. Sociālās aptaujas dati norādīja, ka 89 pacientiem netika konstatētas blakusparādības.

Atslēgvārdi: *probiotikas, bezrecepšu zāles, uztura bagātinātājs, aprite, anketēšana*

ABSTRACT

Probiotics are living microorganisms that improve the health of the human body when it's have been used in controlled and specified quantities.

The aim of this work was to find out which products containing the different bacterial strains are most widely used and bought, as well as to carry out the movement of probiotic preparations and nutritional supplements from 01.02.18 - 31.01.19 in Jurmala pharmacy.

The most popular probiotic preparations were found to be Linex forte® (*Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium*) and Compiflora Family® (*Saccharomyces boulardi, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium lactis*).

Using a social review – participated 100 respondents, it was found that most probiotics are prescribed for infectious diarrhea. It was concluded that treatment with probiotic preparations of different bacterial strains is effective, and data showed that 89 patients had no side effects.

Keywords: *probiotics, non-prescription drugs, nutritional supplement, movement, social review*

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS 5

IEVADS 6

LITERATŪRAS APSKATS 8

1. Mikrobioms 8

1.1. Faktori, kur nelabvēlīgi ietekmēt mikrobiomu 9

1.2. Mikrobioma un tā nozīme dažādās orgānu sistēmās 11

1.2.1. Gremošanas trakts 11

1.2.2. Augšējo un apakšējo elpošanas ceļi 14

1.2.3. Sieviešu urīnceļu sistēma 15

1.3. Baktēriju veidi 16

1.3.1. Prebiotikas 16

1.3.2. Probiotikas 17

1.3.2.1. Probiotiku darbības mehānisms un indikācijas 19

1.3.2.2. Probiotiku klases pārstāvji 20

1.3.2.2.1. *Lactobacillus* 21

1.3.2.2.2. *Bifidobacterium* 22

1.3.2.2.3. *Saccharomyces boulardii* 23

1.3.2.2.4. *Enterococcus faecalis* 23

1.3.2.3. Probiotiku izraisītās blakusparādības 24

1.3.2.4. Probiotiku zāļu dozētās formas 24

1.3.2.4.1. Probiotiku dozētā forma - kapsulas un košļājamās tabletes 25

1.3.2.4.2. Citas probiotiku zāļu formas 27

IZMANTOTĀS METODES UN MATERIĀLI 28

2. REZULTĀTI UN DISKUSIJA 29

2.1. Probiotiku aprite aptiekā 29

2.1.1. Pieprasījuma sadalījums starp probiotiku bezrecepšu medikamentiem un uztura bagātinātajiem Jūrmalas aptiekā 31

2.1.2. Pirktāko probiotiku bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju aprite aptiekā 32

2.1.3.1. Cenu diapazons probiotiskajiem preparātiem Jūrmalas aptiekā 34
2.1.4. Visbiežāk pirktāko probiotisko bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju zāļu forma 36
2.2. Aptaujas datu rezultāti 37
2.2.1. Probiotiku bezrecepšu zāļu un uztura bagātinātāju lietošanas iemesli 38
2.2.1.1. Probiotiku lietošanas iemesli bērniem 38
2.2.1.2. Probiotiku lietošanas iemesli pieaugušajiem 39
2.2.2. Vecuma sadalījums 40
2.2.3. Probiotiku terapijas ilgums 41
2.2.3.1. Probiotiku medikamentu un uztura bagātinātāju lietošanas ilgums bērniem 41
2.2.3.2. Probiotisko preparātu lietošanas ilgums pieaugušajiem 42
2.2.4. Probiotisko preparātu uzrādītās blakusparādības 43
2.2.5. Probiotisko preparātu lietošana, vadoties pēc veselības speciālistu norādījumiem 45
2.2.6. Probiotisko preparātu mijiedarbība ar citiem medikamentiem 45
2.2.7. Probiotisko preparātu atkārtota lietošana 48
2.2.8. Probiotisko preparātu kursa pieļaujamais terapijas ilgums 49
2.2.9. Probiotiskā preparāta efektivitātes novērtējums 50
2.2.10. Faktori, kas visbiežāk ietekmē probiotisko preparātu izvēli 51
2.2.11. Probiotisko preparātu cenu atbilstība 52
2.2.12. Biežākie informācijas avoti par probiotiskajiem preparātiem 53
SECINĀJUMI 55
IZMANTOTĀ LITERATŪRA 56
PIELIKUMI 61

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

KVV – koloniju veidojošās vienības

KVV/ml – koloniju veidojošās vienības uz mililitru

pH – potenciālais ūdeņradis

PVO – Pasaules Veselības organizācija

PVD – Pārtikas un Veterinārais dienests

IEVADS

Mikrobioms ir ļoti svarīgs un nepieciešams veselības komponents. Klīniskie pētījumi ir pierādījuši, ka tā balansa uzturēšana cilvēka organismā nodrošina un uzlabo imunitāti, kā arī kuņģa – zarnu trakta darbību. Cilvēka kuņģa-zarnu traktā ir vairāk nekā 500 dažādu baktēriju celmu, kuras atbild par imūnsistēmas vai kuņģa- zarnu trakta gremošanas procesiem, piemēram, *Bacteroides fragilis, Enterococcus faecalis, Escherichia coli* u.c.

Mikrobioms, spēj regulēt ar gremošanu saistītos procesus, kā piemēram, barības vielu uzņemšanu, viens no nozīmīgākajiem faktoriem, kas ietekmē gremošanas procesus un zarnu trakta veselības stāvokli, ir zarnu mikrofloras dažādu dzīvo mikroorganismu kultūras labvēlīgo baktēriju kvalitāte un kvantitāte.

1908. gadā zinātnieks Mečņikovs pirmo reizi konstatēja un pierādīja, ka atsevišķas baktērijas spēj stimulēt *Vibrio cholerae* - gramnegatīvu un nūjiņveida baktēriju augšanu, līdz ar to pierādīja, ka atsevišķu baktēriju celmi spēj aktivēt un nomākt citas labas vai sliktas baktērijas. Šāda veida zinātniskais pētījums pierādīja, ka uzņemot papildus dažādu sugu mikroorganismu baktērijas, piemēram, probiotikas, tās var ne tikai uzlabot gremošanas trakta funkcionalitāti, bet arī uzlabot kopējā organisma mikrobioma līdzsvaru.

Kopš 2002. gada zinātniskie pētījumi par probiotisko preparātu vispārējo ietekmi ir strauji attīstījušies, mainot uzskatus par probiotiku nepieciešamību un lietošanu. Šobrīd zinātnē vairāk nekā simts gadus pastāv dažādas uz zinātniskiem pētījumiem balstītas teorijas, ka daži atsevišķi baktēriju celmi, kuri tika uzņemti atbilstošā un pietiekamā daudzumā, var labvēlīgi ietekmēt mikrobiomu, kā piemēram mijiedarbību starp mikrobiomu un antibakteriālo terapiju vai *Clostridium difficile* saistīti izraisīto diareju, kairinātu zarnu sindromu, zarnu iekaisuma slimībām (izraisītāji: *Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Proteus* un *Escherichia*).

Vairāku gadu garumā notiekot neizskaitāmām starptautiskām konferencēm un zinātniekiem, arvien vairāk publicējot iegūtos klīniskos datus par dažādu baktēriju celmu spēju novērst vai uzlabot pacienta slimības gaitā radušos simptomātiku (diareju, aizcietējumus un meteorismu), kā arī paralēli pierādot, ka probiotiku farmakoloģiskā efektivitāte var atšķirties starp baktēriju celmiem, Jāatzīmē, ka prebiotisko preparātu ietekme uz organisma mikrobiomu ir cieši saistīta ar celmu izvēli un to darbības mehānismu, drošību, imunomodelējošām īpašībām un izdzīvošanas laiku organismā (***Ciorba M.A., 2012***) (***Gordiyenko P.A., et al., 2015***).

Balstoties uz to, ka šobrīd Latvijā ir maz vispārējās informācijas par visbiežāk lietotākām probiotikām gan pieaugušajiem, gan bērniem, tad vadoties uz iepriekš publicēto informācijas apjomu, vēlējos izstrādāt savu bakalaura darbu, lai noskaidrotu dažādu vecuma pacientu bezrecepšu un uztura bagātinātāju probiotisko preparātu izvēli un apriti Jūrmalas aptiekā, kā arī to izvēles pamatojumu un efektivitātes novērtējumu gan pieaugušajiem, gan bērniem.

Darba mērķis: Veikt dažādu dzīvo mikroorganismu kultūras jeb probiotisko preparātu bezrecepšu un uztura bagātinātāju laika posmā apriti no 01.02.18 līdz 31.01.19 Jūrmalas aptiekā.

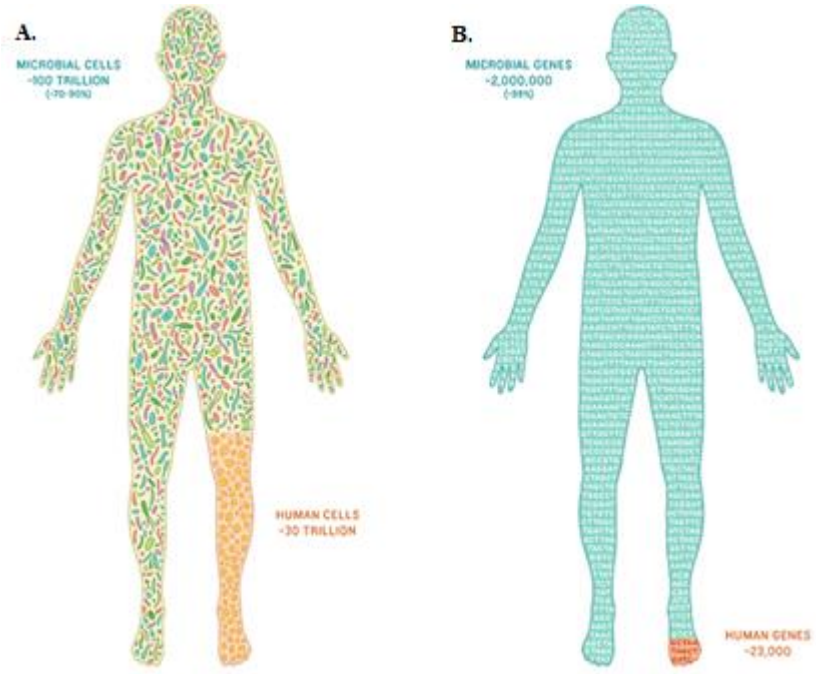
Darba uzdevumi:

1. Izmantojot Jūrmalas aptiekas datu bāzes sistēmas datus, veikt probiotisko preparātu aprites analīzi;
2. Izmantojot sociālo aptauju, noskaidrot probiotiku preparātu un uztura bagātinātāju lietošanas visbiežākos dažādo preparāti cēloņus un efektivitāti;
3. Uzzināt probiotiku devu un terapijas ilgumu, kas paredzētas konkrētām indikācijām, un salīdzināt to iegūtos datus ar zinātniski balstītiem klīniskajiem pētījumiem;
4. Noskaidrot, vai lietojot probiotiskos preparātus terapijas laikā tika novērotas blakusparādības, un lietoti arī kādi papildus medikamenti, kas bija nozīmēti konkrētās slimības ārstēšanā;
5. Veikt cenu analīzi Jūrmalas aptiekā ar dažādiem probiotiskajiem preparātiem un uztura bagātinātājiem;

LITERATŪRAS APSKATS

1. Mikrobioms

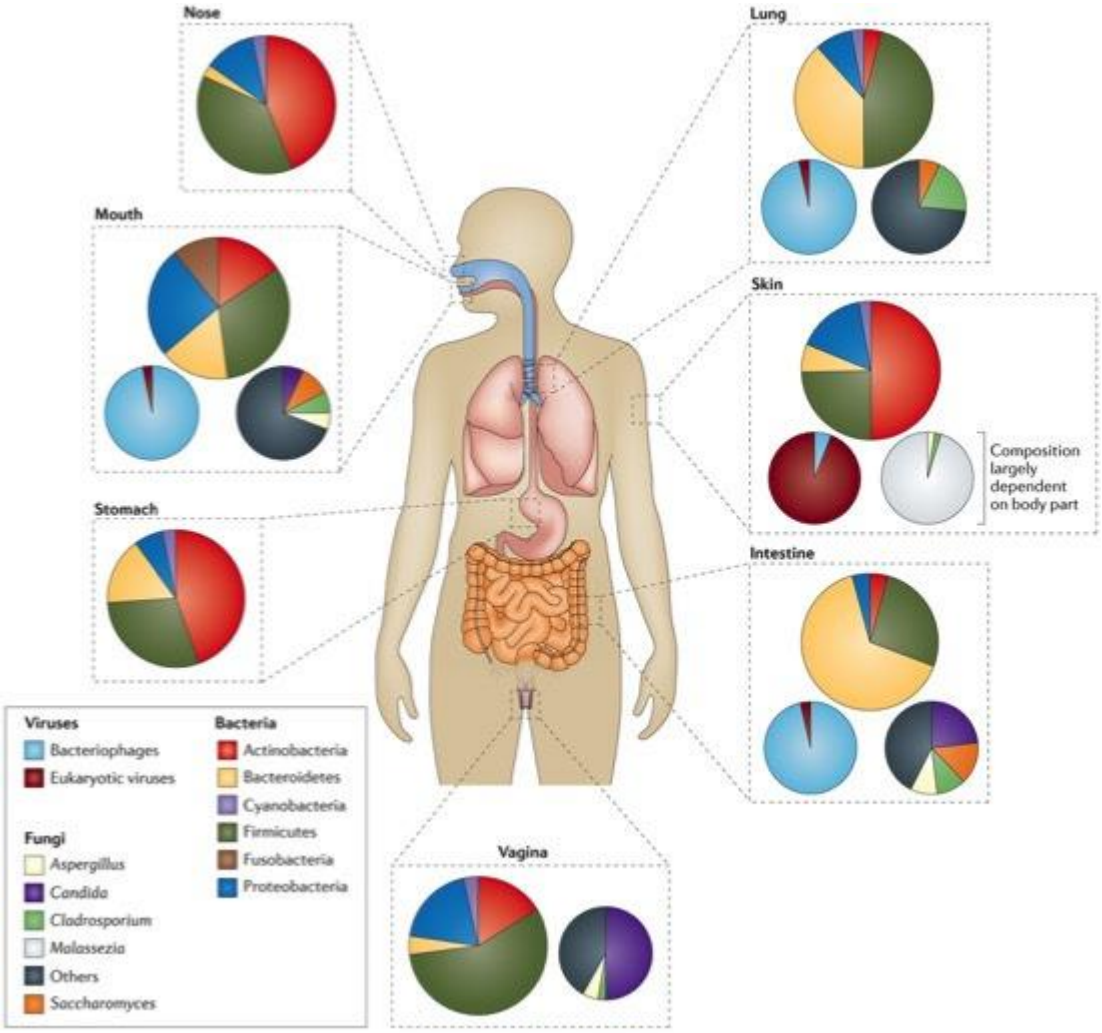
Mikrobioms tiek definēts kā dažāds mikroorganismu kopums, kas atrodas noteiktās ķermeņa daļās in kura sastāvu veido triljoniem baktēriju, vīrusu un sēnītes. Izmantojot ģenētisko analīžu metodi, ir pierādīts, ka cilvēka mikrobiomu veido vairāk nekā 10 000 mikroorganismu sugu. Zinātniski ir pierādīts, ka vairāk nekā 99% ģenētiskā materiāla, ko var iegūt no cilvēka organisma, pieder baktērijām, bet 70-90% ir baktērijas un sēnītes (skatīt. 1.1. attēls) **(*Mulder M. et al., 2019*)** (***Makarova S.G., Namazova – Baranova L.S., 2015***) (***Abdelmannan D.K., 2018***).



1.1.att. **Cilvēka organismā esošo baktēriju šūnu daudzums *(American Museum of Natural History, 2018).***

A. Mikrobiālo un cilvēku šūnu skaits cilvēka organismā. **B.** Mikrobiālā un cilvēka ģenētiskā materiāla sadalījums cilvēka organismā.

Baktēriju skaits atšķīrās dažādās orgānu sistēmās, piemēram, gremošanas, elpošanas, urīnceļu vai dzimumorgānu sistēmas. Klīniskajos pētījumos ir noskaidrots, ka gremošanas orgānu sistēmas mikrobioms ir atšķirīgs no elpošanas un urīnceļu, un tiek pieņemts, ka šie mikrobiomi var savstarpēji mijiedarbojas (skatīt. 1.2. attēls) ***(Mulder M. et al., 2019)***.



1.2. att. **Dažādu veidu baktēriju, sēnīšu un vīrusu izvietojums cilvēka organismā (*Marsland B.J. et al., 2014*).**

1.1. Faktori, kur nelabvēlīgi ietekmēt mikrobiomu

Mikrobiomas sastāvu var ietekmēt dažādi faktori, piemēram, ģenētiski, hormonālās sistēmas disbalanss, higiēnas neievērošana, dažādas slimības un medikamentozo terapiju lietošana. Šo nelabvēlīgo faktoru ietekmē organismā iestājās disbakterioze (***Nader-Macias M.E.F., Tomas M.S.J., 2015***).

Disbakterioze ir klīnisks sindroms, kas saistīts ar izmaiņām zarnu mikrofloras kvalitatīvajā vai kvantitatīvajā sastāvā, kam var sekot dažādi traucējumi vielmaiņā un imunoloģiskos procesos. Šobrīd disbakterioze raksturojas, kā patoloģisks stāvoklis, kā viens no homeostāzes parametru disbalanss (***Сабельникова Е.А., 2011***).

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka ilgstošas un nekontrolētas plaša spektra antibakteriālās medikamentozās terapijas uzņemšanas laikā ir novērojams kuņģa-zarna trakta

mikrobioma rezistento patogēnu skaita pieaugums, līdz ar to, pierādot, ka antibakteriālās medikamentozās terapijas iztraucē kuņģa-zarnu trakta mikrobioma līdzsvaru, iznīcinot labās baktērijas zarnu mikroflorā, piemēram. Ir pierādīts, ka kontrolētu un atbilstošu probiotisko preparātu lietošana spēj uzlabot kuņģa-zarnu trakta mikrobiomu, palielinot labo baktēriju skaitu pēc antibakteriālās terapijas lietošanas. Visbiežāk lietotākie baktēriju celmi ir *Lactobacterium acidophilus* un *Bifidobacterium bifidum*, kuras uzrādīja bakteriālo koloniju skaita pieaugumu pēc antibiotiku terapijas un norādīja, ka šo papildu baktēriju lietošana ir svarīga, lai novērstu jebkādas pastāvīgas izmaiņas zarnu mikroflorā (***Сабельникова ЕА., 2011***) (***Davis CP., 1996***) (***Govender M., et al., 2013***).

Zarnu mikrofloru galvenokārt veido trīs baktēriju sugas: *Prevotella, Bacteroides* un *Ruminococcus*. Ir pierādīts, ka pastāv saistība starp katru baktēriju koncentrāciju organismā un uzturu, piemēram, *Prevotella* baktērijas celmi dominē, ja uzturā tiek uzņemts lielas ogļhidrātu un cukura daudzums, bet *Bacteroides* baktēriju celmi mijiedarbojas ar olbaltumvielām, aminoskābēm un piesātinātiem taukiem. Ir noteikts, ka cilvēkam izmainot diētu jeb ikdienas uzņemto uzturvielu daudzumu, attiecīgi mainās arī dažādu baktēriju celmu skaits. Klīniski ir pierādīts, ka veģetāriešiem un vegāniem ir konstatētas mikrobioma izmaiņas, jo to uzņemto produktu sastāvā ir ļoti maz baktēriju celmi - *Alistipes, Bilophila* un *Bacteroides*. Savukārt pacienti, kuru uzturs ir bagāts ar augu izcelsmes uzturvielām, ir raksturīga lielāka baktēriju celmu daudzveidība zarnu traktā - lielāks *Prevotella* baktēriju skaits. Atsevišķos klīniskajos pētījumos pacientiem tika konstatēts, ka uzņemot ikdienā nepietiekamu uzturu, augšējos elpceļos tika konstatēts vairāk potenciālo patogēnu un raugu veicinošās baktērijas, kas palielina imūnsistēmas nomākšanu.

Viens no ietekmējošajiem faktoriem, kas ietekmē zarnu mikrobioma sastāvu ir atkarīgs no populācijas ģeogrāfiskās izcelsmes, piemēram, ASV iedzīvotājiem tika konstatēts augsts fermentatīvais līmenis, kas veicina glutamīna degradācijas procesus, vitamīnu un lipoīnskābes biosintēzi. Statiskie pētījumi liecina, ka mikrobioma sastāvs un tā balanss pacientiem atšķirībās starp Eiropas un Āfrikas bērniem (***Daisy M.A.E., 2016***) (***Millon M., et al., 2017***) (***Heilsikov Rytter M.J., et al., 2014***) (***Yatsunenko T., et al., 2012***).

1.2. Mikrobioma un tā nozīme dažādās orgānu sistēmās

1.2.1. Gremošanas trakts

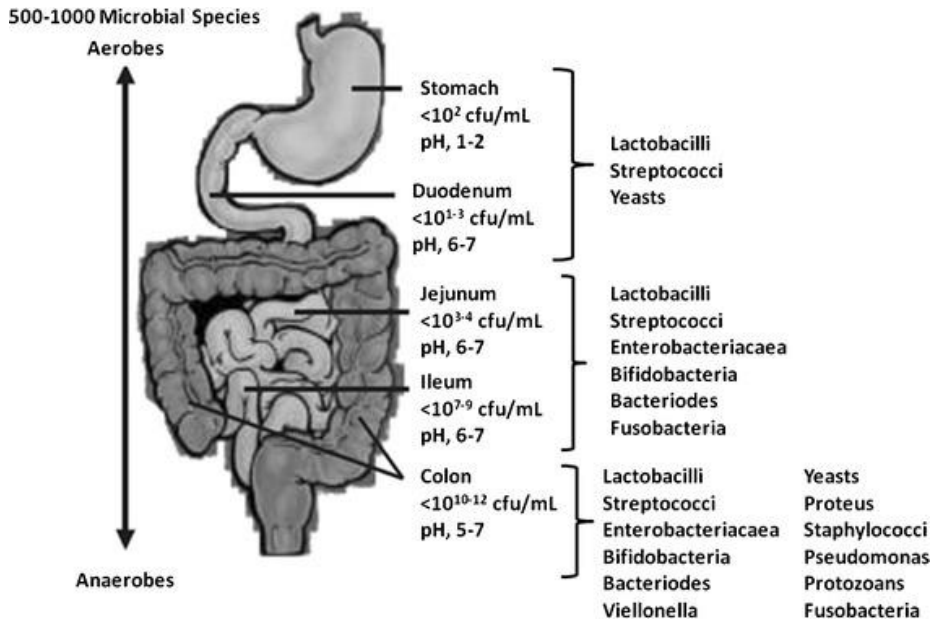
Visvairāk mikroorganismu populācijas cilvēka organismā atrodas kuņģa-zarnu traktā. Zarnu mikrobioms sastāv no daudziem mikroorganismiem, kas gremošanas traktā veido kompleksu ekosistēmu. Klīniskajos pētījumos tika pētīta un noteikta mikrobioma galvenā loma fizioloģisko, uzturvērtību, vielmaiņu un imunoloģisko procesu uzturēšanā, tika secināts, ka pakāpeniskas izmaiņas kuņģu-zarnu trakta mikrobiomā mijiedarbojas ar vairākiem slimības izraisošajiem faktoriem (***Choi M.S. et al., 2018***).

