

Prebiotika, probiotika a střevní mikroflora

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum střevních zánětů, ISCARE I.V.F. as Lighthouse, Praha

Ústav biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

Střevní mikrobiota tvoří důležitý systém v těle člověka, jehož složení a funkce byly rozpoznány zatím jen částečně. Probiotika jsou živé organizmy lidského původu, které příznivě ovlivňují zdraví člověka. Změny v osídlení indukované antibiotickou terapií, změnou diety a moderní přípravou pokrmů se podílejí na vzestupu incidence některých autoimunitně podmíněných chorob, jako jsou idiopatické střevní záněty, celiakie a nejrůznější alergie. Probiotické bakterie, které mají uplatnění v klinické medicíně a splňují statut léčivého přípravku, zahrnují nepatogenní *Escherichia coli* kmen Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* a *rutei* a *Saccharomyces boulardii*.

Klíčová slova: probiotika, prebiotika, střevní mikrobiota.

Prebiotics, probiotics and intestinal microflora

The intestinal microbiota are forming the special system in the human body, whose composition and function has been recognized only partially. Probiotics are living micro-organisms of the human originate, who are supporting for human health. The intestinal microbiota change, which are induced due to antibiotics therapy, dietary change and a new preparation of meal can participate in arising incidence of autoimmune mediated disease, like as inflammatory bowel diseases, celiac disease and various type of allergic reaction. The most utilizing in clinical practice today are: *Escherichia coli* strain Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus rutei* and *Saccharomyces boulardii*.

Key words: probiotics, prebiotics, intestinal microbiota.

Interní Med. 2015; 17(1): 14–17

1. Definice

Jako *probiotika* označujeme živé mikroorganizmy lidského původu, které příznivě ovlivňují zdraví člověka. *Prebiotika* jsou složky stravy, které nejsou tráveny enzymatickým systémem trávicího traktu a přicházejí v nezměněné podobě do tlustého střeva. Patří sem především oligofruktany a polysacharidy. Směs probiotik a prebiotik, které zlepšují zdraví člověka a modifikují složení střevní mikrobioty příjemce, označujeme jako *synbiotika*.

Střevní mikroflóra představuje obrovský a velmi dynamický systém, který je složen z desetinásobného počtu mikrobiot, než je počet všech eukaryotních buněk v celém lidském těle. Bakteriální flóra vytváří asi 1–2 kg střevního obsahu a je tvořena asi z 400–500 bakteriálních druhů, jejichž celková metabolická aktivita se vyrovná metabolické činnosti jater. Více než 60 % bakteriálních species nebylo ještě prozkoumáno, protože jsou ne-kultivovatelné v běžných podmínkách. V posledních letech se potvrdilo, že bakteriální střevní flóra má velmi důležité účinky na trávicí pochody, stimulaci imunitního systému, udržení střevní bariérové funkce a výživu sliznice trávicí trubice.

2. Probiotické bakterie

Bakteriální species lidského původu s prokazatelně příznivými účinky na lidské zdraví zahrnuje různé kmeny laktobacilů, bifidobakterií, streptokoků a nepatogenní kmeny escherichií. Výjimku tvoří kvasinka *Saccharomyces boulardii*, která sice není lidského původu, avšak má prokazatelně příznivý vliv na lidské zdraví. Uvedené bakteriální kmeny jsou klasifikovány jako probiotika, když

v kontrolovaných klinických zkouškách má jejich podávání prokazatelný příznivý vliv na zlepšení určitého chorobného stavu, po stránce mikrobiologické musí být nejen nepatogenní a netoxické, ale jejich kultury musí být také mikrobiologicky, biochemicky i geneticky jasně definovány a homogenní. Z hlediska farmakologických vlastností musí vykazovat odolnost vůči trávicím sekretům, musí být zachována jejich viabilita po transportu a uskladnění. Je potřeba rozlišovat, zda konkrétní mikrobiální preparát splňuje všechny uvedené požadavky a je veden jako léčivý přípravek, nebo zda se jedná jen o kulturu, která je netoxická a nepatogenní, ale prokazatelné léčebné účinky nejsou přesvědčivě dokumentovány. V těchto případech je preparát klasifikován jako dietetický doplněk. Na českém trhu je v současné době dostupných pouze pět preparátů, které splňují kritéria léčiva (Mutaflor a Colifant New Born – obsahující nepatogenní kmen *Escherichia coli* Nissle 1917, Lacidofil – obsahující směs laktobacilů a Enterol, obsahující *Saccharomyces boulardii*, a VSL#3 (obsahující osm bakteriálních kmenů)).