Grūtniecības laikā augļa kuņģa-zarnu trakts ir sterils, 4 -8 stundu laikā pēc piedzimšanas mikroorganismu kolonizācijas process notiek arvien straujāk. Gremošanas trakta kolonizācija ietekmē žults sāļu vielmaiņas un kuņģa-zarnu trakta peristaltikas procesus. Baktēriju veidi, kas kolonizē jaundzimušā gremošanas traktu, atšķiras atkarībā no tā, cik daudz jaundzimušie ir saņēmuši mātes pienu – galvenais imūnsistēmas veicinošs faktors (***Fernandez E., et al., 2011***).

Ir pierādīts, ka zarnu mikrofloras metabolisms, hidrolīzes un reducēšanas procesi, ietekmē zāļu biopieejamību, un tie atšķirās dažādās vecuma grupās. Kuņģa-zarnu traktā tiek kolonizēti aptuveni 10 triljoni dažādu sugu mikroorganismi, kuru kopējā masa var sasniegt 1-2 kilogramus. Savukārt *in vitro* pētījumos ir noteikts, ka no šāda veida mikroorganismiem var kultivēt un pētīt tikai nelielu daļu (300-500) no kopējā baktēriju skaita. Baktēriju izplatība dažādās gastrointestinālā trakta daļās ir atkarīga no vairākiem faktoriem, piemēram, pH līmeņa, peristaltikas, redokspotenciāla, baktēriju savstarpējo mijiedarbību, mucīna sekrēcijas, uzturvielu pieejamības un baktēriju antagonisma - baktērijas spēja inhibēt citu baktēriju aktivitāti (***Verna E.C., Lucak S., 2010***) (***Hao W.L., Lee T., 2018***).

Kuņģī ir tikai neliels mikroorganismu skaits, kas svārstās no 10^3 līdz 10^4 baktērijām uz mililitru no kopējā kuņģa-zarnu trakta sistēmas, to nosaka kuņģa-zarnu trakta pH līmenis un peristaltikas procesi. Kuņģa- zarnu trakts satur laktobaktērijas un streptokokus, piemēram, *Lactobacilli, Streptococci* un *Bifidobacteria*. Tievajās zarnās, apakšējā posmā (līkumainā zarnā) mikrobioma saturs ir līdzīgs resnās zarnas, apmēram 10^7-10^8 baktērijas uz mililitru. Zinātniskie pētījumi ir pierādījuši, ka samazināta zarnu peristaltika, resnās zarnas ir cilvēka organisma mikrobioma kolonizāciju galvenā vieta, jo tās spēj uzturēt milzīgu skaitu baktēriju sugu, piemēram, *Lactobacilli, Streptococci, Enterobacteriacae, Staphylococci, Pseudomonas* un citas sugu baktēriju, apmēram $10^{10\ -\ 12}$ baktērijas uz mililitru, kuras 99,9% gadījumu ir

anaerobas (skatīt 1.3.attēls). Anaerobajā zarnu trakta zonā visvairāk veido metabolisma produktus, piemēram, etiķskābi, sviestskābi un pienskābi. (***Hao W.L., Lee T., 2018***).



1.3.att. **Gastrointestinālā trakta mikrobioma satura veidojošas baktērijas** (***Govender M., et al., 2013***).

Pēdējo desmit gadu laikā plaši tika pētīts un atzīts kuņģu-zarnu trakta dažādo mikroorganismu ietekme uz ksenobiotisko metabolismu - dažādu svešu ķīmisko vielu, piemēram, zāļu aktīvo vielu un vides piesārņojuma, biotransformācijas process, kurā ir iesaistīti divi galvenie mehānismi:

1) kuņģa- zarnu trakta mikrobioms sintezē fermentus, kuri noārdās vai attiecīgi pārveido zāļu aktīvo vielu ķīmiski-molekulāro struktūru, kā rezultātā ietekmē vielmaiņas procesus gastrointestināla traktā;

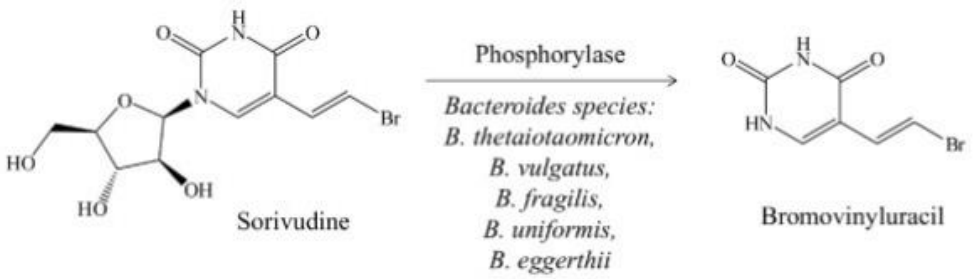
2) kuņģa- zarnu trakta mikrobioms veido mikrobu metabolītus, kā piemēram, β-glikozidāzes, β-glikuronidāzes, sulfatāzes, konkurējot ar zāļu aktīvo vielu metabolizējošiem fermentiem ***(Choi M.S. et al., 2018).***

Kuņģu-zarnu trakta mikrobioms veic metaboliskās reakcijas, kuras ievērojami atšķiras no aknu veicinošajiem metaboliskajiem procesiem. Mikrobioms nodrošina galvenās metabolīzes reakcijas: reducēšanu, acetilēšanu, deacilēšanu, dekarboksilēšanu, dehidroksilēšanu, demetilēšanu, dehalogenēšanu un dažu konjugātu hidrolīzes reakcijas. Gremošanas trakta mikrobioms galvenokārt metabolizē zāļu aktīvas vielas līdz hidrofobiem savienojumiem, kas ietekmē to tālākos absorbcijas procesus, tādejādi, izmainot zāļu aktīvās vielas farmakoloģisko efektu. Galvenie vielmaiņas reakciju fermenti, kuri ietekmē ksenobiotiku biotransformāciju, ir β-glikozidāzes, β-glikuronidāzes, sulfatāzes, azo-

reduktāzes, nitro-reduktāzes un nitrātu reduktāzes aktivitāte (***Wilson I.D., Nicholson J.K., 2017***) (***Choi M.S., et al., 2018***).

Ietekmējot kuņģu-zarnu trakta kopējo mikrobiomu, var tieši vai netieši ietekmēt perorālā antibakteriālā medikamentozā terapija, izmainot zarnu trakta mikrobioma sākotnējo sastāvu, ietekmējot tālākos biotransformācijas un absorbcijas procesus gastrointestinālā traktā. Izmainīts zarnu rakta mikrobioms spēj biotransformēt antihipertensīvās zāles, radot šo zāļu aktīvās vielas farmakoloģisko efektivitātes samazināšanos, kā rezultātā, veidojot neatbilstošu hipertensijas medikamentozo terapiju. Vienā no klīniskajiem pētījumiem tika pierādīts, ka atsevišķas baktērijas mijiedarbojās ar metaprolola biodegradācijas procesiem, pakāpeniski samazinot to efektivitāti (***Velazquez Y.F., Nacheva P.M., 2017***) (***Koppel N., et al., 2017***).

Nozīmīgs zinātniskais klīniskais pētījums, kurš piesaistīja pastiprinātāku uzmanību mikrofloras izpētei notika 1993. gadā Japānā, kad farmācijas tirgū tika apstiprināts un reģistrēts jauns pretvīrusu medikamentā terapija ar aktīvo vielu sorivudīns. 40 dienas vēlāk tika atklāts, ka savstarpēji sorivudīnam mijiedarbojoties ar zarnu trakta baktericīdām sugas baktērijām, tas metabolizējas par (E) -5- (2-bromovinil) uracilu, kas spēj inhibēt pretvēža zāļu 5-fluoruracila metabolismu, kā rezultātā strauji palielinot toksisko vielu līmeni organismā. Bromviniluracila veidošanos katalīzē *Bacteroides* baktēriju celma ferments – fosforilāze. Šāda veida baktēriju savstarpējā mijiedarbība ar sorivudīnu bija atbildīga par astoņpadsmit pacientu nāvi, kuri vienlaikus lietoja perorālus 5-fluouracila preparātus (skatīt 1.4.attēls) (***Tiago S., 2008***) (***Choi M.S., et al., 2018***).



1.4. att. **Sorivudīna biotransformācija (*Choi M.S. et al., 2018*).**

Ir noteikts, ka baktēriju celmi - *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* spēj palielināt lovastatīna biotransformāciju, to pārveidojot aktīvā metabolīta formā. Zinātniskajos *in vivo* laboratorijas pētījumos, tika noteikts, ka lovastatīna aktīvā hidroksilskābes metabolīta koncentrācija plazmā ir ievērojami zemāka, izmantojot antibakteriālo medikamentozo terapiju (ampicilīns, cefadroksils, oksitetraciklīns un eritromicīns) salīdzinot ar kontroles grupas rezultātiem (***Yoo D.H., et al., 2014***).

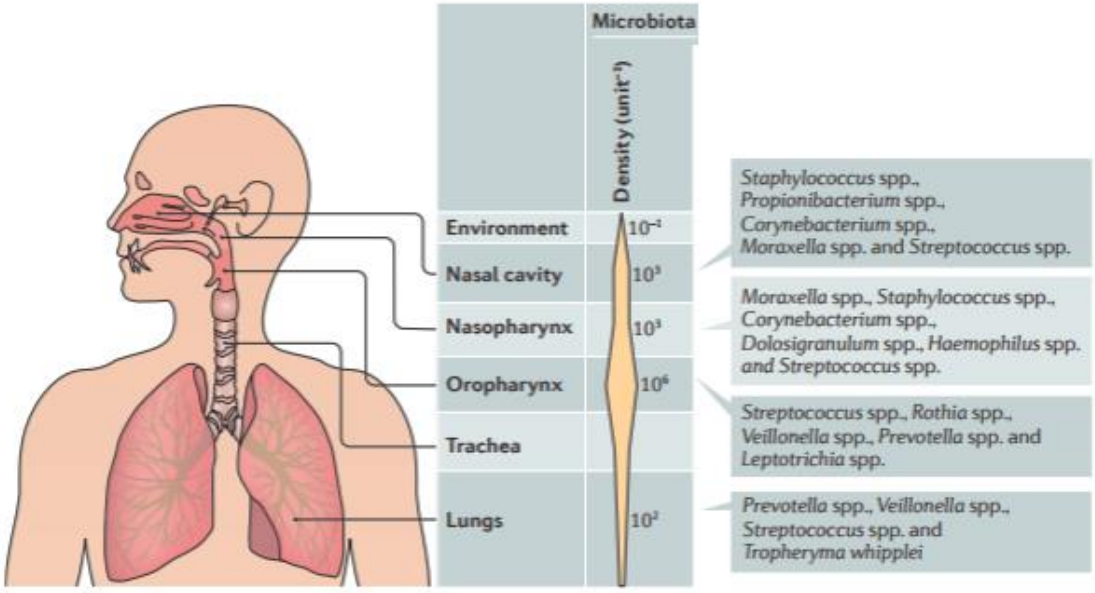
1.2.2. Augšējo un apakšējo elpošanas ceļi

Katra cilvēka respiratorās sistēmas mikrobioms ir unikāls un specifisks. Zinātniskie pētījumi ir pierādījuši, ka, samazinoties elpošanas ceļu mikrobioma funkcionalitātei, notiek arī izmaiņas plaušu funkcionalitātē. Veselīgu cilvēku respiratorās sistēmas mikobiomu veido dažādu baktēriju (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*) un sēnīšu (*Aspergillus, Davidiellaceae, Cladosporium, Eurotium* un *Penicillium*) sugas (skatīt 1.5. attēls).

Mutes dobuma mikrofloras funkciju samazināšanās ir saistīta ar zobu kariesa un periodontīta veidošanos. Anaeroba mutes mikroflora ir atbildīga par dažādām infekcijām, ietekmējot deguna dobuma un mutes dobuma gļotādas veselības stāvokli, kas bieži raksturojās kā abscesu veidošanās.

Rīkles gals un traheja satur α- un β-hemolītiskus streptokokus, tomēr ir arī anaerobas baktērijas, stafilokoki, *Neisseriae* un citi. Rīkles daļā var atrast arī tādus patogēnus kā, piemēram, *Haemophilus*, mikoplazmas un pneimokokus. Ir noteikts, ka augšējie elpceļi ir sākotnējā kolonizācijas vieta dažādiem patogēniem, piemēram, *Neisseria meningitides, Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertussis* un citiem, savukārt tādās daļās kā apakšējo elpceļu mazajos bronhos un alveolās baktēriju daļiņas ir pārāk lielas un līdz ar to tam ir grūti iekļūt šajās elpceļu daļās. (***Nguyen L.D.H., et al., 2015***) (***Davis C.P., 1996***).

Zināšanas par respiratorās sistēmas mikrobiomu ievērojami ir pieaugušas un pētnieki diskutē par to iespējamo dažādo sastāvu un darbības mehānismiem. Zinātniskie pētījumi atklāja, ka bronhos ir izveidojusies sarežģīta mikroorganismu kopiena, apmēram 500 sugas. Elpceļu mikrobioms veselās cilvēka plaušās galvenokārt sastāv no *Bacteroidetes*, *Firmicutes* un *Proteobacteria* un *Actinobacteria*. Tika noteikts, ka *Prevotella* baktēriju daudzums veselās cilvēka plaušās ir izteikti zemāks nekā mutes dobumā, liecinot par to, ka mutes dobuma mikroorganismi, nonākot zemākajos elpceļos, plaušas veicina to selektīvo izvadīšanu, lai samazinātu risku tālāko iekaisumu procesu attīstībai (***Nguyen L.D.H., et al., 2015***).



1.5.att. **Augšējo un apakšējo elpošanas ceļu mikrobioms (*Man W.H., et al., 2017*).**

1.2.3. Sieviešu urīnceļu sistēma

Urīnceļu mikroflora mainās atkarībā no indivīda vecuma, pH un hormonu līmeņa izmaiņām. Baktērija *Lactobacillus* veido dominējošo īpatsvaru (80%) veselas sievietes urīnceļu mikrobiomā. Daži *Lactobacillus* celmi ir endogeni un stabili urīnceļu mikrobiomas pārstāvji. Klīniskajos pētījums tika identificētas astoņas galvenās mikroorganismu sugas: *Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners, Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus ruminis, Lactobacillus rhamnosus un Lactobacillus vaginalis*. Izteikti samazināts *Lactobacillus* baktēriju celmu daudzums bieži ir saistīts ar urīnceļu patoloģisko stāvokļa izmaiņām sievietēm. Savukārt baktērijas, kas arī atrodas urīnceļos, bet mazākos daudzumos, ir *Gardnerella, Corynebacterium, Streptococcus* un *Staphylococcus*. Šī visas iepriekš minētie baktēriju celmi ir grampozitīvās baktērijas un ir zināms ka gramnegatīvās baktērijas, piemēram, *Escherichia coli* ir atbildīgas par lielāko daļu akūtu nekomplicētu urīnceļu infekciju iniciēšanu (***Davis CP., 1996***) (***Nader-Macias M.E.F. et al., 2015***)(***Mueller E.R. et al., 2017***).

Urīnceļu infekcijas biežāk sastopamas sievietēm nekā vīriešiem, ar attiecību 8:1., savukārt katram trešajam cilvēkam dzīvē var būt vismaz viens simptomātisks urīnceļu infekcijas uzliesmojums, kuru ārstēšanā pielieto antibakteriālo medikamentozo terapiju.

Urīnceļu infekciju biežums var palielināties līdz ar vecumu un seksuālo aktivitāti. Sievietēm pēc menopauzes ir augstāks risks iegūt urīnceļu bakteriālās infekcijas, jo ir

noteikts, ka šajā periodā rodas infekciju stimulējošie faktori, piemēram, maksts muskuļa vājums, estrogēna trūkums, *Lactobacillus* baktēriju zudums maksts mikroflorā un blakus slimības, kā piemēram, cukura diabēts. Patogēni urīnceļos var būt neaktīvā formā un izraisīt kairinošus simptomus, savukārt 8% no sievietēm var būt asimptomātiska bakteriūrija. Patogēni, kas var izraisīt urīnceļu infekcijas ir *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus epidermidis* un *Klebsiella pneiumonia* (***Al – Badr A., et al., 2013***).

Reproduktīvajā vecumā sievietēm, potenciālo probiotisko celmu lietošana tiek nozīmēta galvenokārt kā vienlaicīga ārstēšana kopā ar antibakteriālo medikamentozo terapiju, veidojot kombinēto terapiju, lai uzlabotu maksts mikrofloras stāvokli un novērstu bakteriālo vaginozi, aerobo vaginītu vai trihomonozi (***Nader-Macias M.E.F., Tomas M.S.J., 2015***).

Pienskābe ar pietiekami skābu pH līmeni ir spēcīgs antimikrobiālais aģents, kuru iegūst no maksts *Lactobacillus,* līdz ar to pierādot savu efektivitāti, aizsargājot pret urīnceļu sistēmas baktēriju izraisošajām infekcijām. Pienskābe ir viens no galvenajiem *Lactobacillus* fermentācijas ceļa produktiem. Šāda veida pienskābe fizioloģiskos apstākļos spēj samazināt baktēriju aktivitāti, kas izraisa bakteriālo vaginozi, neietekmējot labvēlīgās vaginālas *Lactobacillus* baktēriju aktivitāti (***Nader-Macias M.E.F., Tomas M.S.J., 2015***).

1.3. Baktēriju veidi

1.3.1. Prebiotikas

90. gados tika apgalvots, ka daži uztura komponenti varētu veicināt kuņģa-zarnu traktā labvēlīgo un esošo baktēriju celmu augšanu, tādejādi ieviešot terminu - prebiotikas, kas raksturojās, kā uzturvielas, kuras nav sagremojamas, bet kurām ir labvēlīga ietekme uz cilvēka organismu dažādo mikrobiomu, stimulējot labo baktēriju augšanu kuņģa- zarnu traktā pēc fermentācijas procesa.

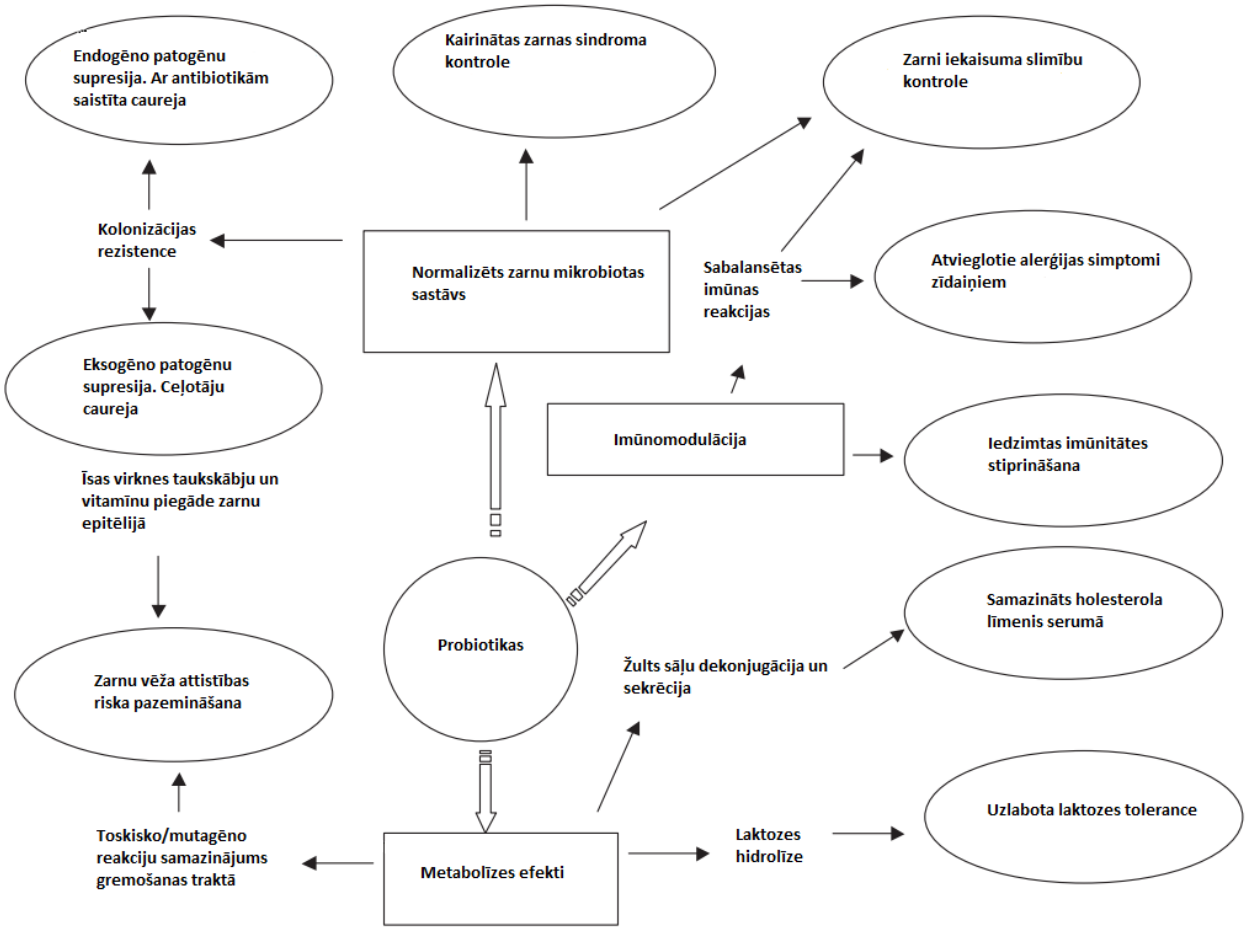
Ir daudz dažādu pārtikas uzturvielu, kas tiek uzskatītas par prebiotikām, piemēram diētiskās šķiedras, kas sastāv no ogļhidrātiem (monosaharīdu polimēri), ciete (cietes noārdīšanās produkti), necietes polisaharīdi (celuloze, hemiceluloze, pektīni, gumijas), inulīns un oligosaharīdi (piemēram, fruktooligosaharīdi), galaktooligosaharīdi un ksiloligosaharīdi. Daži no prebiotiku avotiem ir: mātes piens, sojas pupiņas, inulīna avoti (piemēram, topinambūra, cigoriņu saknes), neapstrādātas auzas, nerafinēti kvieši un mieži un nesagremojamie ogļhidrāti. No fermentācijas produktiem, kas iegūti no mikrobioma, visbiežāk tiek pētītas īsās ķēdes taukskābes. Tie var kalpot, kā enerģijas avoti, kas tiek

absorbēti caur resnās zarnas gļotādu. Papildus enerģijas avotam īsās ķēdes taukskābes sniedza daudzas svarīgas fizioloģiskas funkcijas, tai skaitā pH līmeņa uzturēšanu, kavēt patogēnu veidošanos un ietekmē zarnu peristaltiku. Laktuloze ir efektīvs sintētisks disaharīds prebiotiskais preparāts, ko lieto aizcietējumu un aknu encefalopātijas ārstēšanā.

Prebiotiskā oligofruktoze sastopama dabā, vairākos pārtikas produktos, piemēram, kviešos, sīpolos, banānos, medū un ķiplokos. Prebiotiku fermentācija resnajā zarnā spēj izraisīt daudzas fizioloģiskas pārmaiņas, tai skaitā: bifidobaktēriju skaita palielināšanu, kalcija absorbcijas stimulēšanu, samazināts absorbcijas laiks caur kuņģa-zarnu traktu, iespējams, zemāks lipīdu līmenis asinīs (***Tsai Y.L., et al., 2019***) (***Pandey K.R., et al., 2015***) (***Guarner F., 2017***).

1.3.2. Probiotikas

Probiotikas ir dzīvi mikroorganismi, kas uzlabo cilvēka organisma veselības stāvokli, ja tos lieto kontrolēti un noteikti precīzos daudzumos. Termins probiotikas nāk no latīņu valodas, kas nozīmē "dzīvībai". Probiotikas ir nepatogēnas, labvēlīgas, dzīvās baktērijas un raugi. Visbiežāk izmantotākie baktēriju celmi ir *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* un *Saccharomyces boulardii* (Lactobacillus un *Bifidobacterium* ir grampozitīvas anaerobas baktērijas un *Saccharomyces boulardii* ir raugs). Probiotikas galvenokārt lieto dažādu gastrointestināla trakta slimību gadījumos, piemēram, infekciozās diarejas vai enterokolīta ārstēšanā (skatīt 2.1. attēls) (***FAO/WHO Working Group, 2002***) (***Verna E.C., Lucak S., 2010***).



2.1.att. **Galvenie veselības ieguvumi no probiotiku lietošanas** (***Parvez S., et al., 2006***).

Pirmais, kas atklāja probiotiku potenciālu, bija Nobela prēmijas laureāts Iļja Mečņikovs. 20. gadsimta sākumā viņš aprakstīja fermentētā piena īpašības un apgalvoja, ka zarnu mikrobioms spēj ražot toksiskas vielas, kuras iespējams stimulē novecošanos, savukārt *Lactobacillus* baktēriju celmi labvēlīgi ietekmē zarnu mikrofloru, pazeminot pH līmeni kuņģa- zarnu traktā, tādejādi iznīcinot kaitīgās baktērijas.

Pēdējo desmit gadu laikā ir publicēti vairāki zinātniskie raksti par probiotiku farmakoloģisko efektivitāti. 1994. gadā PVO atzina probiotikas kā nākamo svarīgāko faktoru imūnsistēmas veicināšanā, dēļ antibakteriālās terapijas rezistences veidošanos visā pasaulē. Šie rezistences uzskaitītie gadījumi ir atvēruši durvis jaunai probiotikas koncepcijai medicīnā un zobārstniecībā (***Verna E.C., Lucak S., 2010***) (***Alok A., et al., 2017***).

Probiotiku lietošana ir strauji palielinājusies, pateicoties to popularizēšanai, bet dažreiz reklamēto medikamentu un uztura bagātinātāju efektivitāte var tikt pārvērtēta, jo nav

pietiekami veikti klīniskie pētījumi, kas uzrādītu probiotisko preparātu efektivitāti (***Verna E.C., Lucak S., 2010***).

1.3.2.1. Probiotiku darbības mehānisms un indikācijas

Precīzs probiotiku darbības mehānisms vēl nav pilnībā atklāts. Līdz šim iespējamie darbības mehānismi, kuri visvairāk ir aprakstīti un pierādīti zinātniskajos pētījumos ietver:

- kuņģa-zarnu trakta imunitātes uzlabošanu, mainot iekaisuma citokīnu skaitu, tādejādi, nomācot iekaisuma procesa veidošanas un samazinot iespējamo patogēno baktēriju adhēziju;
- mikrofloras izmaiņa, fermentējot barības vielas;
- epitēliālo šūnu aizsargfunkcijas nodrošināšana;
- m-opioīdu un kanabinoīdu receptoru indukciju zarnu epitēlija šūnās;
- mugurkaula viscelārās jutības un stresa reakcijas samazināšanās (***Verna E.C., Lucak S., 2010***).

Uzņemot probiotikas perorāli, tās šķērso kuņģi un piestiprinās zarnu trakta gļotādai, novēršot patogēno baktēriju piesaistīšanos epitēlijam. Daži baktēriju celmi, īpaši *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* ražo pienskābi, etiķskābi un propionskābi, šie savienojumi galvenokārt samazina pH līmeni un spēj kavēt patogēno baktēriju augšanu (***Islam S.U., 2016***). Pienskābes laktāta forma tiek pievienota vaginālo svecīšu ražošanā, to primārā iedarbība pamatojas uz maksts pH vērtības normalizēšanu. Pārmaiņas no sārmainas vides atkal uz skābu vidi rada nevēlamus apstākļus patogēniem mikrobiem, turpretī veicina *Döderlein* baktēriju vairošanos. Tādējādi tiek panākta maksts floras fizioloģiskās vides normalizēšana un stabilizēšana. Pielietotai pienskābes nātrija laktāta bufera sistēmai piemīt liela bufera kapacitāte, tā ka parasti, lai panāktu pH vērtības stabilu normalizēšanos, pietiek ar preparāta vienreizēju lietošanu dienā 5 – 7 dienas ilgi (***Zāļu Valsts aģentūra, ZVA, 2019***).

Zinātniski ir pierādīts, ka probiotikas iesaistās dažādu vitamīnu sintēzē, piemēram, cilvēkiem zarnu trakta mikrobioms, spēj sintezēt K vitamīnu, kā arī lielāko daļu no ūdenī šķīstošajiem B grupas vitamīniem, piemēram, kobalamīnu, folātu, piridoksīnu, riboflavīnu un tiamīnu, kas nodrošina vairākas nepieciešamos homeostāzes un neiroloģiskos attīstības procesus cilvēka organismā (***Gu Q., Li P., 2016***).

1.3.2.2. Probiotiku klases pārstāvji

Baktēriju nosaukums tiek veidots no diviem vārdiem, pirmais vārds ir ģints (piemēram, *Lactobacillus*), ģinta nosaukums ir vispārīgs un attiecas uz baktēriju grupu, kuriem ir līdzīgas īpašības, piemēram, fizikālas īpašībās un vielmaiņas gala produkti. Savukārt baktērijas otrais vārds raksturo sugu, piemēram, *acidophilus*. Baktēriju celma klasifikācija ir vēl specifiskāka klasifikācija, kurā sugas pārstāvjus iedala apakšgrupās, balstoties uz vairākām īpašībām, kas šīm baktērijām ir kopīgas un atšķiras no citiem sugas pārstāvjiem (piemēram, *LA5* celms). Visbiežāk izmantotākās baktēriju klases ir *Lactobacillus* un *Bifidobacterium* grupas pārstāvji (skatīt 1.1. tabula) (***Khalighi A., et al., 2016***).

1.1. tabula.

Visbiežāk lietojamas baktērijas probiotisko zāļu un uztura bagātinātāju sastāvā *(Alok A., et al., 2017)*

Lactobacillus	*Bifidobacterium*	Citi
Lactobacillus acidophilus	*Bifidobacterium bifidum lanimalisl*	*Bacillus cereus*
Lactobacillus rhamnosus	*Bifidobacterium Infantis*	*Saccheromyces boulardii*
Lactobacillus gasseri	*Bifidobacterium Lactis*	*Enterococcus faecalis*
Lactobacillus casei	*Bifidobacterium Adolescentis*	*Streptococcus thermophilus*
Lactobacillus reuteri	*Bifidobacterium Longum*	*Clostridium butyricum*
Lactobacillus bulgaricus	*Bifidobacterium Breve*	*Escherichia coli*
Lactobacillus plantarum		*Proprionibacterium freundendsreichii*

Lactobacillus Johnsonii		
Lactobacillus lactis		

1.3.2.2.1. *Lactobacillus*

Lactobacillus ir grampozitīvas, sporu neveidojošas, anaerobas pienskābās baktērijas. Lielākā daļa no laktobaktērijam nav patogēni un tiek atzīti par labiem un drošiem mikroorganismiem. *Lactobacillus* spēj augt plašā temperatūru diapazonā, sāls koncentrācijās un pH līmeņos. Tipiskas *Lactobacillus* sugas pieder pie *Lactobacillus, Leuconostoc, Pediococcus* un *Streptococcus* ģintīm. Vairākas *Lactobacillus* baktērijas tiek atzītas par probiotiskiem mikroorganismiem, piemēram, *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus casei, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus plantarum.*

Lactobacillus ģints sastāvā ir apmēram 175 baktēriju sugas, kuras var iedalīt trīs grupās, pamatojoties uz to fermentatīvām īpašībām:

- homofermentatīvas, kas galvenokārt ražo pienskābi;
- fakultatīvi heterofermentatīvas;
- heterofermentatīvas, kas ražo citus produktus, kā, piemēram, etiķskābi, etanolu, oglekļa dioksīdu un skudrskābi.

Vairākas *Lactobacillus* baktērijas ir saistītas ar pārtikas produktiem, galvenokārt tāpēc, ka tie veicina skābināšanas procesus. *Lactobacillus* baktērijas ir ļoti jūtīgas pret antiseptisku iedarbību. Pievienojoties epitēlija šūnām, šīs sugas pārstāvji spēj fermentēt mucīna monosaharīdus un ražot bakteriocīnuus. Bakteriocīni ir baktericīdie peptīdi, kas var apturēt citu baktēriju sugu augšanu. Ir pierādīts, ka *Lactobacillus* baktērijām piemīt antibakteriālas īpašības, kas ir efektīvi pret dažādām patogēnām baktēriju sugām, tādām kā *Clostridium, Bacteroides, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus* un *Streptococcus*, kuras var iniciēt zarnu iekaisumu (***Goldstein J.C., et al., 2015***) (***Govender M., et al., 2013***) (***Melgar-Lalanne G., et al., 2015***).

Lactobacillus acidophilus izmanto daudzos piena produktos. *Lactobacillus casei,* veicina *Lactobacillus Acidophilus* augšanu, producē ogļhidrātu pārstrādes fermentu amilāzi. *Lactobacillus brevis, Lactobacillus fermentum* un *Lactobacillus parabuchneri* ir trīs galvenās piena produktu heterofermentatīvas sugas. *Lactobacillus bulgaricus*, kuru 1905. gadā atklāja

Bulgārijas ārsts Stamens Grigorovs, 1984. gadā pārklasificēja kā *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* un izmantoja jogurta ražošanai.

Lactobacillus rhamnosus GG ir *Lactobacillus rhamnosus* celms, kas tika izolēts 1983. gadā no vesela cilvēka zarnu trakta. Sākotnēji to klasificēja kā *Lactobacillus acidophilus GG*, un vēlāk to pārklasificēja kā *Lactobacillus rhamnosus*. *Rhamnosus* celms veicina skābes un žults stabilitāti un imūnās sistēmas veicināšanu cilvēka kuņģa- zarnu trakta gļotādas šūnās. *Lactobacillus acidophilus* baktērijas arī spēj stimulēt imunoloģisko faktorus, piemēram, interleikīna-1 alfa, audzēja nekrozes faktora alfa veidošanos un citostatisku iedarbību uz audzēju šūnām (***Goldstein J.C., et al., 2015***) (***Melgar-Lalanne G., et al., 2012***).

Klīniskajā pētījumā ar *Lactobacillus rhamnosus GG* baktērijām tika pieradīts, ka bērniem, kuri saņēma šo celmu, bija ievērojami īsāks vidējais diarejas ilgums nekā bērniem, kuri saņēma tikai perorālu rehidratācijas šķīdumu. *Lactobacillus rhamnosus GG* ir pierādīta labvēlīga ietekme akūtas gastroenterīta ārstēšanā (***Canani R.B., et al., 2007***) (***Hosjak I., 2017***).

1.3.2.2.2. *Bifidobacterium*

Bifidobacterium ģints pārstāvji ir izplatīti cilvēka resnajā zarnā un veido līdz pat 90% no visām baktērijām zīdaiņu barības traktā un no 3 līdz 5% pieaugušo mikrobiomā. Daudzi pētījumi liecina, ka *Bifidobacterium longum* nodrošina holesterīna samazināšanos. Vairāki klīniskie pētījumi ir pētījuši bifidobaktēriju potenciālo efektivitāti, lai izārstētu kolorektālo vēzi. Lielākā daļa pētījumu balstās uz dažādu laboratorisko dzīvnieku peļu modeļu izmantošanu, un rezultāti liecina, ka bifidobaktēriju lietošana kombinācijā ar citām probiotikām spēj samazināt kancerogēnu izraisītu vēža šūnu rašanos.

Ir ziņots arī par bifidobaktēriju lietošanu dažādu gastrointestinālo traktu traucējumu ārstēšanai, piemēram, diarejas ārstēšanā. Ar *Bifidobacterium longum* veiktajos zinātniskajos pētījumos tika konstatēts, *ka infantis CECT 7210* un *breve K-110* celmi izraisa rotavīrusa inhibīciju, kas viens no galvenajiem diarejas izraisošajiem cēlonis zīdaiņiem. Ir pierādīts, ka *Bifidobacterium breve M-16V* lietošana kopā zīdīšanas laikā ir saistīta ar mazāku nekrotizējoša enterokolīta sastopamību jaundzimušajiem. Ir ziņots, ka bifidobaktērijas novērš kuņģa-zarnu trakta infekcijas, konkurējoši izslēdzot patogēnus, kas spēj saistīties ar epitēliju gremošanas traktā (***Ham J.S., et al., 2011***) (***O'Callaghan A., van Sinderen D., 2016***).

1.3.2.2.3. *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii, kas ir pazīstams arī kā *Saccharomyces cerevisiae*, ir nepatogēnais rauga sēnītes celms, kuru nozīmē diarejas profilaksei un ārstēšanai. *Saccharomyces boulardii* ir izolēts no Indoķīnas tropu augļu mizas. Tā galvenie darbības mehānismi ietver: antibakteriālo iedarbību, bakteriālo toksīnu inaktivāciju, imūnmodulācija, pretiekaisuma iedarbību, šūnu atjaunojoša un epitēlija barjeras integritātes saglabāšana (***Khaligri A., et al., 2016***).

Saccharomyces boulardii klīniskā efektivitāte ir noteikta vairāku veidu akūtu kuņģa-zarnu trakta traucējumu gadījumos, ieskaitot antibakteriālās medikamentozās terapijas izraisītu diareju, *Clostridium difficile* infekciju, akūtu diareju, uzņemtā ikdienas uztura saistīto diareju, ceļotāju diareju un *Helicobacter pylori* izraisīto bakteriālo infekciju. Klīniskā efektivitāte ir noteikta vairāku veidu hroniskām slimībām, piemēram Krona slimībai, čūlaina kolīta, kairinātu zarnu sindroma, parazītu infekciju un ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) izairsītu un saistītu diarejas gadījumos *Saccharomyces boulardii* rauga saturošs preparāts tiek pārdots vairākās Eiropas valstīs gan kā profilaktisks, gan terapeitisks līdzeklis (***Lukaszewicz M., 2012***) (***Kelesidis T., et al., 2012***).

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 celms neuzsūcas zarnu traktā. Pēc atkārtotas perorālu devu lietošanas, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* transports gremošanas traktā notiek bez kolonizācijas. Tās ātri sasniedz zarnās nepieciešamu koncentrāciju, kas saglabājas nemainīgā līmenī visā ārstēšanas periodā. *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* fēcēs var konstatēt ne ilgāk kā 2 līdz 5 dienas pēc ārstēšanas beigām (***Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA), 2019***).

1.3.2.2.4. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecalis ir viens no galvenajiem zīdaiņu kuņģa-zarnu trakta kolonizatoriem, un kopā ar citiem enterokokiem, stafilokokiem un enterobaktērijām palīdz atvieglot turpmāku anaerobo kolonizāciju. *Enterococcus faecalis* celmiem piemīt arī imūnmodulējošās īpašības un pretiekaisuma iedarbība (***O Cuiv P., et al., 2018***).

Enterokoki izdala dažādus antimikrobiālos savienojumus, tāpēc šīs baktērijas ir kā potenciālie probiotiķi. No enterokokiem rodas vismaz viens bakteriocīns, bioaktīvā viela ar

proteīniem, kas tiek sintezēta ribosomāli un darbojas pret pārtikas mikroorganismiem, piemēram, *Listeria* (***Zommiti M., et al., 2018***).

1.3.2.3. Probiotiku izraisītās blakusparādības

Cilvēki lieto probiotikas dažādās formās vairāk nekā 100 gadu garumā, uzrādot labus un pozītīvus rezultātus klīniskajos pētījumos, kur tiek noteikts probiotiku iesējamās blakusparādības. Probiotiskais preparāts tiek uzskatīts par drošu preparātu, ja:

- baktēriju celms ir pilnībā identificēts;
- ir drošs norijot un neizraisa negatīvus efektus, piesaistoties gremošanas trakta gļotādai;
- probiotikas ir ar stabilu uzglabāšanas periodu;
- baktēriju koloniju skaitam un dzīvotspējai jābūt uzticamai, un tiem ir jāizdzīvo skābā vidē, žults vidē un augšējā gremošanas traktā, pirms tie sasniedz tievo un resno zarnu traktu (***Verna E.C., Lucak S., 2010***).

Zinātnieki cenšas noskaidrot probiotiku drošumu smagākos slimību gadījumos. Probiotiska sepse ir visbīstamākā komplikācija, kas saistīta ar dzīvotspējīgo baktēriju lietošanu. Jo īpaši, kuņģa-zarnu trakta traucējumu gadījumos, kad ir traucēta zarnu peristaltika un imunitāte, probiotiku pievienošana var palielināt baktēriju iekļūšanu asinsritē. Retos gadījumos var rasties endokardīts un aknu abscess, piemēram, no *Lactobacillus* terapijas). Klīniskajos pētījumos tika ziņots par fungēmiju, lietojot *Saccharomyces boulardii* rauga sēnītes, īpaši pacientiem ar smagākām slimībām. Visbiežāk sastopamās blakusparādības izpaužas kā aizcietējumi, meteorisms, slikta dūša, palielināts infekcijas risks un izsitumi (***Islam S.U., 2016***).

1.3.2.4. Probiotiku zāļu dozētās formas

Probiotikas ir pieejamas dažādās zāļu formās, piemēram, košļājamās tabletes, pulveri u.c. Ārsti biežāk iesaka košļājamās tabletes un pulverus. Savukārt cita veida probiotiskos preparātus aktīvi reklamē farmācijas kompānijas, kas tieši vērstas uz patērētāja vajadzībām, nepierādot probiotiku efektivitāti ar klīniskajiem pētījumiem (***Verna E.C., Lucak S., 2010***).

Šobrīd probiotikas ir pieejamas šādās zāļu formās:

• liofilizēta biomasa flakonos vai ampulās;

• liofilizēta biomasa želatīna kapsulās;

• liofilizēta biomasa, kas saspiesta košļājamās tabletēs;

• dzīvu probiotisko baktēriju šķidrā suspensija-pilieni;

• vaginālie krēmi un supozitoriji

Jāatzīmē, ka probiotikas, kas satur liofilizētu biomasu, saglabā ārstnieciskas īpašības ievērojami ilgāku laiku nekā šķidrās formas. Galvenā suspensiju probiotiku priekšrocība ir tā, ka baktērijas tajās ir dzīvas, bioloģiski aktīvā formā. Baktērijas labvēlīgi iedarbojas uzreiz pēc zāļu lietošanas. Probiotikas, kuras dozētas, piemēram, pulveru zāļu formā baktērijas atrodas dziļā hibernācijas stāvoklī, un tām ir vajadzīgas aptuveni 8-10 stundas, lai nonāktu aktīvā fizioloģiskā stāvoklī (***Gordiyenko P.A., et al., 2015***).

Vairākos klīniskos pētījumos tiek uzdoti vairāki jautājumi, kas saistīti ar dažādo probiotiku efektivitāti, dzīvotspēju, optimālāko terapijas devu un piegādes metodi. Piegādes metode var ietekmēt baktēriju koloniju dzīvotspēju un skaitu. Konstatēts, ka katrai preparāta formai ir dažādas priekšrocības, kas nodrošina to efektivitāti. Galvenā problēma, kas pastāv probiotiku piegādē gan farmaceitiskajos, gan komerciālajos produktos, ir vāja aizsardzība skābā kuņģa vidē, nepietiekama dzīvotspējīgu baktēriju daudzuma ievadīšana, nepareizu probiotisko baktēriju celmu piegāde, kā arī slikta aizsardzība gadījumos, kad probiotikas jālieto vienlaicīgi ar antibakteriālo medikamentozo terapiju. Klīniskie pētījumi ir parādījuši, ka vismaz 108-109 dzīvotspējīgām baktērijām ir jāsasniedz zarnu traktu, lai veicinātu veselības stāvokļa uzlabošanos (***Verna E.C., Lucak S., 2010***) (***Govender M., et al., 2013***).