2.1. *Escherichia coli* Nissle 1917, sérotyp O6:K5:H1: v roce 1917 informoval prof. Alfred Nissle o objevu nového kmene *Escherichia coli*, který nevykazuje patogenní vlastnosti a má inhibiční vliv na růst jiných mikrobů. Bakterie byla označena jménem svého objevitele a rokem, kdy byly její vlastnosti popsány. Lyofilizovaná biomasa z těchto nepatogenních bakterií *Escherichia coli* kmene Nissle 1917, sérotyp O6:K5:H1, se v klinické praxi používá jako probiotikum pod názvem Mutaflor (1).

2.2. *Saccharomyces boulardii*: jde o sušené nepatogenní kvasinky, které nejsou lidského původu. Byl u nich prokázán vynikající bezpečnostní profil. Maximální koncentrace ve střevě dosahuje 3.–4. den po začátku léčby. Po ukončení léčby během 4–6 dnů zcela mizí ze střevního obsahu.

2.3. *Lactobacillus rhamnosus* GG: jde o bakterii lidského původu rezistentní k trávicím šťávám a žluči, navíc vytváří několik antimikrobiálně působících substancí. Je podáván ve formě kapslí (lyofilizovaném stavu), nebo jako dietní doplněk v podobě fermentovaných mléčných výrobků.

2.4. *Lactobacillus reuteri*: je jedním z nejčastějších kmenů species *Lactobacillus* v lidském trávicím ústrojí. Bakterie produkuje reuterin, což je substance s významným antimikrobiálním působením.

3. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik v klinické medicíně

3.1. Infekční průjmy: meta-analýza 18 klinických zkoušek z probiotickou léčbou u dětí mladších 5 let ukázala, že tato terapie je efektivní a významně zkracuje délku trvání průjmů (2). Několik studií potvrdilo, že podávání laktobacilů (*Lactobacillus rhamnosus* a *Lactobacillus reuteri*) významně snižuje nutnost hospitalizace a délku klinických symptomů. Asi 60 % akutních průjmovitých onemocnění u malých dětí je vyvoláno rotavirovou infekcí. V jiné práci se ukázalo, že děti léčené probiotiky během pěti dnů vykazují významnou eliminaci rotavirů v porovnání s neléčenou skupinou dětí (12 % vs 46 %) (3).

Několik dalších kontrolovaných zkoušek ukázalo příznivý vliv *Lactobacillus GG* ve formě fermentovaného mléka nebo jogurtu na průběh rotavirové gastroenteritidy u kojenců. Příznivý efekt spočívá ve stabilizaci původní mikrobioty, eliminaci rotavirů, snížení permeability střevní bariéry a s významným zvýšením tvorby slizničních IgA. Efekt je jednoznačný u průměrně způsobených rotavirovou infekcí, u bakteriálně podmíněných infekcí nemají větší efekt.

3.2. Post-antibiotické průjemy: porucha bakteriálního osídlení střeva s následnými průjemy je relativně častým průvodním jevem a komplikací antibiotické terapie. Nejčastějšími původci jsou penicilinová antibiotika, cefalosporiny a klindamycin. Klinická manifestace je velmi rozdílná, u imunokompromitovaných osob nebo u nemocných se závažnými přidruženými chorobami může mít dokonce až život ohrožující průběh. Asi ve 30 % případů jsou průjemy po antibiotikách vyvolány infekcí *Clostridium difficile*.

Největší pozornost byla věnována *Saccharomyces boulardii* ve vztahu k prevenci a terapii post-antibiotických průjmů. Elmer sledoval 180 pacientů, kteří byli hospitalizováni a léčeni antibiotiky, buďto s probiotikem (*Saccharomyces boulardii* 1 g denně) nebo s placebem. Probiotická konkomitantní terapie byla zahájena do 48 hodin od aplikace antibiotik. U 14 z 64 (21,8 %) nemocných léčených placebem a antibiotikem se vyskytly v průběhu terapie průjemy. V porovnání s tím pouze u 11 ze 116 pacientů (9,5 %) léčených antibiotikem a probiotikem se objevily střevní dyspeptické obtíže nebo průjemy ($p = 0,038$). Nebyly pozorovány žádné vedlejší nežádoucí účinky probiotické terapie (4). Ve druhé velké profylaktické studii sledoval McFarland celkem 193 hospitalizovaných pacientů, kteří dostali nové beta-laktamové antibiotikum a do 48 hodin dostali buďto placebo nebo *Saccharomyces boulardii* (1 g). Postantibiotické průjemy se objevily u 14,6 %, kteří byli léčeni antibiotiky a placebem, a u 7,2 %, kteří dostávali k antibiotické léčbě ještě probiotikum ($p = 0,02$). Výsledky obou studií ukázaly, že současná terapie probiotikem významně snižuje výskyt postantibiotických průjmů s střevní dyspepsií (4).