1.3.2.4.1. Probiotiku dozētā forma - kapsulas un košļājamās tabletes

Tā kā probiotiskam baktērijām jāsasniedz zarnu trakts, visizplatītākais un efektīvākais probiotiku uzņemšanas veids ir perorāli, un galvenās izvēlētās zāļu formas ir košļājamās tabletes vai kapsulas. Ir pierādīts, ka košļājamajām tabletēm ir laba zāļu dozētā forma, tieši saistībā probiotiku piegādi, jo ievērojami saglabājas dzīvotspējīgo baktēriju skaits, kas sasniedz gremošanas traktu.

Šāda veida probiotiku preparātiem, pievienojot izturīgus polimērus, adhēzijas pastiprinātājus, preparāta palīgvielas ir pārvarējušas daudzas problēmas, kas saistītas ar efektīvu piegādi. Turklāt, košļājamās tabletes un kapsulas ir vieglāk uzņemamas un sakarā ar palielināto uzglabāšanas stabilitāti, šobrīd ir arī viens no ieteicamākajām zāļu formām .

Tomēr, tablešu ražošanas procesā, saspiešanas laikā rodas siltums un temperatūra var sasniegs līdz pat 6o° C, tas var iznīcināt vairākas baktērijas, kas ir dzīvotspējīgas tikai

optimāla temperatūrā. Viens no vissvarīgākajiem faktoriem, kas ietekmē baktēriju izdzīvošanu ir preparātu spēja aizsargāt probiotiskās baktērijas mijiedarbību ar kuņģa skābi, jo ir zināms, ka līdz pat 60% probiotisko baktēriju tiek iznicinātas kuņģa skābajā vidē pirms iekļūšanas zarnu traktā (***Govender M., et al., 2013***).

Probiotiku iekapsulēšanai izmanto biomateriālus: dabiskos un sintētiskos polimērus. Daudzi no šiem biomateriāliem ir bioloģiski saderīgi un noārdāmi. Biomasai, kuru izmanto, probiotiku iekapsulēšanai, ir tiešā saskarē ar dzīvajām baktēriju šūnām. Visbiežāk izmantotie biomateriāli probiotiku iekapsulēšanai ir alginmāts, karagināns, želatīns, hitozāns, sūkalu olbaltumvielas, celulozes acetāta ftalāts un ciete. Piemēram, hidroksipropilmetilcelulozes ftalātu izmanto *Lactobacillus fermentum* piegādei līdz zarnu traktam. Cita palīgviela, kam piemīt kuņģa-rezistences īpašības un kura ir izmantotas probiotiku ievadīšanai, ir ciete. Ciete ir dabisks polisaharīds, kuru parasti izmanto kā palīgvielu tablešu ražošanā. Karboksimetilamilozes ciete tiek apvienota ar hitozānu probiotiku ievadīšanai. Hitozāns – jūras polisaharīds, kas tiek iegūts no posmkāju hitīna, piemēram, no krabjiem, garnelēm un omāriem. Želatīnu bieži izmanto pārtikas un farmācijas rūpniecībā, tas ir proteīns, ko iegūst, daļēji hidrolizējot dzīvnieku izcelsmes kolagēnu. Sūkalu olbaltumvielas parasti izmanto to amfoterisko īpašību dēļ, kurus var viegli sajaukt ar negatīvi uzlādētiem polisaharīdiem, piemēram, alginātu, karagenīnu vai pektīnu (***Gbassi G.K., Vandamme T., 2012***) (***Govender M., et al., 2013***) (***Periavah M.H., et al., 2016***).

Kalcija alginmāta lietošana arī ir izplatīta probiotiku iekapsulēšanā, jo papildviela nav toksiska baktērijām. Vienā no *in vitro* pētījumiem *Lactobacillus acidophilus* baktērijas bija pakļautas cilvēka kuņģa vides iedarbībai, baktēriju iekapsulēšana tika veikta, izmantojot alginātu dažādās koncentrācijās. Rezultātā tika konstatēts, ka šo baktēriju izdzīvošana ir atkarīga no alginmāta pārklājuma koncentrācijas. Pie augstākas koncentrācijas konstatēja lielākus dzīvotspējīgu baktēriju daudzumus (***Chandramouli V., et al., 2004***).

Citi klīniskie pētījumi apstiprina, ka var izmantot dažādus polimērus ar atšķirīgām īpašībām atkarībā no paredzētās piegādes vietas. Jaunākos pētījumos ir aprakstīti klniski veiktie mēģinājumi, piegādāt probiotikas, izmantojot β-laktoglobulīnu, proteīnu, kas parasti sastopams piena produktos (***Govender M., et al., 2013***).

Daudzi preparāti mēdz piegādāt probiotiku saturošo baktēriju sugas, kurām ir vairāk kuņģa rezistento īpašību salīdzinājumā ar citām baktēriju sugām. *Lactobacillus* baktērijām ir lielāka rezistence pret kuņģa skābi nekā citām sugām, piemēram, *Bifidobacterium.* Ir konstatēts, ka enterokoki ir izturīgāki pret kuņģa vides pH līmeni salīdzinājumā ar citām baktērijām. Žults tolerance arī ir svarīga problēma, jo ir pierādīts ka žults saturošā skābe spēj mijiedarboties ar baktērijām, samazinot to aktivitāti (***Govender M., et al., 2013***).

Mikrokapsulācija ir perspektīva metode, ar kuru var saglabāt augstu bioloģisko aktivitāti uz garantētu uzglābšanas laiku. Mikrokapsulācija ļauj palielināt probiotiku rezistenci pret kuņģa skābes negatīvo ietekmi un palielināt vielmaiņas aktivitāti. Mikrokapsulācijas procesā, probiotikas tiek iekapsulētas ar oligosaharīdiem, kas kalpo kā pildviela un barības viela vienlaicīgi veicinot to stabilitāti. Oligosaharīdi netiek absorbēti cilvēka augšējā kuņģa – zarnu trakta daļā, tie tiek pilnībā fermentēti resnajā zarnā, kā rezultātā fermentācijas produkti kavē patogēnu baktēriju vairošanos. Mikrokapsulētu probiotiķu žāvēšanu veic, izsmidzinot, nevis liofilizējot, kas ļauj daudzkārt paātrināt žāvēšanas procesu, samazināt ražošanas izmaksas un uzlabojot galaprodukta kvalitāti. Baktēriju izdzīvošanas pakāpe šajos preparātos ir atkarīga no izmantotajām polimēru kombinācijām un no izveidoto daļiņu lieluma. Probiotisko baktēriju izdzīvošanas spēja šajos preparātos ir ievērojami lielāka, salīdzinot ar nemodificētām probiotiskām baktērijām (***Govender M., et al., 2013***) (***Makarova S.G., Namazova – Baranova L.S., 2015***).

1.3.2.4.2. Citas probiotiku zāļu formas

Agra kolonizācija ar zarnu baktērijām ir svarīga loma jaundzimušā mikrobioma attīstībā. Suspensiju veida zāļu formas nodrošina maksimālu dozēšanas elastību un iespēju lietot preparātu dažāda vecuma pacientiem, tas ir ļoti svarīgi jaundzimušajiem, kuriem ir nepieciešamas mazas preparātu devas. Šāda veida zāļu formas- suspensijas vai pilienus ir atļauts pievienot dažādu ēdienu vai kāda cita veida piemērotam dzērienu maisījumam, kuru kura temperatūra nepārsniedz 37 °C, kas ir noteiktā temperatūra, lai izvairītos no labo baktēriju bojāejas. Visbiežāk kā palīgvielas emulsiju pagatavošanai izmanto saulespuķu eļļu, vidēja garuma ķēžu triglicerīdu eļļas. Zinātniski ir pierādīts, ka dažāda veida eļļas spēj uzlabot baktēriju stabilitāti un biopieejamību zāļu formā. Kā viena no pieejamām zāļu formā gan pieaugušajiem, gan bērniem ir probiotikas, kas tiek ražotas pulverveidā, un atšķaidot ar ūdeni vai citu dzērienu maisījumiem, un nepārsniedzot 37 °C, lieto iekšķīgi, kā pagatavotu suspensiju. Ir noteikts, ka lai izvairītos no labo baktēriju saskarsmes ar gaisa piesārņojuma, šādu veidu primāro iepakojums nedrīkst atvērt pacientu palātās un sagatavojot to lietošanai, veselības aprūpes speciālistiem jālieto cimdi (***Batchelor HK, Marriott JF., 2015***) (***Pārtikas un Veterinārais dienests, PVD, 2019)***

IZMANTOTĀS METODES UN MATERIĀLI

Lai sasniegtu izvirzīto darba mērķi, tika veikta probiotisko preparātu bezrecepšu un uztura bagātinātāju aprites analīze Jūrmalas aptiekā laika posmā no 01.02.2018 – 31.01.2019, izmantojot Jūrmalas aptiekas informatīvo datu bāzi.

Ar sociālās aptaujas palīdzību tika uzdoti 22 jautājumi par dažādu probiotisko preparātu bezrecepšu un uztura bagātinātāju lietošanu. Kopumā tika apkopotas 100 respondentu aizpildītās anketas. Aptaujātais kopējais respondentu skaits var atšķirties, no reģistrētajam aizpildītajām anketām, jo datus par probiotiku lietošanu bērniem aizpildīja vecāki (skatīt pielikums 1.).

Anketas pirmajā daļā tika apkopoti respondentu norādītie dati par probiotiku lietošanas iemeslu un terapijas ilgumu. Otrā daļā tika apkopotas respondentu atbildes par probiotiku kontrolētu un precīzu lietošanu, kā arī vai probiotikas tiek lietotas kopā ar citiem medikamentiem, kas var ietekmēt probiotiku efektivitāti.

Aptaujas dati tika analizēti un apkopoti datu apstrādes *programmā Microsoft Office Excel 2010.*

2. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

2.1. Probiotiku aprite aptiekā

Kopumā Jūrmalas aptiekā ir pieejamas 21 probiotisko preparātu veidi, trīs no tiem ir reģistrēti, kā bezrecepšu medikamenti (Linex®, Linex Forte® un Enterol®) kapsulu un pulveru zāļu formā, savukārt 14 probiotiku saturošie preparāti ir reģistrēti, kā uztura bagātinātāji, kuri galvenokārt tiek dozēti kapsulu, pulveru un pilienu zāļu formā.

Jūrmalas aptiekā tika veikta aprites analīze par dažādu veidu labo baktēriju saturošiem preparātiem un uztura bagātinātajiem, tika noteiktas pieejamo preparātu un uztura bagātinātāju zāļu formas un apkopoti zāļu apraksti par sastāva esošie baktēriju.

Rezultātā, tika izanalizēti 21 dažādu veidu probiotiku preparātu sastāvi. Tika noteikts, ka ka visbiežāk probiotiku sastāvā iekļauj *Bifidobacterium* (7) un *Lactobacillus* (7) celma baktērijas, piemēram, *Lactobacillus rhamnosus* (7), *Lactobacillus acidophilus* (7) un *Bifidobacterium lactis* (5). Citos probiotiku sastāvos tika noteikts *Streptococcus thermophilus* (5) un *Bifidobacterium longum* (4) celma baktērijas. Savukārt visretāk sastopamās celmu baktērijas ir- *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium, Saccharomyces Boulardii, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus), Bifidobacterium breve BR03, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium BB-12* (skatīt 2.1.tabulu).

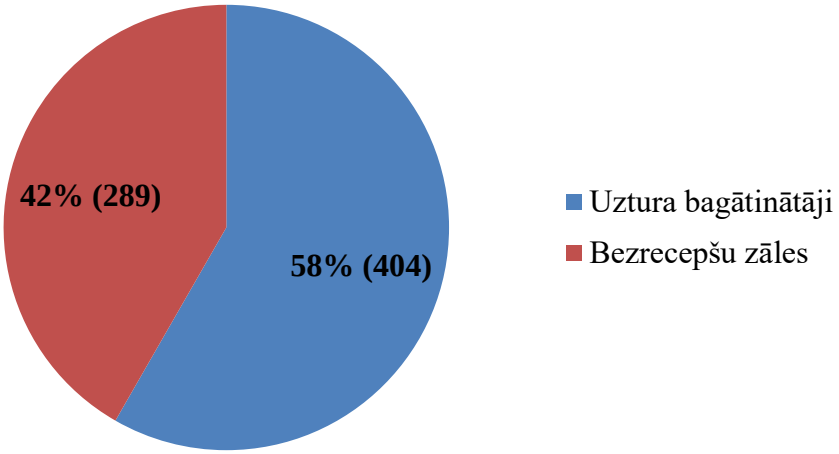
2.1. tabula.

Jūrmalas aptiekā pieejamo probiotiku sastāvā esošie baktēriju celmi

Probiotiska preparāta nosaukums	Sastāvā esošie baktēriju celmi
Bezrecepšu zāles (pieaugušajiem un bērniem)	
Linex® (N 32 kaps.) Linex® (N 16 kaps.)	*Lactobacillus acidophilus,* *Bifidobacterium infantis,* *Enterococcus faecium*
Linex Forte® (N 14 kaps.)	*Lactobacillus acidophilus,* *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*
Enterol® (N 10 kaps.) Enterol® (N 20 kaps.) Enterol® (N 10 pulv.)	*Saccharomyces boulardii*

Uztura bagātinātāji (pieaugušajiem)	
Compliflora Family® (N 10 kaps.) Compliflora Family +® (N 10 pulv.)	*Saccharomyces boulardi, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium lactis*
Compliflora Femina® (N 10 kaps.)	*Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum*
FibroLakts Healinature® (N 16 kaps.)	*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium bifidum, Enterococcus faecium, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium longum*
Lactobex® (N 10 pulv.)	*Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium.longum, Streptococcu thermophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus rhamnosus;*
Lactobex Strong® (N 6 kaps.)	*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum*
Jogurt Vivo® (N 15 kaps.) Jogurt Vivo® (N 30 kaps.)	*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus), Lactobacillus rhamnosus*
Uztura Bagātinātāji (bērniem)	
Compliflora Baby Drops® pilieni (10 ml)	*Bifidobacterium animalis lactis BS01, Lactobacillus rhamnosus GG*
Linex Baby® pilieni (8 ml) Linex Kids® (N 10 pulv.)	*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*
Lactobex Baby® pulveris (N 10 pulv.)	*Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Streptococcus thermophilus*
Jogurt Babydrops® pilieni (10 ml)	*Bifidobacterium breve BR03 Bifidobacterium breve B632*
Biogaia Protectis® pilieni (5 ml)	*Lactobacillus reuteri*
Liveo Baby® pilieni (6 ml)	*Bifidobacterium BB-12*

2.1.1. Pieprasījuma sadalījums starp probiotiku bezrecepšu medikamentiem un uztura bagātinātajiem Jūrmalas aptiekā



2.1. att. **Sadalījums starp bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju apriti Jūrmalas aptiekā**

Pēc iegūtajiem Jūrmalas aptiekas aprites datiem, tika secināts, ka laika posmā no 01.02.2018 – 31.01.2019, vislielākais pacientu pieprasījums ir uztura bagātinātāju preparātiem, kas ir 58% (404) gadījumā, savukārt 42% (289) pacienti izvēlas bezrecepšu probiotiku saturošos preparātus (skatīt. 2.1. attēls).

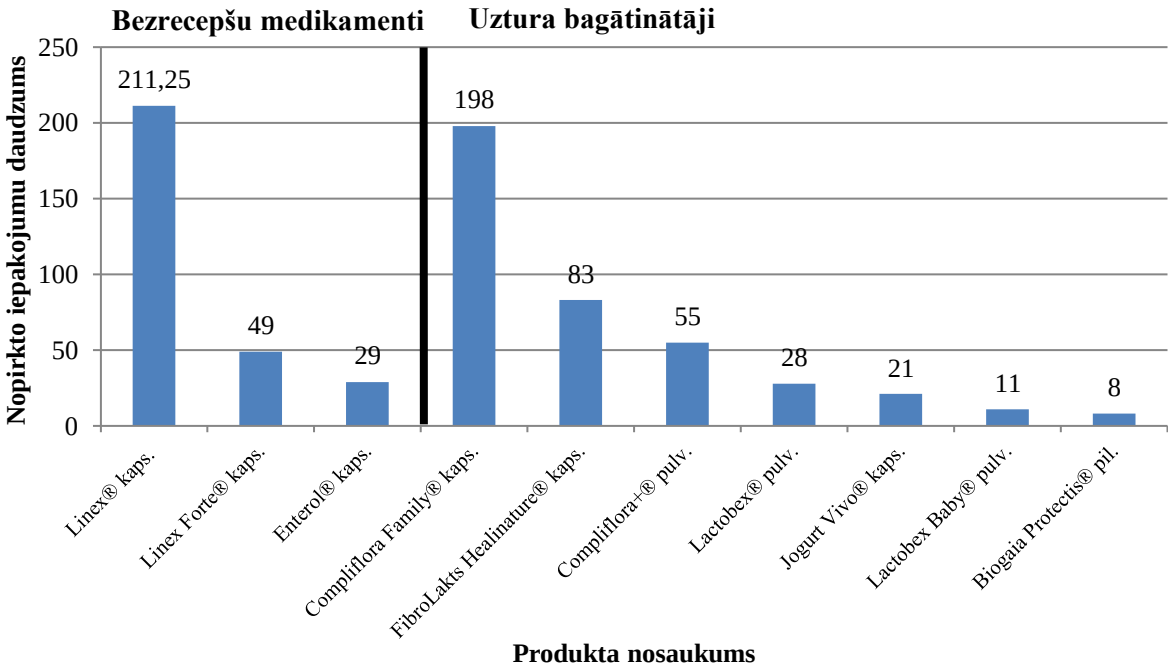
Jūrmalas aptiekā zemāks pieprasījums pēc bezrecepšu probiotiku saturošajiem preparātiem tiek izskaidrots ar to ka bezrecepšu probiotiku preparātiem ir izteikti mazāka preparātu dažādība, tas ir, ļoti mazs daudzums probiotiku preparātu tiek reģistrēti kā bezrecepšu medikamenti, jo nav veikti pietiekami zinātniskie klīniskie pētījumi, kuri pierādītu par dažādo pieejamo preparātu efektivitāti pret noteiktām indikācijām.

Pēc Zāļu Valsts Aģentūras datiem var secināt, ka šobrīd Latvijā ir pieejams trīs farmaceitisko firmu ražotie probiotiku bezrecepšu preparāti, kuru zāļu dozētās formas veidi ir kapsulas, pulveri un pesāriji - (Linex *caps.*®, Enterol *caps.*®, Vagisan *supp.*®), savukārt uztura bagātinātāju skaits ir ≈ 100 reizes lielāks. PVD uztura bagātinātāju reģistra dati, uzrāda, ka ar baktēriju celmu *Lactobacillus* - 205, *Bifidobacterium* – 136 un *Enterococcus faecium* 11 uztura bagātinātāji ***(Zāļu Valsts Aģentūra, ZVA, 2019) (Pārtikas un Veterinārais dienests, PVD, 2019).***

Šada veida disbalanss starp reģistrēto bezrecepšu preparātu un uztura bagātinātāju produktiem, tiek izskaidrots ar to, kādas ir to reģistrēšanās un drošības prasības Eiropā, Latvijā uztura bagātinātājiem to nosaka Ministru kabineta noteikumi Nr. 685, šie noteikumi nosaka: obligātās nekaitīguma prasības uztura bagātinātājiem, kārtību, kādā reģistrē uztura bagātinātājus, aptur vai ierobežo to apriti un anulē reģistrāciju, prasības uztura bagātinātāju papildu marķējuma, uztura bagātinātāju reklāmas satura un noformējuma prasības. Savukārt zāļu reģistrēšanas kārtību nosaka Ministru kabineta noteikumi Nr.376, kuros tiek definēts, ka lai preparāts tiktu reģistrēts, kā bezrecepšu medikaments, ir nepieciešams iesniegt pilnu zāļu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, ietverot atsauci uz starptautisko nepatentēto nosaukumu, novērtējums par zāļu iespējamo izraisīto vides risku (visi riska faktori, kas saistīti ar nevēlamu ietekmi uz vidi), ražošanas metodes apraksts, terapeitiskās indikācijas, kontrindikācijas un zāļu lietošanas izraisītas blakusparādības (turpmāk – zāļu blakusparādības), devas un lietošanas veids, zāļu forma, lietošanas paņēmiens un veids, paredzētais uzglabāšanas laiks, to piesardzības un drošuma pasākumu pamatojums, kas jāievēro, zāles uzglabājot. Šāda veida prasības arī nosaka to, ka uztura bagātinātāju ieplūšana farmācijas tirgū notiek daudz ātrāk un vieglāk, kā arī daudzu preparātu saturošiem baktēriju celmiem nav pilnība pierādīta klīniskā efektivitāte un izskaidrota to dažādā biopieejamība, kas šobrīd zinātnē ir aktuāls jautājums (***Ministru kabineta noteikumi Nr.685, 2015***) (***Ministru kabineta noteikumi Nr. 376, 2006***).

2.1.2. Pirktāko probiotiku bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju aprite aptiekā

Probiotiku saturošie bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju aprites analīze tika veikta Jūrmalas aptiekā laika posmā no 01.02.2018 – 31.01.2019, izmantojot Jūrmalas aptiekas informāciju no datu bāzes. Aprites analīzē, tika iekļautas Jūrmalas aptiekā pieejamie 3 bezrecepšu medikamenti - Linex®, Linex Forte® un Enterol® un 7 uztura bagātinātāju preparāti - Compliflora Family®, Jogurt Vivo®, FibroLakts Healinature®, Lactobex®, Lactobex Baby®, Biogaia Protectis®.



2.2.att. **Pirktāko probiotisko preparātu bezrecepšu un uztura bagātinātāju aprite aptiekā**

Veicot Jūrmalas aptiekas aprites analīzi par visbiežāk pacientu pirktāko un izvēlētāko probiotikas preparātu, tika noskaidrots, ka starp bezrecepšu probiotiskajiem medikamentiem ir Linex kapsulas® (211), pēc tam seko Linex Forte® kapsulas (49) un Enterol® kapsulas (29). Šādi iegūtie aprites dati liecina, par to, ka Linex® kapsulas N 32 preparāts Latvijas farmācijas tirgū ir ļoti plaši atpazīstams ar mārketinga speciālistu izveidoto tirgus stratēģijas palīdzību, kā arī Linex® preparāti bija vieni no pirmajiem pieejamiem probiotiķu bezrecepšu medikamentiem visā Latvijā, līdz ar to šī preparāta atpazīstamība pēdējos gados ir ļoti augsta starp pacientiem un veselības speciālistiem.

Savukārt Jūrmalas aptiekā vieni no pirktākajiem uztura bagātinātājiem ir Compliflora Family® kapsulas (198), FibroLakts Healinature® kapsulas (83), Compliflora+® pulveri (55), Lactobex® pulveri (28), Jogurt Vivo® kapsulas (21), Lactobex Baby® pulveri (11) un Biogaia Protectis® pilieni (8) (skatīt. 2.2. attēls). Šie iegūtie dati liecina, ka Compliflora Family® probiotiskais preparāts ir viens no pieprasītākajiem, jo šajā preparātā ir pieejams viens no plašākajiem probiotiku baktēriju celmu sastāviem, šāda veida preparātu ir labi ieteikt gan ārstiem un farmaceitiem, jo šādi preparāti var iedarboties uz vairākām indikācijām vienlaicīgi, nodrošinot pēc iespējas efektīvāku terapiju.

Pēc Amerikas Savienoto Valstu veiktās statistiskās analīzes tika noteikts, ka pieprasījums pēc probiotiku uztura bagātinātājiem vai bezrecepšu medikamentiem turpmākajos gados palielināsies, norāda "Coporotive Sales"- ASV tirgus analīze. "Coporotive

Sales" tirgus analīzē tika iekļauti vairāki reģioni: Ziemeļamerika (ASV), Eiropa (Vācija un Anglija), Āzija (Ķīna, Indija un Japāna) un Latīņamerika (Brazīlija). Kopējo datu statistiskā analīze uzrādīja, ka sākot no 2012, gada pieprasījums pēc dažādu veidu probiotiskajiem preparātiem ir pieaudzis, un tiek prognozēts, ka šāda veida pieauguma tendence tiks novērojama līdz pat 2023. gadam. Uztura bagātinātāju daudzveidība, kuru sastāvā ir dažādu celmu baktērijas, attīstās ar katru gadu, jo tiek uzlabotas dažādās zāļu formu tehnoloģijas, ar kuru palīdzību var pēc iespējas ilgāk saglabāt baktēriju celmu farmakoloģisko efektivitāti kapsulās vai pilienu veidu zāļu formās,. Tiek prognozēts, ka sākot no 2012. gada, un līdz pat 2023. gadam pieprasījums pēc šāda veida preparātiem tikai pieaugs. ASV globālā analīze norāda, ka sākot no 2015.gada probiotiku tirgus sasniedza peļņu par probiotiku preparātiem līdz pat 36.6 biljoniem ASV dolāru gadā, kā viens no vispelnošākajiem reģioniem 2015. gadā tika konstatēts farmācijas tirgus Āzijā- Ķīnā, šīs valsts peļņa 2015. gadā sasniedza 29 miljonus ASV dolārus gadā un tiek prognozēts ar 2023. gadu, ka ieņēmumi turpināsies pieaugt arvien straujāk (***Global Market Insights Inc., 2016***) .

2.1.3.1. Cenu diapazons probiotiskajiem preparātiem Jūrmalas aptiekā

Tabulā tika apkopota informācija par Jūrmalas aptiekā pieejamu probiotiku bezrecepšu zāļu un uztura bagātinātāju cenām, ar mērķi, noskaidrot to dažādo cenu diapozonu (skatīt 2.2.tabulu).

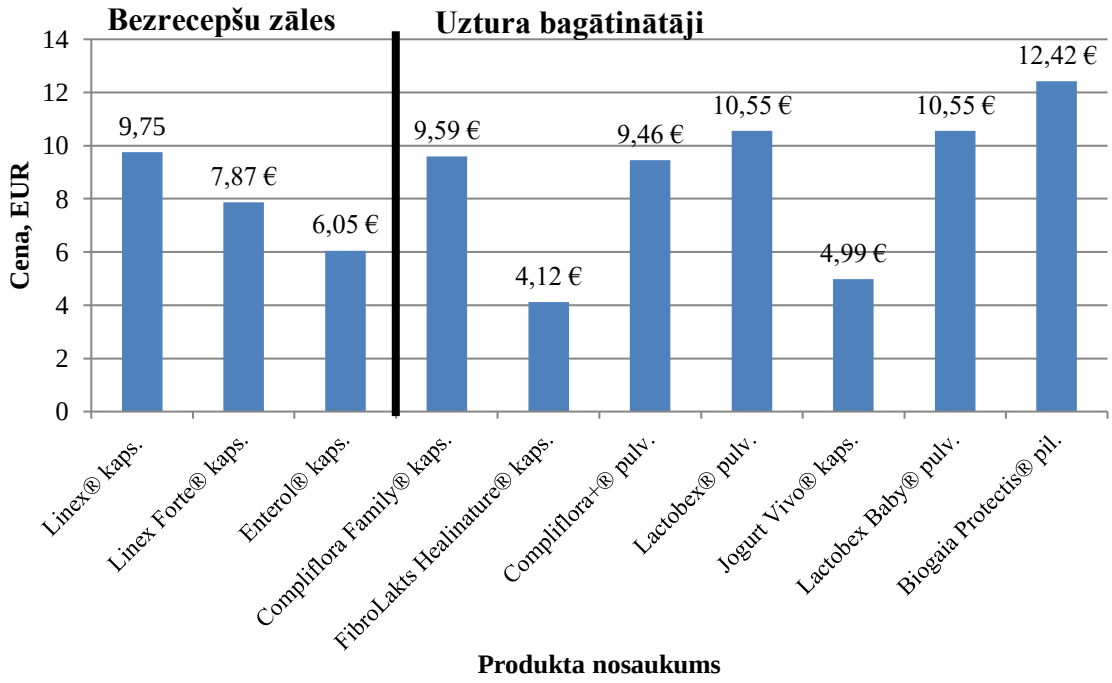
*2.2.tabula***.**

Jūrmalas aptiekā pieejamo probiotiku bezrecepšu zāļu un uztura bagātinātāju cenas

Probiotiska preparāta nosaukums	Cena
Bezrecepšu zāles (pieaugošajiem un bērniem)	
Linex (32 kapsulas)	9.75€
Linex (16 kapsulas)	6.05€
Linex Forte (14 kapsulas)	7.87€
Enterol (10 kapsulas)	6.05€
Enterol (20 kapsulas)	9.97€
Enterol pulveris (10 paciņas)	6.42€
Uztura bagātinātāji (pieaugušajiem)	
Compliflora Family (10 kapsulas)	9.59€
Compliflora Family + pulveris (10 paciņas)	9.46€

Compliflora Femina (10 kapsulas)	10.87€
FibroLakts Healinature (16 kapsulas)	4.12€
Lactobex pulveris (10 paciņas)	10.55€
Lactobex Strong (6 kapsulas)	12.07€
Jogurt Vivo (15 kapsulas)	4.99€
Jogurt Vivo (30 kapsulas)	9.26€
Uztura Bagātinātāji (bērniem)	
Compliflora Baby Drops pilieni (10 ml)	12.61€
Linex Baby pilieni	12.07€
Linex Kids pulveris (10 paciņas)	7.87€
Lactobex Baby pulveris (10 paciņas)	10.55€
Jogurt Babydrops pilieni (10 ml)	11.18€
Biogaia Protectis pilieni (5 ml)	12.42€
Liveo Baby pilieni (6 ml)	10.87€

Pēc cenu analīzes var secināt, ka probiotiku cenu diapazons Jūrmalas aptiekā ir sākot no 4,12 – 12,42 Eiro. Vismazāko kapsulu skaitu (6 – 16 kapsulas) var iegadāties cenu diapazonā no 4, 12 – 12, 07 Eiro. Lielāku kapsulu daudzums (20 – 30 kapsulas) ir cenu diapazonā no 9,26 – 9,97 Eiro. 10 pulveru paciņu cena variē starp 6,42 - 10,55 Eiro. Pilienu, kuru fasētās formas iepakojumā ir sākot no 6 ml – 10 ml, cenu diapazons ir no 10,87 – 12,61 Eiro (skatīt 2.2. tabula). Tika noteikts, ka probiotiku vidēja cena aptiekā ir 9,27 Eiro.



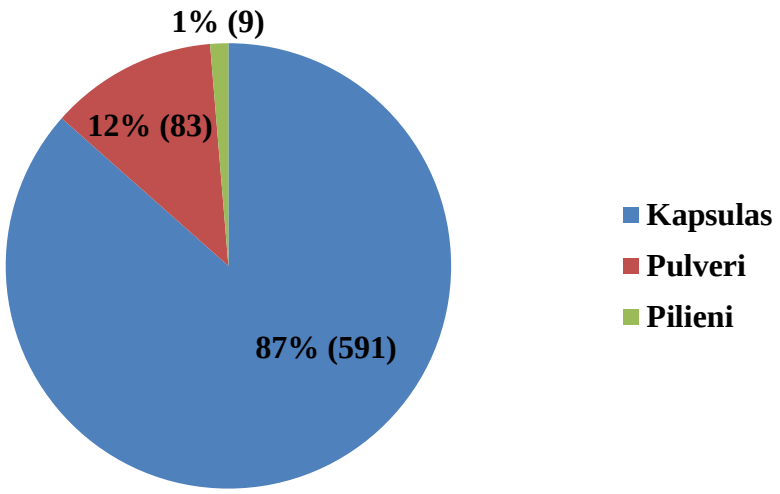
2.3.att. **Jūrmalas aptiekā pirktāko probiotisko preparātu cenu diapazons**

Pēc cenu analīzes var secināt kā pirktāku probiotiku cenu diapazons Jūrmalas aptiekā ir no 4,12 – 12,42 Eiro (skatīt. 2.3.attēls). Probiotisko preparātu cena ir atkarīga no vairākiem aspektiem:

1. Baktēriju celmu daudzums vienā kapsulā, pilienā vai pulverī;
2. Kapsulu vai pulveru vienību skaits vienā iepakojumā;
3. Mārketinga stratēģija;
4. Zāļu formu tehnoloģiju dažādība un to izmaksas;
5. Izejvielu izmaksas.

Veicot dažādu avotu analīzi par probiotiku cenu analīzi, tika konstatēts, ka šāda statistiskā analīze nav tikta veikta, kāda cita Eiropas valsts noteiktu probiotisko preparātu vidējas cenas analīzi gan uztura bagātinātājiem gan bezrecepšu medikamentiem. Francija veica statistisko analīzi par antibakteriālās medikamentozās terapijas ekonomisko slogu uz pacientu veselību, kurā tika noteikts, ka ekonomiskais slogs samazinās, ja pacientiem tiek nozīmēts papildus probiotiskais preparāts, tika ietaupīti 14.6 miljoni eiro, apvienojot datus par bērniem, smēķētājiem un pacientiem, kuriem ir konstants kontakts ar citiem cilvēkiem (***Lenoir-Wijnkoop I., et al., 2015***).

2.1.4. Visbiežāk pirktāko probiotisko bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju zāļu forma



2.4.att. **Probiotiku bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju visbiežāk izvēlēta zāļu forma**

Pēc pirktāko probiotisko preparātu aprites analizēs aptiekā tika noskaidrotas visbiežāk lietotākā zāļu forma .Pēc iegūtajiem datiem, tika secināts, ka 87% (591) gadījumā pacienti izvēlās zāļu forumu- kapsulas, 12% (83) pacienti izvēlas probiotiskos preparātus pulveru veidā, savukārt 1% (9) izvēlas zāļu formu - pilienus (skatīt. 2.4.attēls). Šādu izvēli un pieprasījumu sadalījumu starp dažādām zāļu formā var izskaidrot, ar tp ka kapsulas un pulveri suspensiju pagatavošanai ir universālas zāļu formas, kas ir piemērotas lietošanai gan pieaugušajiem gan bērniem, līdz ar to, samazinot ekonomisko slogu pacientam.

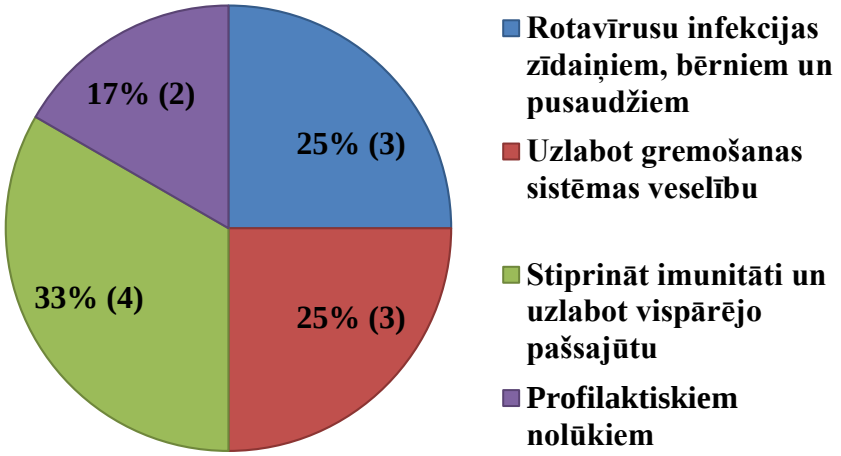
"Innova®" kompānijas pētījums atklāja, ka no 2011. gada līdz 2015. gadam gandrīz 45% no probiotisko preparātu zāļu formas tika nomainītas uz zāļu formu- kapsulas. Šī tendence tiek raksturota ar to, ka ļoti strauji attīstās mikrokapsulācijas tehnoloģija, kura atklāj jaunas iespējas dzīvotspējīgo baktēriju aizsardzībai no iekšējas vides faktoriem un kuņģa skābās vides (***FeldMan M., et al., 2018***).

2.2. Aptaujas datu rezultāti

Ar sociālās aptaujas palīdzību tika uzdoti 22 jautājumi par bezrecepšu un uztura bagātinātāju lietošanu. Kopumā tika apkopotas 100 respondentu aizpildītās anketas. Aptaujātais kopējais respondentu skaits var atšķirties, no reģistrētajā aizpildītajām anketām, jo datus par probiotiku lietošanu bērniem aizpildīja vecāki. Anketā tika apkopoti respondentu norādītie dati par probiotiku lietošanas iemeslu, terapijas ilgumu, kontrolētu un precīzu lietošanu, vēlējamām cenām un informācijas iegūšanas avotiem, kā arī vai probiotikas tiek lietotas kopā ar citiem medikamentiem, kas var ietekmēt probiotiku efektivitāti (skatīt 1. pielikums).

2.2.1. Probiotiku bezrecepšu zāļu un uztura bagātinātāju lietošanas iemesli

2.2.1.1. Probiotiku lietošanas iemesli bērniem

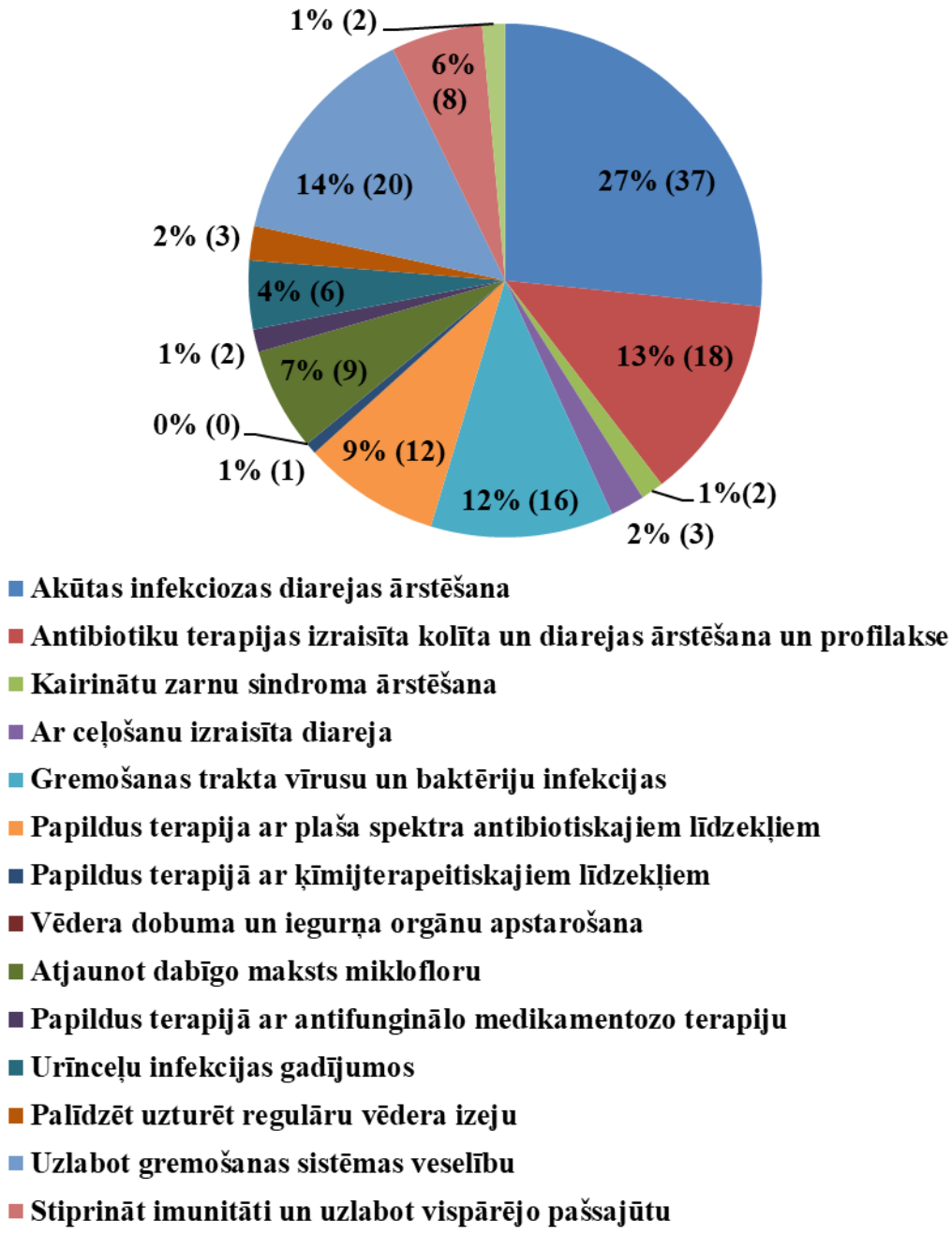


2.5.att. **Probiotiku lietošanas iemesli bērniem**

Izanalizējot datus par probiotiku lietošanas iemesliem bērniem, tika konstatēts, ka visbiežākais probiotiku lietošanas iemesls ir imunitātes stiprināšana un vispārējas pašsajūtas uzlabošana, 33% (4). 25% (3) atzīmēja gremošanas sistēmas veselības uzlabošanu un rotavīrusa infekcijas gadījumu ārstēšanu. 17% (2) gadījumos probiotikas tika lietotas profilaktiskiem nolūkiem (skatīt. 2.5. attēls). Iegūtie dati uzrāda, ka probiotiskie preparāti tiek ieteikti ne tikai konkrētas indikācijas vai diagnozes gadījumā, bet arī imūnsistēmas stiprināšanai, kas ne tikai uzlabo, bet arī regulē pacienta mikrobioma balansu, pasargājot pret dažādo virusiālo patogēnu ietekmi.

Salīdzinot ar citu valsts iegūtajiem datiem probiotikas preparāti tiek ieteikti un nozīmēti galvenokārt imūnsistēmas un gremošanas trakta sistēmas uzlabošanai. Šobrīd zinātnieki nav pilnībā izpētījuši visu probiotisko preparātu sastāvā pieejamo baktēriju celmu efektivitāti bērniem, līdz ar to indikācijas kādos gadījumos preparāts tiek nozīmēts nav plaši definētas (***Euromonitor International, 2016***).

2.2.1.2.Probiotiku lietošanas iemesli pieaugušajiem



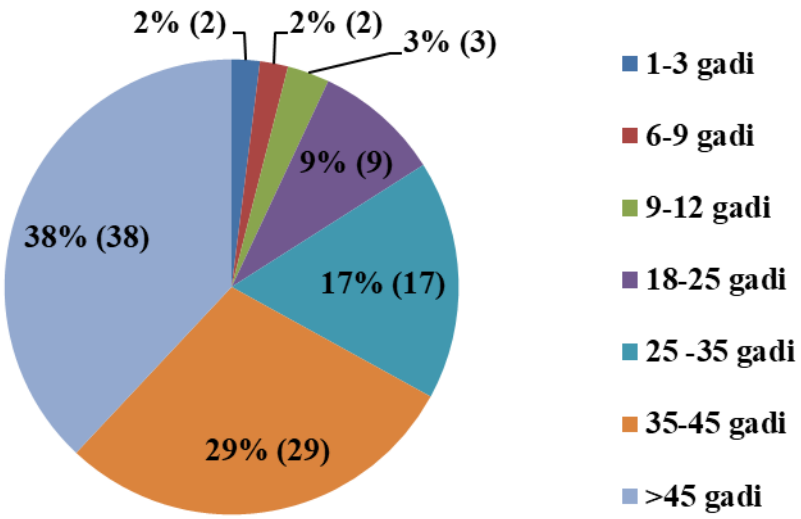
2.6. att. **Probiotiku lietošanas iemesli pieaugušajiem**

Pēc iegūtajiem datiem, 27% (37) respondenti lieto probiotikas akūtas infekciozas diarejas ārstēšanai, 14% (20) gremošanas sistēmas veselības uzlabošanai, 13% (18) maksts mikrofloras atjaunošanai. Neviens no aptaujātajiem pacientiem neizvēlējas atbilžu variantus,

kur probiotikas tiktu nozīmētas, kā papildus terapija ar ķīmijterapijas līdzekļiem (skatīt. 2.6. attēls).