3.3. Pseudomembranózní kolitida: jde o relativně velmi častou a závažnou komplikaci antibiotické léčby. Zvláště u starých nemocných a u pacientů v celkově špatném stavu s přidruženými celkovými onemocněními (diabetes). Plně vyvinutá pseudomembranózní kolitida je téměř vždy příčinou nápadné deteriorace celkového stavu pacienta, v popředí jsou bolesti břicha s vodnatými a frekventními stolicemi, časté jsou také zvýšené teploty nebo horečky. U starších pacientů

dochází také ke kvalitativním změnám vědomí. Vždy je přítomna elevace hodnot sedimentace a C-reaktivního proteinu. Příčinou je přemnožení kmene *Clostridium difficile*, který produkuje toxiny A a B. Právě průkaz těchto toxinů ve stolici (v našich podmínkách je častější toxin B) je potvrzením diagnózy. Koloskopicky nacházíme drobné pablány na sliznici, které jsou veliké 1–2 mm bílé nebo žluté barvy a pevně lpí na sliznici, která je živě červené barvy a bez cévní kresby. Lokalizace zánětu bývá velmi často v pravé polovině tlustého střeva a při rektoskopii nemusí být proto prokazatelný. Terapie je založena na podávání metronidazolu, v rezistentních případech v perorálním podávání vancomycinu. Problémem je, že velmi často cca ve 30 % případů dochází k recidivám této kolitidy. Určitým řešením je právě dlouhodobé terapie probiotiky (*Saccharomyces boulardii*) po odeznění akutní fáze (5). V poslední době se uplatňuje fekální transplantace od příbuzného, zdravého dárce. Podává se eluát stolice o obsahu cca 100–200 ml buďto při koloskopickém vyšetření do pravého tračníku, nebo zavedenou nazojejunální sondou. Efektivita tohoto postupu na zabránění dalších recidiv symptomatické klostridiové infekce je vysoko nad 90 % případů a v současné době je to nejúčinnější léčebný postup, který u těchto nemocných máme k dispozici. Vliv fekální transplantace v jiných indikacích (IBD) je intenzivně studován.

3.4. Kolitida při divertikulární nemoci: jde o segmentární zánět, který postihuje nejčastěji esovitou kličku a sestupný tračník. Může se vyskytnout v kterémkoliv věku, avšak ve vyšším věku je její výskyt typický. Projevu se bolestmi v břiše, nepravidelnou stolicí a krvácením z konečníku. Při endoskopickém vyšetření je normální nález v rektu a obvykle od rekto-sigmoidálního přechodu se objevuje kyprá sliznice, přítomny mohou být drobné eroze a prokrvácení sliznice. Vyšetření je obtížné, pro značnou deformaci lumen tlustého střeva. V tomto akutním stavu nemusí být patrné ústí divertiklů, protože je přítomen značný otok sliznice se spasmu střeva. V oblasti orální části sigmatu nebo aborální části descendentu změny ostře ustupují a objevuje se normální sliznice. Histologické vyšetření prokazuje přítomnost floridního zánětu s neutrofilní infiltrací povrchového epitelu a horní poloviny sliznice, mohou být i kryptové abscesy. Diagnostická je triáda: segmentární zánět postihující úsek střeva s divertikly, v sedmém až osmém deceniu, a přítomnost aktivního zánětu s neutrofilní infiltrací sliznice a kryptovými abscesy jsou základem diagnózy. Pro stanovení diagnózy může prospět průkaz divertiklů pomocí irigografického vyšetření. Terapie v aktivní fázi spočívá v podávání antibiotik (metronidazol) samostatně nebo v kom-

binaci s aminosalicyláty. Po odeznění akutní fáze je velmi vhodné pokračovat v udržovací terapii aminosalicyláty nebo probiotiky (Mutaflor tbl). Frič se spolupracovníky potvrdili, že u nemocných, kteří přestáli ataku divertikulitidy dlouhodobé podávání nepatogenní *E. coli* kmen *Nissle 1917* významně prodlužuje délku bezpříznakového období (6).