Visbiežāk sastopamie probiotikas lietošanas iemesli pēc autora *Chin-Lee B.* 2014. gada veidotā pētījumu ir kuņģa-zarnu trakta veselības uzturēšana un imūnsistēmas veicināšana un izvairīšanās no medikamentozās terapijas izraisītām blakusparādībām.10 biežākie probiotisko preparātu lietošanas iemesli visā pasaulē 2015. gadā pēc *Innova Market Insights* datiem: gremošanas trakta un aknu veselības veicināšanā (78,5%), imunitātes uzlabošana (36,9%), pašsajūtas uzlabošana (10,3%), bērnu veselības un izturības veicināšana (6,9%), enerģijai un spēkam (6,6%), svara samazināšana un kontrole (5,7%), kaulu veselības veicināšana (5,1%), sirds veselības veicināšana (4,8%), veselības veicināšana sievietēm un garastāvokļa uzlabošana (4,3%). Šādu iegūto datu apkopojums uzrāda, ka galvenokārt probiotikas tiek ieteiktas kuņģa-zarnu trakta veselības uzturēšana un imūnsistēmas veicināšana, tas ir izskaidrojams ar to, ka šai indikācijai ir visplašāk veikti klīniskie pētījumi, kuros ir pierādīta dažādu baktēriju celmu farmakoloģiskā efektivitāte (***Chin-Lee B., et al., 2014***) (***FeldMan M., et al., 2018***).

2.2.2. Vecuma sadalījums



2.7. att. **Probiotiku lietošanas sadalījums pa vecuma grupām**

No aptaujas rezultātiem var secināt, ka visbiežāk probiotikas tika lietotas pieaugušajiem, kuri ir vecāki par 45 gadiem (41%). Vecuma grupās pirms 45 gadiem probiotiku lietotāju skaits samazinās, 31% gadījumu probiotikas lietoja cilvēki vecumā no 35-45 gadiem. Retāka probiotisko preparātu lietošana tika novērota 25-35 (17%) un 18-25 (9%) gadus veciem

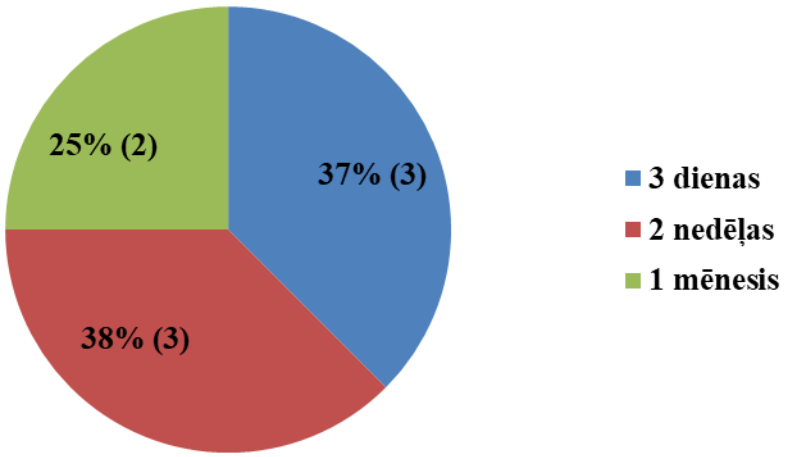
pieaugušajiem. Visretākā probiotisko preparātu lietošana novērojama bērniem: vecumā no 1-3 gadiem (2%), 6-9 gadiem (2%) un 9-12 (3%) (skatīt. 2.7. attēls).

Chin-Lee veiktā pētījuma aptaujas rezultātā tika noskaidrots, ka probiotiku lietotāju vidējais vecums ir 49,5 gadi. Šādus iegūtos datus autors izskaidro ar to, ka šajā vecuma grupā ir lielākais iedzīvotāju skaits, kā arī tiek nozīmētas dažādas medikamentozās terapijas, kas mijiedarbojas ar pacientu mikrobiomu (***Chin-Lee B., et al, 2014***).

2.2.3. Probiotiku terapijas ilgums

Probiotiku bezrecepšu zālēm un uztura bagātinātajiem ir rekomendētie dažādu ilguma terapijas kursi. Probiotiskās terapijas ilgums ir atkarīgs no lietošanas iemesla, jo katram baktēriju celmam ir noteiktās indikācijas un attiecīgais baktēriju daudzums kas būtu jāuzņem.

2.2.3.1. Probiotiku medikamentu un uztura bagātinātāju lietošanas ilgums bērniem



2.8. att. **Probiotisko preparātu lietošanas ilgums bērniem**

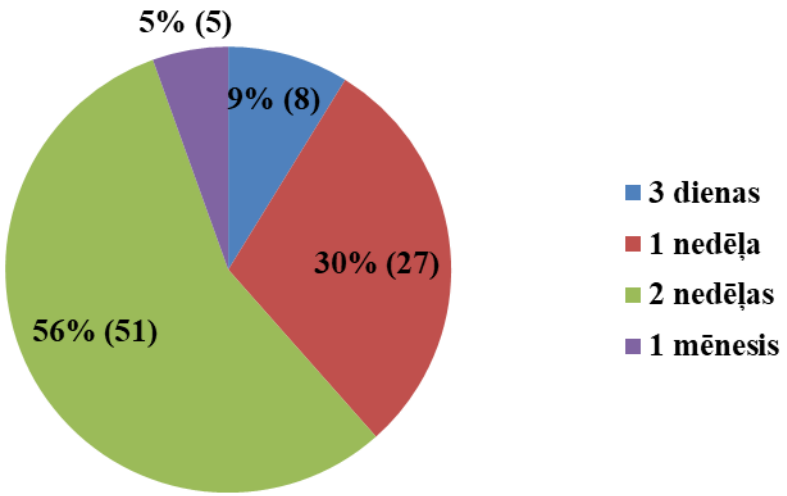
Analizējot iegūtus datus tiek secināts, ka bērniem probiotiskos preparātus visbiežākais terapijas ilgums ir divu nedēļu garumā 37% (3), savukārt trīs vecāki norādīja 38% (3) lietoja 3 dienas un 25% (2) lietoja probiotisko preparātu līdz pat vienam mēnesim. Iegūtie dati uzrāda, ka dažādiem baktēriju celmiem ir nenoteikts terapijas ilgums. Bērniem probiotisko preparātu

terapijas ilgums ir sākot no pāris dienu terapijas līdz pat vairākiem mēnešiem ar atkārtotiem kursiem.

Probiotisko preparātu lietošanas kursa ilgums zīdaiņiem un bērniem līdz 2 gadu vecumam, 2 - 12 gadus veciem bērniem un pieaugušajiem ir dažāds, jo katrai vecuma grupai paredzētas dažādas devas. Piemēram, Enterol® pulveru maksimāla dienas deva bērniem akūtas infekciozas diarejas ārstēšanas gadījumā ir 500 mg 2 reizes dienā. Ja pēc 2 dienu ilgas Enterol® 250 mg preparāta lietošanas diarejas intensitāte nemazinās, izkārnījumos parādās asinis vai gļotas, drudzis, ir jāpārvērtē terapeitiskā pieeja un jāapsver nepieciešamība uzsākt rehidratāciju ar iekšķīgi vai intravenozi lietojamiem šķidrumiem. Probiotiku uztura bagātinātāju lietošanas ilgums arī ir atkarīgs no dienas devas, probiotisko baktēriju daudzumiem vienā zāļu formas vienībā un lietošanas iemesla. vidēji (***Zāļu Valsts aģentūra, ZVA, 2019***) (***Pārtikas un Veterinārais dienests, PVD, 2019***).

Pēc klīniskajiem datiem tiek secināts, ka bērnu probiotiksajiem preparātiem ir ļoti šaura spektra terapeitiskās indikācijas un šo dažādo baktēriju celmu lietošana ir atkarīga no ikdienas laikā uzņemtajām uzturvielām, cik ātra uzņēmība pret dažādiem patogēniem un cik ātri šie patogēni mijiedarbojās uz pacienta kopējo mikrobiomu (***Chin-Lee B., et al, 2014***).

2.2.3.2. Probiotisko preparātu lietošanas ilgums pieaugušajiem



2.9. att. **Probiotisko preparātu lietošanas ilgums pieaugušajiem.**

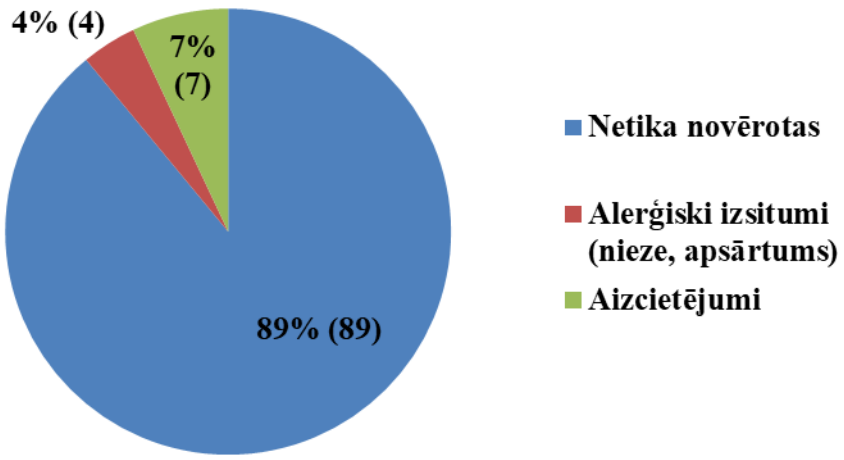
Iegūtie dati par probiotisko preparātu lietošanas ilgumu pieaugušajiem norādīja, ka 56% (51) pacienti probiotikas lieto līdz divām nedēļām, 30% (27) vienu nedēļu, savukārt vismazāk

pacienti aptaujā norādīja ka probiotikas lieto 3 dienas 9% (8) un 1 mēnesi (5) (skatīt 2.9. attēls).

Visplašākais izvēlētais terapijas ilgums pacientiem tika norādītas divas nedēļas, šāds terapijas ilgums, galvenokārt, ir izskaidrojams ar to, kādai indikācijai pacients galvenokārt ir iegādājies šo probiotisko preparātu, piemēram, 37 pacienti atzīmēja, ka galvenokārt probiotikas tika lietotas akūtas infekciozas diarejas gadījumā (skatīt 2.6. attēls).

Probiotisko preparātu lietošanas ilgums akūtas infekciozas diarejas gadījumā ir vismaz 7 dienas, līdz kuņģa-zarnu trakta mikrobioma balanss atjaunojās. Tā kā probiotiskie preparāti ar baktēriju celmiem ir dažādi, tad līdz ar to attiecīgais preparāts var neuzrādīt farmakoloģisko efektivitāti pirmajās dienās, līdz ar to ir nepieciešams izvērtēt katra probiotisko preparātu sastāvu. Šobrīd visā pasaulē probiotiskajos preparātos tiek iekļauti vismaz 3 veidu baktēriju celmu, lai nodrošinātu pēc iespējas labāka preparāta farmakoloģisko efektivitāti, bet tā kā nav pietiekami daudz veikti klīniskie pētījumi par dažādu baktēriju celmu savstarpējo mijiedarbību probiotiskos preparātos, līdz ar to šīs kombinētā baktēriju celmu terapija var neuzlabot veselības stāvokli pacientam. Tāpēc lielāko daļu pacientiem ir nepieciešams turpināt probiotisko preparātu lietošanu, vai nomainīt uz cita veida saturošu baktēriju celmu preparātu, tāpēc terapijas ilgums var būt no 7 dienām vai līdz par 1 mēnesim.

2.2.4. Probiotisko preparātu uzrādītās blakusparādības



2.10. att. **Novērotās blakusparādības bērniem un pieaugušajiem no probiotisko preparātu lietošanas.**

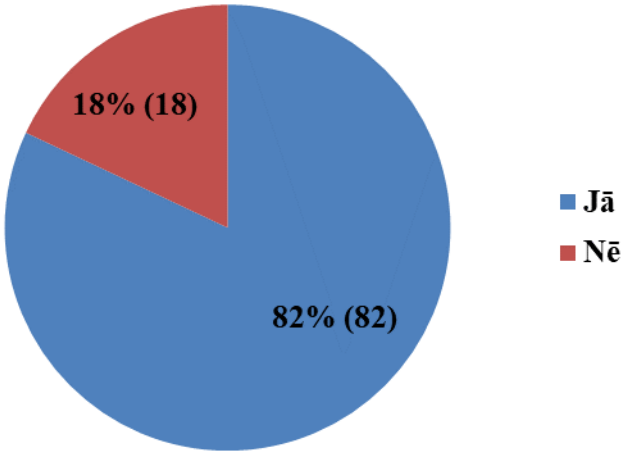
Pēc iegūtajiem datiem, tika noteikts, ka 89% (89) pacientu nenovēroja blakusparādības probiotisko preparātu lietošanas laikā. Savukārt 7% (7) respondentiem norādīja, ka novēroja alerģisko reakciju pazīmes - niezi, apsārtumus, bet 4 % (4) no aptaujātajiem respondentiem ziņoja par aizcietējumiem. Neviens no respondentiem nenorādīja blakusparādības galvassāpes un vemšana (skatīt 2.10. attēls)

Pie ļoti retām iespējamām blakusparādībām pieder kuņģa-zarnu trakta traucējumi, alerģiskās reakcijas (nieze, izsitumi uz ādas) un fungēmija pacientiem, kas var rasties īpaši pacientiem ar centrālās vēnas katetru un kritiski slimiem pacientiem ar nopietniem imūnās sistēmas traucējumiem, retākos gadījumos pacientiem tiek konstatēti aizcietējumi un meteorisms.

Dažu probiotiku bezrecepšu zāļu un uztura bagātinātāju sastāvā ir alergēni, piemēram, piena un sojas proteīni, kas spēj izraisīt alerģiskas reakcijas vai ir kontrindicēti pacientiem ar specifiskām diagnozēm. Probiotiskie preparāti, kuri satur laktozi (Enterol®) ir kontrindicēti pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju. Savukārt probiotiskie preparāti, kuri uzrāda paaugstinātu daudzumu ar bioģenētiskajiem amīniem, spēj izraisīt galvassāpes atsevišķiem pacientiem. Pacientiem ar kuņģa- zarnu trakta traucējumiem 2017. gada veiktā klīniskā pētījumā uzrādīja, ka atsevišķu baktēriju celmi spēj samazināt histamīna daudzumu kuņģī, kas var samazināt pacienta imūnās sistēmas funkcijas (***Pugin B., et al., 2017***) (***Mugiel A., et al., 2014***) (***Zāļu Valsts aģentūra, 2019***).

Šādi dati uzrāda, ka lielāko daļu aptaujāto respondentu netika novērotas blakusparādības, šāds procentuālais blakusparādību novērotais sadalījums pacientiem, tiek izskaidrots ar to, ka 80 % gadījumos baktēriju celmi, mijiedarbojas ar kuņģa-zarnu traktu, neuzrāda sliktus farmakoloģiskos efektus, kā arī neietekmē dažādu paralēli lietotās medikamentozās terapijas.

2.2.5. Probiotisko preparātu lietošana, vadoties pēc veselības speciālistu norādījumiem



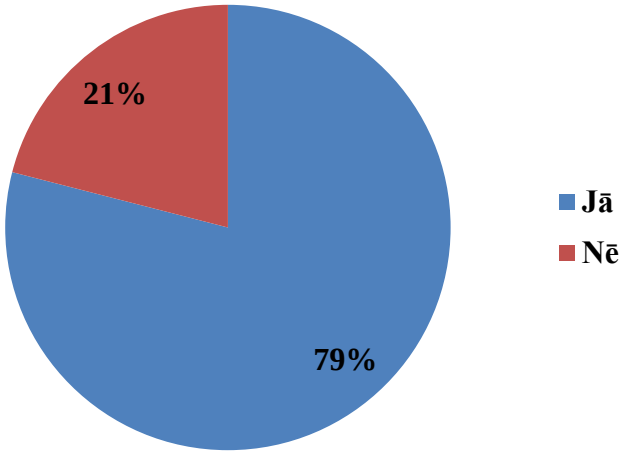
2.11. att. **Probiotisko preparātu lietošana pēc veselības speciālista norādījumiem**

Šajā aptaujas jautājumā tika neskaidrots, vai Jūrmalas aptiekas pacienti lieto probiotiskos preparātus atbilstoši veselības speciālistu norādījumiem. Pēc respondentu norādītajām atbildēm tika secināts, ka 82% (82) no kopēja respondentu skaita ir informēti par pareizu probiotisko preparātu lietošanu un seko ārsta vai farmaceita norādījumiem, bet 18% (18) respondentu norādīja, ka probiotikas nav lietojuši sakarā ar veselības speciālistu norādījumiem (skatīt 2.11. attēls). Pēc iegūtajiem datiem var secināt, ka veselības speciālisti pievērš pastiprinātāku uzmanību, izskaidrojot par dažādu probiotisko preparātu lietošanu. Veselības speciālistu iesaiste pacientu aprūpē ir ļoti svarīga, līdz ar to nozīmējot vai iesakot jebkuru medikamentozo vai uztura bagātinātāju preparātu lietošanu ir nepieciešams izskaidrot to lietošanu, lai samazināt blakusparādību risku pacientiem. Tā kā klīniskajos pētījumos tiek tikai nedaudz izskaidrots par dažādo baktēriju celmu efektivitāti un biopieejamību pacientiem, līdz ar to veselības speciālistiem ir jāvērš pastiprinātāka uzmanība iesakot vai nozīmējot šāda veida preparātus.

2.2.6. Probiotisko preparātu mijiedarbība ar citiem medikamentiem

Šajā aptaujas sadaļā tika noskaidrota pacientu informētība par probiotisko preparātu iespējamām mijiedarbībām ar citām medikamentozajām terapijām, piemēram, antibiotikām un cietiem medikamentiem akūtas vai hroniskas diarejas ārstēšanai. 79% (79) respondentu

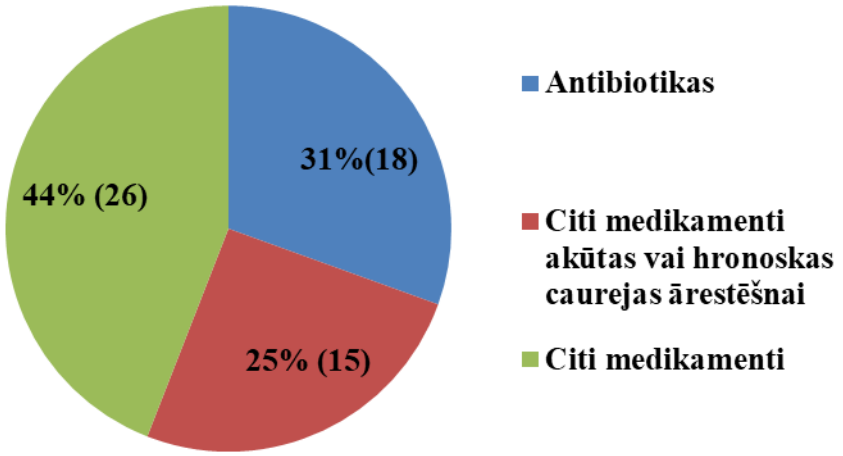
noradīja, ka nelietoja nekādas papildus medikamentozās terapijas, savukārt 21% (21) no respondentiem kombinēja probiotikas ar citiem medikamentiem (skatīt 2.12. attēls).



2.12. att. **Probiotisko preparātu mijiedarbība ar citām medikamentozajām terapijā**

Savukārt, lai noskaidrotu, kādus medikamentus pacienti lieto papildus probiotiskajiem preparātiem, tika secināts, ka 31% (18) no kopēja pacientu skaita lieto probiotiskus preparātus vienlaicīgi ar antibakteriālo medikamentozo terapiju, 25% (15) lieto akūtas vai hroniskas diarejas ārstēšanas medikamentus, bet 44% (26) respondentu lietoja arī citus medikamentus, piemēram, prethipertensijas medikamenti (12), antifungiālie līdzekļi (2), cukura diabēta ārstēšanas zāles (4), antihistamīna liīdzekļus (3), kā arī dažādā veida uztura bagātinātājus (5). Pēc iegūtajiem datiem tiek secināts, ka probiotikas kā papildus terapiju galvenokārt iesaka, lietojot antibakteriālo medikamentoz terapiju, lai pasargātu un uzlabotu kuņģa-zarnu traktu mikrobiomu (skatīt 2.13. attēls).

Gremošanas trakta mikrobioms spēj metabolizet zāļu aktīvas vielas līdz hidrofobiem savienojumiem, šādu savienojumu izveidošanās, ietekmē tālākos absorbcijas procesus, tādejādi izmainot aktīvās vielas farmakoloģisko efektu. Perorālās antibakteriālās medikamentozās terapijas spēj izmainīt zarnu trakta mikrobioma sastāvu, ietekmējot tālākos biotransformācijas un absorbcijas procesus gastrointestinālā traktā (***Velazquez Y.F., Nacheva P.M., 2017***) (***Koppel N., et al., 2017***).



2.13. att. **Probiotisko preparātu mijiedarbība ar citiem medikamentiem**

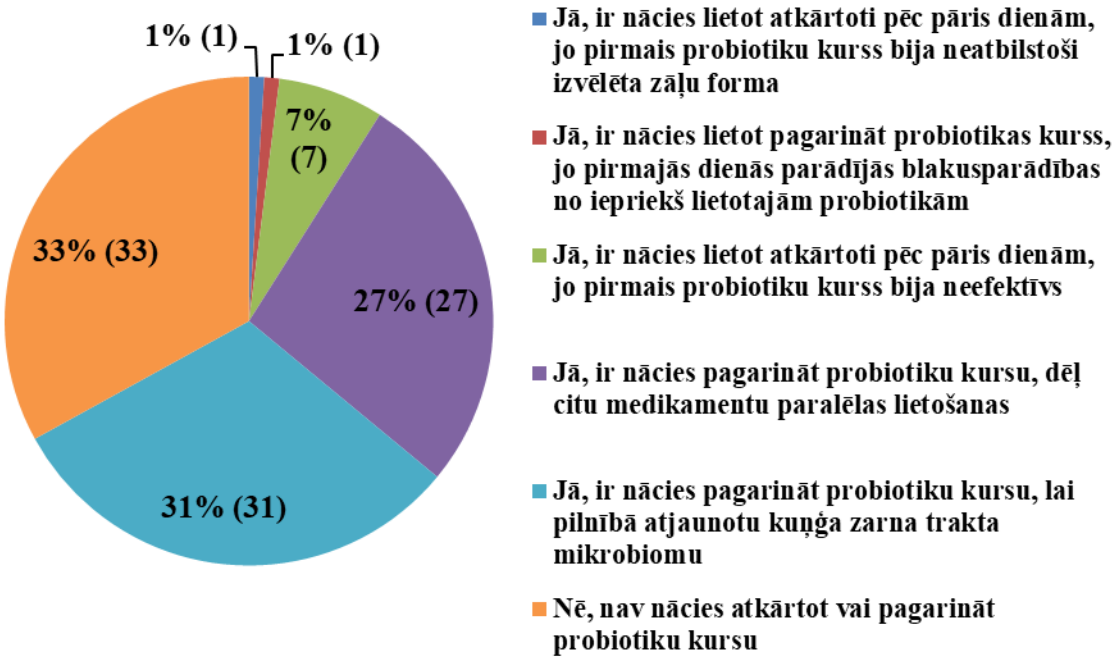
2008. gadā tika publicēti pētījumi par gliklazīda farmakokinētiskajām izmaiņām žurkām ar cukura diabētu, kurām papildus suspensijas veidā, tika dotas trīs baktēriju celmi (*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus* un *Bifidobacterium lactis*), tika noteikts, ka probiotiku klātbūtnē gliklazīda farmakoloģiskā iedarbība mijiedarbojās ar šiem baktēriju celmiem, tādejādi samazinot baktēriju farmakoloģisko efektivitāti (***Matuskova Z., et al., 2014***).

Vienā no klīniskajiem pētījumiem tika pierādīts, ka atsevišķas baktērijas mijiedarbojās ar dažiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, metaprolola metabolisma procesiem, samazinot medikamentozās terapijas efektivitāti, savukārt, lietojot kopā ar lovastatīna, medikamenta iedarbība palielinājās. Probiotisko baktēriju ietekme un antifungiāliem un antihistamīna līdzekļiem pašlaik nav plaši izpētīta.

Vairāku slimību ārstēšanai ir ieteikta specifisku medikamentu lietošana, kas ir kombinētā ar probiotiskiem līdzekļiem. Probiotisku labvēlīgā ietekme ir pierādīta alerģisku slimību ārstēšanā. Alerģiskais rinīts ir imūnā reakcija deguna gļotādā. Specifiska terapija, piemēram antihistamīna līdzekli, dažreiz var būt neefektīvi un izraisīt dažādas komplikācijas. Pēdējās desmitgadēs publicētie pētījumi liecina, ka probiotikas ir noderīgas alerģiska rinīta ārstēšanā, jo tās spēj mazināt simptomu smaguma pakāpi (***Gui Y., et al., 2013***).

Probiotiku kombinācija ar anfungiāliem līdzekļiem ir nozīmēta īpaši *Candida* infekcijas ārstēšanai. Analizējot pieejamos *in vitro* un *in vivo* pētījumus par probiotisko terapijas efektivitāti kandidozes ārstēšanā, tika secināts, ka antibaktēriālai un pretsēnīšu terapijai mutes dobumā, Gastrointestinālā traktā un urogenitālajā sistēmā plaši lieto *Lactobacillus* ģints baktērijas (***Victor H., et al., 2016***).

2.2.7. Probiotisko preparātu atkārtota lietošana

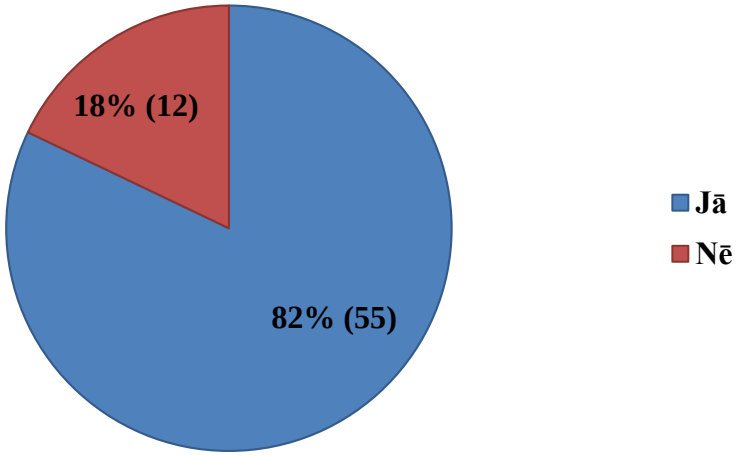


2.14. att. **Probiotiku preparātu atkārtotās terapijas iemesli.**

No visiem iegūtiem datiem var secināt, ka 33% (33) respondentiem nav nācies atkārtot vai pagarināt, 31% (31) ir gadījies pagarināt probiotisko preparātu kursu, lai pilnībā atjaunotu kuņģa - zarnu trakta mikrobiomu, jo netika sasniegts pilnībā farmakoloģiskais efekts, 27% (27) pagarināja terapiju, jo paralēli lietoja citus medikamentus, kuri mijiedarbojās ar probiotisko preparātu baktēriju celmiem, 7% (7) lietoja probiotikas atkārtoti pēc pāris dienām, jo pirmais probiotiku kurss bija neefektīvs. Savukārt 1% (1) ir nācies lietot probiotiskus preparātus atkārtoti pēc pāris dienām, jo pirmais probiotiku kurss bija neatbilstoši izvēlēta zāļu forma (skatīt 2.14. attēls). Lielāku daļu no probiotiku preparātiem, kurus galvenokārt, lieto infekciozās un antibiotiku izraisītās diarejas ārstēšanai, drīkst lietot tik ilgi, kamēr ir novērojama slimības simptomātika.

2.2.8. Probiotisko preparātu kursa pieļaujamais terapijas ilgums

Katram probiotiskā preparāta pircējam, kas kādreiz pagarināja vai atkārtoja probiotisko terapiju, tika uzdots jautājums par to, vai ārsts vai farmaceits informēja, par to cik bieži ir iespējams uzņemt un atkārto probiotisko preparātu ārstēšanās kursu.

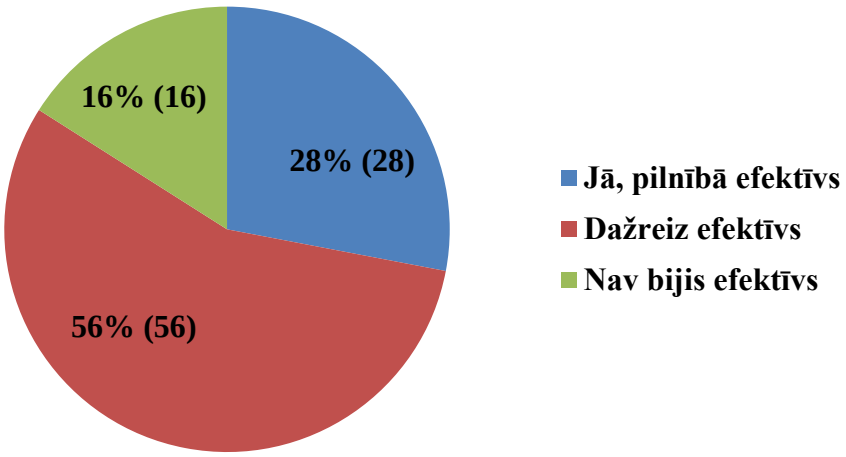


2.15. att. **Pacientu informētība par precīzu probiotisko preparātu lietošanu un terapijas ilgumu**

Rezultātā tika atklāts, ka 82% (55) ir informēti par probiotiskās terapijas pagarināšanas un atkārtošanas nosacījumiem, savukārt 28% (12) nezināja par tiem (skatīt 2.15. attēls).

Uz šo aptaujas jautājumu atbildēja tikai tie pacienti, kuriem kādreiz gadījās pagarināt vai atkārtot probiotisko terapiju un lielākā daļa no tiem sekoja precīzai probiotisko preparātu lietošanai, tas nozīme, ka pacienti ir informēti par probiotisko preparātu atkārtotas lietošanas nosacījumiem. Svarīgi, ka lielākā daļā no probiotisko medikamentu un uztura bagātinātāju aprakstos nav informācijas par probiotiku kursa atkārtojumiem, tāpēc ir nepieciešama konsultācija ar veselības aprūpes speciālistiem.

2.2.9. Probiotiskā preparāta efektivitātes novērtējums

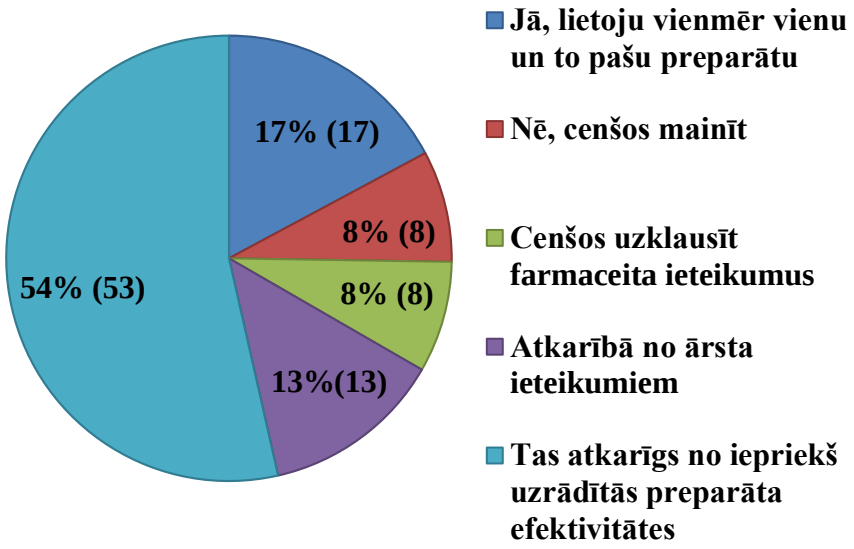


2.16. att. **Probiotiskā preparāta efektivitātes novērtējums**

Pēc Jūrmalas aptiekā iegūto rezultātu analīze, tika secināts, ka 56% (56) respondentu novērtēja probiotisko preparātu iedarbību kā dažreiz efektīvu, 28% (28) novērtē to kā pilnībā efektīvu, bet 16% (16) nav apmierināti ar probiotisko preparātu lietošanu un nenovēroja uzlabojumus no to lietošanas (skatīt 2.16. attēls).

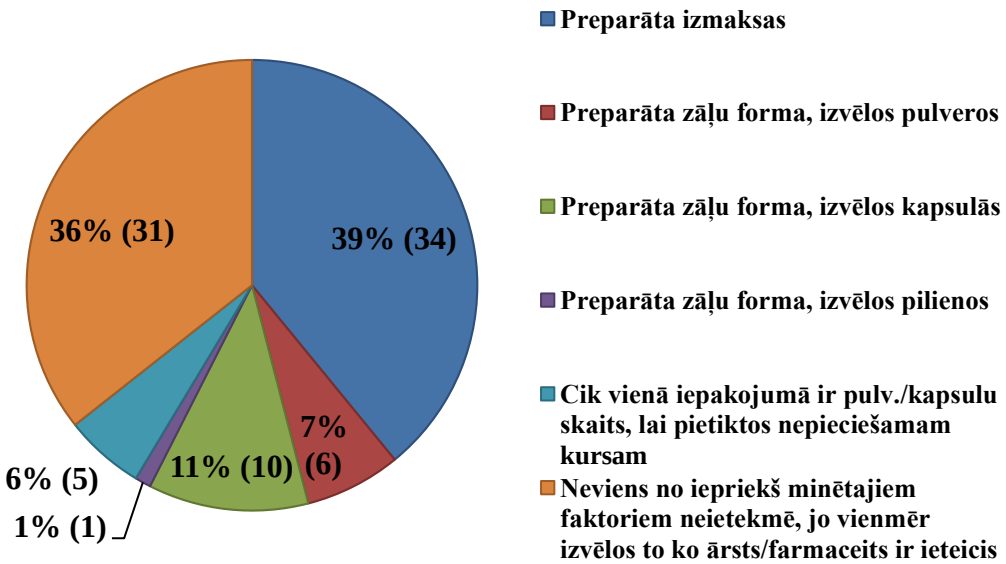
Viens no klīniskajiem pētījumiem norādīja, ka probiotikas dažās indikācijās nesamazina klīniskos simptomus, kā piemēra, gastroenterīta simptomus bērniem 14 dienu laikā un nebija labākas par *placebo*. Abos pētījumos nevēlamo blakusparādību rādītāji grupā, kuri saņēma probiotikas, un grupā, kas saņēma *placebo* bija līdzīgi. Pētnieki secināja, ka *Lactobacillus rhamnosus* baktērijas ir neefektīvas vidēji smaga vai smaga gastroenterīta ārstēšanai bērniem. Šie negatīvie pētījuma dati pierada, ka ne visi probiotisko baktēriju celmi ir piemēroti specifisku slimību ārstēšanai, bet ir pieradīts, ka probiotikas, izņemot *Lactobacillus rhamnosus*, var būt efektīvas infekciozas diarejas gadījumos. Līdzīgi rezultāti ir novērojami "Global Data 1Q2017" aptaujas secinājumos, 53% no patērētāju domā, ka probiotiskiem preparātiem ir pozitīva ietekme uz veselību (***LaMont J. M., 2018***) (***O'Shea E., 2018***).

2.2.10. Faktori, kas visbiežāk ietekmē probiotisko preparātu izvēli



2.17. att. **Dažādu probiotisko preparātu izvēles iemesli**

Pēc iegūto aptaujas datu apstrādes tika secināts, ka 54% (53) cenšas lietot probiotiskus preparātus atkarībā no iepriekš uzrādītās preparātu efektivitātes, 17% (17) respondentu vienmēr lieto vienu un to pašu preparātu, 13% (13) lieto tikai tos preparātus, kurus ieteica ārsts, 8% (8) cenšas uzklausīt farmaceita ieteikumus, pārējie respondenti 8% (8) atbildēja, ka cenšas mainīt preparātus (skatīt 2.17. attēls). Šie dati pierādīja, kā visiem respondenti ir ieinteresēti turpmākā probiotisko preparātu lietošanā un lielāka daļa no tiem izvēlēsies tikai tos, preparātu, kas paradīja labāku efektivitāti slimības vai profilakses gadījumos.

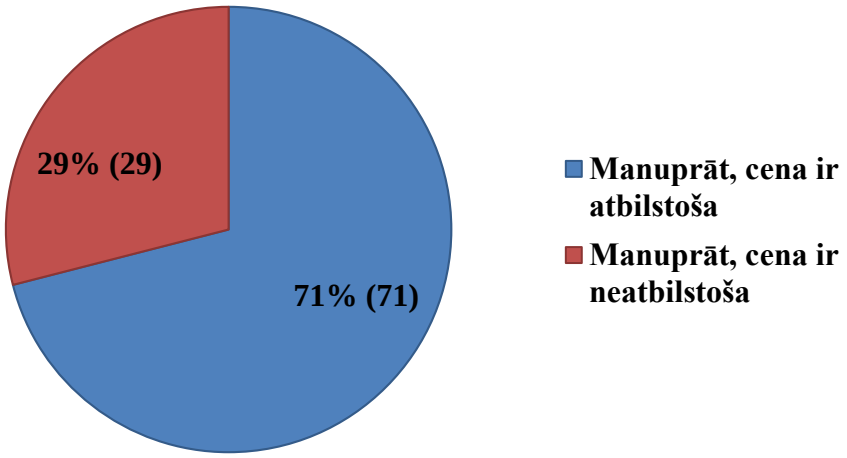


2.18. att. **Faktori, kas ietekmē probiotisko preparātu izvēli.**

Apkopojot iegūtus datus, secināts, ka 39 % (34) no aptaujas dalībnieku izvelējas probiotiskos preparātus atkarība no preparāta izmaksas, 7 % (6) izvēlējas pulverus suspensiju pagatavošanai, 11% (10) zāļu formu - kapsulas un 1 % (1) zāļu formu- pilienus. 6 % respondentu pērk preparātus, kuru iepakojumā ir nepieciešams terapeitiskajam kursam attiecīgais kapsulu vai pulveru skaits. Savukārt 36% (31) vienmēr lieto tikai tos probiotikas, kurus ieteica ārsts vai farmaceits (skatīt 2.18. attēls).

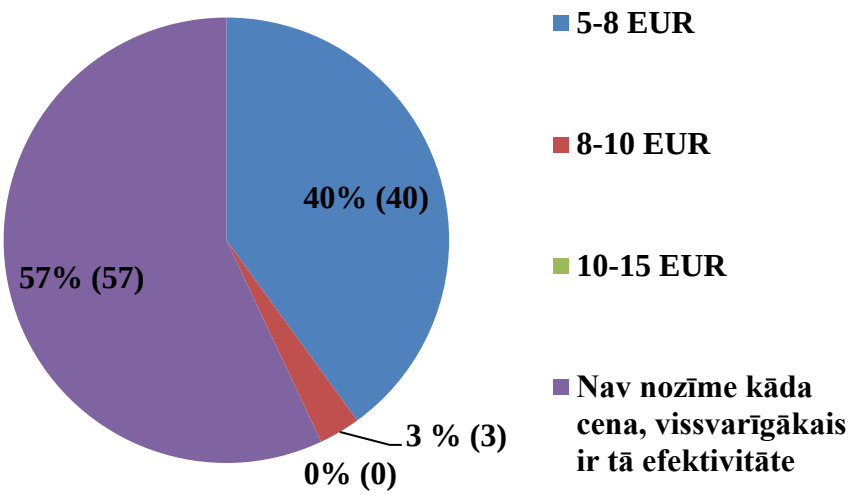
Apkopoti dati liecina par to, ka veselības aprūpes speciālistu ieteikumiem ir nozīmīga loma. Daži respondenti izvēlējas sev piemērotāku preparātu atkarībā no tā zāļu formas un, galvenokārt, izvelējas pulverus suspensiju pagatavošanai. To var izskaidrot ar to, ka pacienti dod priekšroku šķidrai zāļu formai.

2.2.11. Probiotisko preparātu cenu atbilstība



2.20.att. **Probiotiku cenas atbilstības novērtējums.**

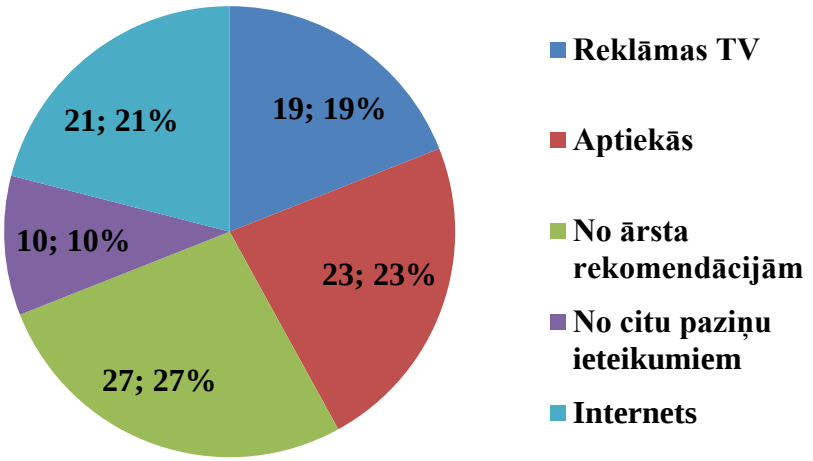
Apkopojot visus iegūtus datus, tika secināts, ka 71% (71) no respondentiem novērtē, ka preparātu cenas ir atbilstošas, bet 29% (29) no kopēja respondentu skaita ir neapmierināti ar preparāta cenu. Lielāka daļa no viņiem pērk Linex®, Enterol® un FibroLakts Healinature® probiotikas, jo šiem preparātiem ir raksturīga augsta efektivitāte, liela izplatība un salīdzinoši zemas cenas. Citi lieto dārgākus probiotiskos preparātus kā Linex Forte®, Compliflora Family®, Lactobex® un citus, jo to saturā ir vairāk labvēlīgo baktēriju celmu un līdz ar to palielinās preparāta efektivitāte (skatīt 2.20. att.).



2.21. att. **Vēlamais probiotisko preparātu cenu diapazons**

Savukārt noskaidrojot pacientu vēlamo probiotisko preparātu cenu diapazonu, tika iegūti sekojoši dati. 57% (57), vairāk nekā puse pacientu noradīja, ka viņuprāt nav nozīmes kāda ir preparāta cena, vissvarīgākais ir efektivitāte. 40% (40) izvēlējas mazāko cenu diapazonu no 5- 8 EUR. Neviens neizvēlējas variantu ar diapazonu no 10 - 15 EUR. Savukārt tikai 3% (3) respondenti atzīmēja diapazonu no 8 - 10 EUR, šajā cenu diapazonā atrodas lielākā daļa no pieejamiem probiotiskajiem preparātiem Latvijas farmācijas tirgū, līdz ar to var secināt, ka lielākā daļa no aptaujātajiem respondentiem ir apmierināti un saprot, kāpēc probiotisko preparātu izmaksas sasniedz attiecīgo cenu diapazonu (skatīt. 2.21. att.).

2.2.12. Biežākie informācijas avoti par probiotiskajiem preparātiem



2.22. att. **Informācijas avoti par probiotiskajiem preparātiem.**

Izanalizējot aptaujas rezultātus, var secināt, ka 27% (27) no respondentiem saņem informāciju par probiotikām no ārsta rekomendācijām, 23% (23) – no farmaceita rekomendācijām, 21% (21) – Internetā, 19% (19) – no televīzijas un 10% (10) respondentu uzzināja par probiotikām no paziņu ieteikumiem (skatīt 2.22. attēls).

Rezultāti pieradīja, ka lielāka daļa pacientu paļaujas uz veselības aprūpes speciālistu zināšanām un ieteikumiem, tāpēc ārstiem un farmaceitiem ir nepieciešams sekot līdzi probiotisko preparātu pētījumiem un jaunumiem, lai sniegt kvalitatīvu konsultāciju par to efektivitāti un lietošanu.