3.5. Alergická onemocnění: zvýšená incidence atopie a jiných alergických projevů je podle tzv. „hygienické hypotézy“ vysvětlována sníženou expozicí lymfatické tkáně k mikrobiálním antigenům v časných fázích po narození. Hypotetický regulační význam probiotik u alergických onemocnění vychází z toho, že probiotika mají v pokusech in vitro imunosupresivní vlastnosti na proliferaci lymfocytů a tvorbu interleukinu 4 (IL-4). Následná odpověď nejen k mikrobiálním, ale také k dietním antigenům, je zprostředkována zvýšenou tvorbou protizánětlivých cytokinů (např. IL-10), a transformujícího růstového faktoru beta (TGFβ). Zajímavé práce byly provedené u dětí s vysokým rizikem vzniku atopie. Výzkum prokázal signifikantní změnu mikrobiální střevní flóry ve třetím týdnu života po narození u atopiků oproti zdravým stejně starým dětem. Převažující flórou u postižených dětí byly klostridia a naopak malé procento bylo zastoupeno fyziologicky se vyskytujícími bifidobakteriemi (9). Významné zlepšení klinického průběhu atopického ekzému bylo zjištěno i u kojenců, kteří dostávali terapii probiotiky. U těchto dětí došlo rovněž k úpravě i laboratorních markerů zánětu. V jiné práci Kalliomaki prokázal, že probiotika podávaná prenatálně a postnatálně po dobu 6 měsíců dětem s vysokým rizikem vzniku atopie významně snížila riziko a prevalenci atopického ekzému na polovinu v porovnání s dětmi, které dostávaly pouze placebo (7).

3.6. Průjemy cestovatelů: v závislosti na destinaci se pohybuje jejich frekvence od 7 % (Severní Amerika a západní a severní Evropa) až po 50 % (Afrika a Asie). Je odhad, že tyto krátkodobé průjemy postihují až 12 milionů lidí ročně. Jde o obtíže trvající v průměru 3–4 dny, které mohou být spojeny s bolestmi v břiše, myalgii, nauzeou a teplotou.

Velmi praktické se jeví využití *Saccharomyces boulardii* jako profylaktické terapie před vznikem cestovatelských průjmů. Bylo prokázáno, že uvedená léčba významně snižuje frekvenci průjemovitých onemocnění průjmů, a to v závislosti na použité dávce. Osoby, které dostávaly placebo, měly signifikantně vyšší frekvenci průjmů (39 %) v porovnání s lidmi, kteří užívali nízkou dávku léku (34 %) nebo kteří brali vysoké dávkování (1 000 mg denně) (8).

3.7. Idiopatické střevní záněty: antigenní stimulace, vytvářená především střevními mikrobioty, je pro slizniční střevní imunitní systém důležitá ne-

jen pro modulaci vyzrání imunitního systému, ale také pro vytvoření orální tolerance. Její podstatou je, že slizniční imunitní systém se dokáže vyhnout odpovědi na antigenní stimulaci fyziologicky se vyskytujícími mikrobioty, ale na druhé straně si zachovává schopnost velmi rychle a mohutně odpovědi na patogeny. Experimentální práce ukázaly, že idiopatické střevní záněty (IBD), ulcerózní kolitida a Crohnova choroba vznikají v důsledku abnormální imunitní reaktivity k fyziologické střevní flóře u geneticky predisponovaných jedinců. Pelech v roce 1998 publikoval výsledky studie, do které bylo zařazeno celkem 50 nemocných z České republiky, kteří byli v remisi ulcerózní kolitidy. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin. První skupina pacientů užívala nepatogenní kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor tbl 200 mg denně) a placebo mesalazinu. Druhá skupina dostávala mesalazin (1 500 mg) a placebo Mutafloru. Počet relapsů ulcerózní kolitidy se v obou skupinách během 12týdenního sledování nelišil, v „mutaflorové“ skupině byl 9,1 % proti 4,0 % na terapii mesalazinem. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky (9).

V britské studii bylo léčeno celkem 116 pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou ve dvojité slepém a randomizovaném klinickém sledování. Jedna skupina nemocných dostávala kortikosteroidy v kombinaci s mesalazinem a gentamycinem a nemocní ve druhém rameni byli léčeni kortikosteroidy, gentamycinem a Mutaforem. Byl sledován počet nemocných, kteří dosáhli remise, a také délka doby do prvního relapsu choroby po navození remise. Počet pacientů, kteří dosáhli remise, byl 75 % ve skupině mesalazinu a 68 % s terapií Mutaforem. Průměrná doba k dosažení remise byla 44 dnů u mesalazinu a 42 dnů při léčbě Mutaforem. Počet relapsů v průběhu jednoho roku byl však v obou skupinách velmi vysoký (73 % v „mesalazinové“ a 67 % v „mutaflorové“ skupině). V této studii pocházející z jednoho centra se ukázalo, že Mutaflor je stejně účinný v udržení remise jako mesalazin (10).