Chin-Lee autora veiktajā aptaujā tika norādīts ka visbiežākais informācijas avots par probiotisko preparātu pieejamību un efektivitāti, ASV pacienti norādīja, ka tie ir draugu un paziņu ieteikumi, kam sekoja ārsta (22,4%) vai ģimenes locekļu (20,4%) ieteikumi. Pieci respondenti pieminēja televīzijas vai radio reklāmas (10,2%). Lai uzzinātu vairāk par probiotikām, lielākā daļa respondentu vispirms vēršas pie sava ārsta (49 no 80 respondentiem, 61,3%) vai farmaceita (41 no 80 atbildēm, 51,3%). Ir jāatzīmē, ka aptaujas respondenti dod priekšroku ieteikumiem no tiem cilvēkiem, kurus viņi personīgi zina un var uzticēties, tāpēc veselības aprūpes speciālistam ir liela nozīme, iesakot ne tikai probiotisko preparātu, bet jebkādu citu veidu medikamentozo terapiju. Gandrīz piektā daļa aptaujas dalībnieku skaita izteica vēlmi iegūt informāciju par probiotikām interneta resursos, bet šāda veida informācijas avoti ne vienmēr ir patiesi un precīzi (***Chin-Lee B., et al., 2014***).

SECINĀJUMI

1. Veicot probiotisko preparātu aprites analīzi tika secināts, ka Jūrmalas aptiekā ir pieejamas 21 probiotisko preparātu veidi, trīs no tiem ir reģistrēti kā bezrecepšu medikamenti kapsulu un pulveru zāļu formā, savukārt 14 probiotiku saturošie preparāti ir reģistrēti, kā uztura bagātinātāji, kuri galvenokārt tiek dozēti kapsulu, pulveru un pilienu zāļu formā. Tika noteikts, ka visbiežāk probiotiku sastāvā iekļauj *Bifidobacterium* un *Lactobacillus* celma probiotikās baktērijas un pirktākie probiotiskie preparāti ir Linex caps.® un Compliflora Family caps.®;
2. Pēc sociālās aptaujas rezultātu analīzēs tika noskaidrots, ka visbiežākie probiotisko preparātu lietošanas cēloņi ir saistīti ar akūtas infekciozas diarejas ārstēšana, imunitātes, vispārējas pašsajūtas un gremošanas trakta veselības uzlabošana. Pacienti novērtēja probiotisko preparātu iedarbību, galvenokārt, kā dažreiz efektīvu un pilnīgi efektīvu, tika secināts, ka 84 aptaujātie respondenti ir apmierināti ar probiotisko preparātu lietošanu, no tiem 16 nenovēroja uzlabojumus no probiotiku lietošanas.
3. Visplašākais izvēlētais terapijas ilgums pacientiem tika norādītas divas nedēļas, kas galvenokārt atkarīgs no tā, kādai indikācijai pacients ir iegādājies probiotisko preparātu., tika secināts, ka 70 % gadījumā respondenti izvēlējās atbilstošu probiotisko preparātu attiecīgajai indikācijai.
4. Tika noteikts, ka 89 pacientiem netika novērotas blakusparādības probiotisko preparātu lietošanas laikā. Dati norādīja, ka pacienti lieto probiotiskos preparātus vienlaicīgi ar antibakteriālo medikamentozo terapiju un akūtas hroniskas diarejas ārstēšanas medikamentiem, bet atsevišķa daļa respondentu lietoja arī citus medikamentus, piemēram, prethipertensijas, antifungiālus, antihistamīna līdzekļus, cukura diabēta ārstēšanas zāles, kā arī dažādā veida uztura bagātinātājus. Baktērijas spēj ietekmēt zāļu aktīvo vielu biotransformācijas procesus.
5. Probiotisko preparātu un uztura bagātinātāju cenu analīzes apkopošanas rezultāta Jūrmalas aptiekā tika noteikts, ka pirktāku probiotisko preparātu cenu diapazons ir no 4,12 līdz 12,42 Eiro. Apkopojot visus iegūtus datus, tika secināts, ka 71 respondenti novērtē probiotisko preparātu cenas, kā atbilstošas. Vairāk nekā puse pacientu noradīja, ka viņuprāt nav nozīmes kāda ir preparāta cena, vissvarīgākais ir tā uzrādītā efektivitāte.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. **Abdelmannan D.K. et al.** Expanding the Research on Gut Microbiota in Health and Disease. *Ibnosina Journal of Medicine & Biomedical Sciences.* 2018;10(6):181-183;
2. **Al-Badr A., Al-Shaikh G**. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2013;13(3):359 – 367;
3. **Alok A., et al.** Probiotics: A New Era of Biotherapy. *Advanced biomedical research*. 2017;6:31;
4. **American Museum of Natural History**. Meet Your Microbiome. 2018. [tiešsaiste] – [atsauce 25.04.19.]. Pieejams: https://www.amnh.org/explore/science-topics/microbiome-health/meet-your-microbiome;
5. **Batchelor H.K**. Formulations for children: problems and solutions. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(3):405-18.
6. **Canani R.B., et al**. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ (Clinical research edition)*. 2007;335(7615):340;
7. **Chandramouli V., et al.** An improved method of microencapsulation and its evaluation to protect Lactobacillus spp. in simulated gastric conditions. *Journal of microbiological methods*. 2004;56(1):27-35;
8. **Chin-Lee B., et al.** Patient experience and use of probiotics in community-based health care settings. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1513–1520;
9. **Choi M.S., et al.** The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*. 2018;130:164-171;
10. **Ciorba M.A..** A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012; 10(9):960-8;
11. **Daisy M.A.E.** Microbial perturbations and modulation in conditions associated with malnutrition and malabsorption. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016;30(2):161-172;
12. **Davis C.P.** *Normal Flora.* In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 6;
13. **Euromonitor International.** Probiotics: Evolution of Digestion and Immune Support Probiotics (Part One). 2016 [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019.]. Pieejams:

https://www.euromonitor.com/probiotics-evolution-of-digestion-and-immune-support-probiotics-part-one/report

14. **FAO/WHO Working Group**. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Guidelines for evaluation of probiotics in food. 2002;
15. **FeldMan M., et al.** Cultivate Your Probiotic Performance: Market Trends and Innovative Solutions. [tiešasaite] – [atsauce 12.05.2109]. Pieejams: https://www.probiotaevent.com/wp-content/uploads/2019/01/Probiotics_Whitepaper_A4_10_2018_showpad.pdf#page=8&zoom=auto,-158,721
16. **Fernandez E., et al**. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53–72;
17. **Gbassi G.K., Vandamme T**. Probiotic encapsulation technology: from microencapsulation to release into the gut. *Pharmaceutics*. 2012;4(1):149–163;
18. **Global Market Insights Inc.** Probiotics Market Size to Exceed USD 64 Billion by 2023. 2016 [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019.]. Pieejams: https://www.prnewswire.com/news-releases/probiotics-market-size-to-exceed-usd-64-billion-by-2023-global-market-insights-inc-578769201.html
19. **Goldstein E.J.C., et al**. Lactobacillus Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(2):S98–S107;
20. **Gordiyenko P.A., et al**. Scientific substantiation of development of new medicinal forms of probiotics (literature review and results of our own experiments). 2015;32(219):121-127 (in Russian);
21. **Govender M., et al.** A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs. Non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2013;15(1):29-43;
22. **Gu Q., Li P.** Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria, Mode of Action and Role in Human. In: Rao V, Rao L, editors. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. Toronto: InTech; 2016. p.135-148;
23. **Guarner F., et al**. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2017;
24. **Gui Y., et al.** Treatment of allergic rhinitis with probiotics: an alternative approach. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(8):465-8;

25. **Ham J.S., et al.** Complete genome sequence of Bifidobacterium longum subsp. longum KACC 91563. *Journal of Bacteriology*. 2011;193(18):5044;
26. **Hao W.L., Lee Y.K.** Microflora of the Gastrointestinal Tract: a review. *Methods in Molecular Biology*. 2004;268:491-502;
27. **Heilsikov Rytter M.J., et al.** The Immune System in Children with Malnutrition - A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2014;9(8): e105017;
28. **Hojsak I**. Probiotics in Children: What Is the Evidence? *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2017;20(3):139–146;
29. **Holscher H.D**. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172–184;
30. **Islam S.U.** Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore*. 2016;95(5):e2658;
31. **Yatsunenko T., et al.** Human gut microbiome viewed across age and geography." Nature. 2012;486(7402):222-7;
32. **Yoo D.H., et al.** Gut Microbiota-Mediated Drug Interactions with Lovastatin. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014;42(9):1508-1513;
33. **Kelesidis T., Pothoulakis C.** Efficacy and safety of the probiotic Saccharomyces boulardii for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(2):111–125;
34. **Khalighi A., et al.** Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification. Mode of Action and Role in Human Nutrition. In: Rao V, Rao L, editors. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. Toronto: InTech; 2016. p. 20-39.
35. **Koppel N., et al**. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017;356(6344):eaag2770;
36. **LaMont J. T.** Probiotics for Children with Gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2076-2077;
37. **Lenoir-Wijnkoop I., et al.** Public health and budget impact of probiotics on common respiratory tract infections: a modelling study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122765;
38. **Łukaszewicz M**. Saccharomyces cerevisiae var. boulardii – Probiotic Yeast. In: Rigobelo E. editor. *Probiotics*. São Paulo: In Tech; 2012. p. 385-398;
39. **Makarova S.G., Namazova – Baranova L.S**. Intestinal Microbiota and Use of Probiotics in Pediatric Practice: News. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1):38-45 (in Russian);
40. **Man W.H., et al**.The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(5):259-270;

41. **Marsland B.J. et al.** Host–microorganism interactions in lung diseases. Nature Reviews Immunology 14, 2014,827-835;
42. **Matuskova Z., et al.** Administration of a Probiotic Can Change Drug Pharmacokinetics: Effect of E. coli Nissle 1917 on Amidarone Absorption in Rats. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87150;
43. **Melgar-Lalanne G., et al.** *Lactobacillus plantarum: An overview with emphasis in biochemical and healthy properties*. In: Campos AIP, Mena AL, editors. Lactobacillus: classification, uses and health implications. Mexico; Nova Publishing; 2012. p. 1-31;
44. **Millon M., et al.** Gut microbiota and malnutrition. *Microbioal Pathogenesis*. 2017;106:127-138;
45. Ministru kabineta noteikumi 2006.gada 9.maijā Nr.376 "Zāļu reģistrēšanas kārtība" [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019]. Pieejams: https://likumi.lv/doc.php?id=138149;
46. **Ministru kabineta noteikumi 2015. gada 1. decembrī Nr.685** "Prasības uztura bagātinātājiem" [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019]. Pieejams: https://likumi.lv/doc.php?id=278387;
47. **Mueller E.R., et al**. Female urinary microbiota. *Current opinion in urology*. 2017;27(3):282–286;
48. **Mugiel A., et al.** The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends inFood Science & Technology*. 2014;39(2):146-155;
49. **Mulder M., et al**. The effect of antimicrobial drug use on the composition of the genitourinary microbiota in an elderly population. *BMC Microbiology*. 2019;19(1):1-7;
50. **Nader-Macias M.E.F., Tomas M.S.J**. Profiles and technological requirements of urogenital probiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2015;92:84-104;
51. **Ó Cuív P., et al**. Enterococcus faecalis AHG0090 is a Genetically Tractable Bacterium and Produces a Secreted Peptidic Bioactive that Suppresses Nuclear Factor Kappa B Activation in Human Gut Epithelial Cells. *Frontiers in Immunolpgy*. 2018;9:790;
52. **O'Shea E.** Trending products in the probiotics space. 2018 [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019.]. Pieejams: https://www.naturalproductsinsider.com/probiotics/trending-products-probiotics-space;

53. **O'Callaghan A., van Sinderen D.** Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:925;
54. **Pandey K.R., et al**. Probiotics, prebiotics and synbiotics - a review. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;52(12):7577–7587;
55. **Parvez S., et al.** Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*. 2006;100(6): 1171-85;
56. **Pārtikas un Veterinārais Dienests (PVD).** Latvijas Uztura Bagatinataju reģstrs. 2019 [tiešsaite] – [atsauce 12.05.2019]. Pieejams: https://registri.pvd.gov.lv/ub;
57. **Periayah M.H., et al.** Chitosan: A Promising Marine Polysaccharide for Biomedical Research. *Pharmacognosy reviews*. 2016;10(19):39-42;
58. **Pugin B., et al.** A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial ecology in health and disease*. 2017 Jan 1;28(1):1353881;
59. **Tiago S., et al.** The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;363(1–2):1-25;
60. **Tsai Y.L., et al**. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*. 2019;26(1):3;
61. **Velázquez Y.F., Nacheva P.M.** Biodegradability of fluoxetine, mefenamic acid, and metoprolol using different microbial consortiums. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(7): 6779-6793;
62. **Verna E.C., Lucak S.** Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2010;3(5);307-19;
63. **Victor H., et al.** Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;9(1):1143–1153;
64. **Wilson I.D., Nicholson J.K.** Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2016;179: 204–222;
65. **Zāļu Valsts Aģentūra (ZVA).** Latvijas Zāļu reģistrs. 2019 [tiešsaiste] – [atsauce 18.04.2019.]. Pieejams: https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/;
66. **Zommiti M., et al.** Evaluation of Probiotic Properties and Safety of Enterococcus faecium Isolated From Artisanal Tunisian Meat "Dried Ossban". *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1685;
67. **Сабельникова Е.А.** Клинические аспекты дисбактериоза кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;3:111-116.

PIELIKUMI

Pielikums 1.

Aptaujas anketa. "Dažādu sugu dzīvotspējīgo pienskābo baktēriju bezrecepšu medikamentu un uztura bagātinātāju aprite Jūrmalas aptiekās"

Labdien, esmu Latvijas Universitātes, Medicīnas Fakultātes, 3. kursa farmācijas bakalaura studente. Sava bakalaura darba ietvaros veicu anketēšanu par dažādu probiotiku efektivitāti un pieejamību, tādēļ aicinu Jūs atbildēt uz aptaujas jautājumiem. Tās aizpildīšana Jums prasīs ne vairāk kā 10-15 minūtes. Aptauja ir anonīma un ievāktie dati tiks izmantoti tikai apkopotā veidā.

1) Labās baktērijas tiek iegādātas: atzīmējiet ar krustiņu attiecīgajā ailē -[ ]

- Pieaugušajiem: [ ], **lūdzu norādiet jūsu vecumu*:
  - ◯ 18 – 25
  - ◯ 25 – 35
  - ◯ 35 – 45
  - ◯ > 45
- Bērniem: [ ] *lūdzu norādiet bērna vecumu*:
  - ◯ 0 – 12 mēnešus vecs
  - ◯ 1 – 3 gadus vecs
  - ◯ 3 – 6 gadus vecs
  - ◯ 6 – 9 gadus vecs
  - ◯ 9 – 12 gadus vecs

2) Probiotiku lietošanas ilgums:

◯ 1 dienu

◯ 3 dienas

◯ 1 nedēļu

◯ 2 nedēļas

◯ 1 mēnesi

◯ 3 mēnešu kurss

3) Izmantotā probiotiku deva:

◯ 1 kapsula/pulveris dienā

◯ 2 kapsulas/pulveri dienā

◯ 3 kapsulas/pulveri dienā

◯ 4 kapsulas/pulveri dienā

◯ 5 – 10 pilieni dienā

◯ 10 – 20 pilieni dienā

4) Probiotiku lietošanas iemesls:

◯ Akūtas infekciozas diarejas ārstēšanai

◯ Antibiotiku terapijas izraisīta kolīta un diarejas ārstēšanai un profilaksei

◯ Kairinātu zarnu sindroma ārstēšanai

◯ Rotavīrusu infekcija zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem

◯ Ar ceļošanu izraisīta diareja

◯ Gremošanas trakta vīrusu un baktēriju infekcijas

◯ Papildus terapija ar plaša spektra antibiotiskajiem līdzekļiem

◯ Papildus terapijā ar ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem

◯ Vēdera dobuma un iegurņa orgānu apstarošana

◯ Atjaunot dabīgo maksts miklofloru

◯ Papildus terapijā ar antifungiālo medikamentozo terapiju

◯ Urīnceļu infekcijas gadījumos

◯ Palīdzēt uzturēt regulāru vēdera izeju

◯ Uzlabot gremošanas sistēmas veselību

◯ Stiprināt imunitāti un uzlabot vispārējo pašsajūtu

◯ Profilaktiskiem nolūkiem (lūdzu norādiet, kādam tieši): _____

◯ Cits iemesls (lūdzu norādiet kāds):_____

5) Lūdzu, atzīmējiet, kuras probiotikas Jūs iegādājieties:

<u>Bezrecepšu medikaments:</u>

◯ Enterol® kaps.

◯ Enterol® pulv.

◯ Linex® kaps.

◯ Linex forte®

<u>Uztura bagātinātājs:</u>

◯ Linex babydrops®

◯ Liveo drops®

◯ Compliflora drops®

◯ Biogaia Protectis® pil.

◯ Lactobex pulv. ®

◯ Lactobex baby pulv.®

◯ Lactobex kaps ®

◯ LYL Biotic®

◯ Compliflora® kaps.

◯ Compliflora® pulv.

◯ Liveo ®caps.

◯ Liveo baby® pulv.

◯ LactoSeven® tab.

◯ Eccocillin® vaginālās svecītes

◯ Cits variants (lūdzu norādiet kāds): _____

6) Vai vienmēr probiotikas lietojāt tā kā ārsts/farmaceits bija norādījis?

◯ Jā

◯ Nē

7) Vai esiet informēts par citu zāļu lietošanu kopā ar probiotikām?

◯ Jā

◯ Nē

10) Vai Jums ir nācies lietot citus medikamentus paralēli lietojot arī probiotikas?

◯ Antibiotikas (**ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, pārejiet uz **11. jaut.***)

◯ Citus medikamentus akūtas vai hroniskas diarejas ārstēšanai (**ja atzīmējāt šo variantu, lūdzu, pārejiet uz **12. jaut.)***

◯ Citus (lūdzu norādiet, kādus tieši) ((**ja atzīmējāt šo variantu lūdzu pārejiet uz **13. jaut***.):_____

11) Vai ārsts/farmaceits ir Jūs informējis, ka lietojot vienlaicīgi antibiotikas un probiotikas, ir nepieciešams ievērot vismaz 3 h laika diapazonu starp abiem šiem preparātiem?

◯ Jā

◯ Nē

12) Vai ārsts/farmaceits ir Jūs informējis, ka lietojot vienlaicīgi citus pret diarejas medikamentus un probiotikas, ir nepieciešams ievērot vismaz 3 h laika diapazonu starp abiem šiem preparātiem?

◯ Jā

◯ Nē

13) Vai ārsts/farmaceits ir Jūs brīdinājis par iespējamo mijiedarbību ar citu medikamentu lietošanu probiotiku terapijas laikā?

◯ Jā

◯ Nē

14) Vai esiet novērojis kādu no zemāk minētajām blakusparādībām, lietojot probiotikas preparātus?

◯ Nē, neesmu novērojusi nekādas blakusparādības

◯ Alerģiski izsitumi (Nieze, apsārtums)

◯ Galvassāpes

◯ Vemšana

◯ Aizcietējumi

◯ Citi (lūdzu norādiet)_____

15) Vai Jums ir nācies atkārtot/pagarināt probiotiku kursu?

◯ Jā, ir nācies lietot atkārtoti pēc pāris dienām, jo pirmais probiotiku kurss bija neefektīvs

◯ Jā, ir nācies lietot atkārtoti pēc pāris dienām, jo pirmais probiotiku kurss bija neatbilstoši izvēlēta zāļu forma

◯ Jā, ir nācies lietot pagarināt probiotikas kurss, jo pirmajās dienās parādījās blakusparādības no iepriekš lietotajām probiotikām

◯ Jā, ir nācies pagarināt probiotiku kursu, dēļ citu medikamentu paralēlas lietošanas

◯ Jā, ir nācies pagarināt probiotiku kursu, lai pilnībā atjaunotu kuņģa zarna trakta mikrobiomu

◯ Nē, nav nācies atkārtot vai pagarināt probiotiku kursu

16) Vai ārsts/farmaceits ir Jūs informējis, par to cik bieži/ilgi drīkst lietot vai atkārtot probiotiku kursu?

◯ Jā

◯ Nē

17) Vai Jūsuprāt vienmēr ieteiktais vai izvēlētais probiotikas preparāts ir bijis efektīvs?

◯ Jā, pilnībā efektīvs

◯ Dažreiz efektīvs

◯ Nav bijis efektīvs

18) Kādi faktori ietekmē Jūsu probiotikas izvēli?

◯ Preparāta izmaksas

◯ Preparāta zāļu forma, izvēlos pulveros

◯ Preparāta zāļu forma, izvēlos kapsulās

◯ Preparāta zāļu forma, izvēlos pilienos

◯ Cik vienā iepakojumā ir pulv./kapsulu skaits, lai pietiktos nepieciešamam kursam

◯ Neviens no iepriekš minētajiem faktoriem neietekmē, jo vienmēr izvēlos to ko ārsts/farmaceits ir ieteicis

◯ Citi faktori (lūdzu norādiet kādi):_____

19) Vai Jūsu izvēlētajam preparātam, Jūsuprāt, ir atbilstoša cena?

◯ Manuprāt, cena ir atbilstoša

◯ Manuprāt, cena ir neatbilstoša

20) Vai vienmēr izvēlieties/iegādājieties vienu un to pašu probiotikas preparātu?

◯ Jā, lietoju vienmēr vienu un to pašu preparātu

◯ Nē, cenšos mainīt preparātus

◯ Cenšos uzklausīts farmaceita ieteikumus, vai preparātu būtu nepieciešams mainīt

◯ Atkarībā no ārsta ieteikuma, ja ir nepieciešams mainīt nozīmēto terapiju

◯ Tas atkarīgs no iepriekš uzrādītās preparāta efektivitātes

21) Lūdzu, norādiet kādā cenu diapazonā Jūs vēlētos, lai šie preparāti ietilptu?

◯ 5 -8 EUR

◯ 8-10 EUR

◯ 10-15 EUR

◯ Nav nozīme, kāda cena, vissvarīgākais ir tā efektivitāte

22) Kur Jūs iegūstāt informāciju par probiotiku efektivitāti/pieejamību/jaunākajiem pieejamiem preparātiem?

◯ Reklāmas TV

◯ Aptiekās no farmaceita

◯ No ārsta rekomendācijām

◯ No citu paziņu ieteikumiem

◯ Internets

◯ Cits variants (lūdzu norādiet kāds): _____

Paldies par Jūsu atsaucību!