Multicentrická, randomizovaná a dvojité slepá studie („double dummy“) provedená na šedesáti centrech v deseti evropských zemích měla za cíl posoudit účinnost dlouhodobého podávání Mutafloru v udržení remise ulcerózní kolitidy v porovnání se standardní terapií mesalazinem v dávce 1 500 mg denně. Pacienti byli randomizováni do dvou ramen v poměru 1 : 1. Primárním cílem bylo porovnat počet nemocných relabujících po 12 měsících léčby v obou ramenech. Za relaps bylo považováno zvýšení indexu aktivity ulcerózní kolitidy (CAI) nad 6 bodů a histologické známky akutního zánětu. Celkem 327 nemocných bylo zařazeno do studie, 162 dostávalo Mutaflor v dávce

200 mg denně a 165 užívalo mesalazin v dávce 1 500 mg denně. Po jednorázovém podávání byla frekvence relapsů ve skupině nemocných léčených Mutaforem 36,4 % a 33,9 % léčených mesalazinem. Byla prokazatelná statistická ekvivalence obou léčebných modalit ($p = 0,003$). Zjištěné výsledky velmi precizně provedené a také jedné z největších studií u ulcerózní kolitidy vůbec potvrdily, že Mutaflor je stejně účinný v udržovací terapii ulcerózní kolitidy jako mesalazin (12). Pranter nešelhal účinnost *Lactobacillus GG* v prevenci pooperační recidivy Crohnovy nemoci, studie však zahrnovala jen malý počet pacientů (13). Velmi pozoruhodné výsledky uveřejnil Gionchetti, který prokázal, že dlouhodobé podávání směsi 8 kmenů probiotik (obsahující laktobacily, bifidobakterie a *Streptococcus salivarius* subspecies *thermophilus*) (VSL#3) významně snižuje vznik pouchitidy po uzavření pojistné stomie. U pacientů, kteří dostávali probiotický koktail, se pouchitida objevila za jeden rok terapie pouze v 10 % případů v porovnání se 40 % nemocných, kteří dostávali placebo (14).

3.8. Funkční střevní dyspepsie: u funkčních střevních poruch dochází vlivem abnormální motility a sekrece v tlustém střevě k druhotné poruše bakteriálního osídlení. Důsledkem je závažná porucha intraluminální fáze trávení s projevy nadýmání, plynatosti, nepravidelné stolice, střídání zácpy a průjmů. Funkční střevní dyspepsie a dráždivý tračník jsou proto vhodnou indikací k zavedení dlouhodobé léčby probiotiky. Příznivý účinek léku spočívá v úpravě narušeného střevního mikroprostředí, normalizaci porušeného složení bakteriální flóry, která se podílí na kvasných a hnilobných procesech. V celkovém výsledku se zmenšuje pocit plynatosti, křečovitých bolestí a vodnatých stolic. U nemocných s funkční střevní dyspepsií je vhodné začít s nižším dávkováním. Jako velmi vhodný se v těchto případech jeví nepatogenní kmen *Escherichia coli* Nissle 1917. V léčení funkční střevní dyspepsie se mohou využít i některé dietetické doplňky, jako je přípravek *Biola*, který obsahuje *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, inulin a *Prunus domestica* (extractum), *Ficus carica* (extractum) – výtažky ze švestek a fíků šetrným způsobem podporují peristaltiku, bez rizika návyku nebo nutnosti zvyšování dávek (5). Jiným dietetickým doplňkem, který se může s výhodou užít u funkční střevní dyspepsie spojené s nadýmáním a plynatostí, je přípravek *Meteo tbl*, který obsahuje alfa-galaktosidázu, jenž je odpovědná za štěpení oligosacharidů. Externí dodání alfa-glykosidázy působí jako prevence gastrointestinální intolerance oligosacharidů tím, že podporuje štěpení určitých glycidů dřve, než se tyto substráty dostanou do tlustého střeva.

3.9. Zácpa: podle vyvolávající příčiny rozdělujeme zácpu na *primární* a *sekundární*. Příčinou primární zácpy je zpomalená pasáž tlustým střevem či porucha evakuačního mechanismu. Nejčastěji se vyskytuje jako součást syndromu dráždivého tračníku anebo jako habituální chronická zácpa. Příčinou sekundární zácpy mohou být kupříkladu střevní obstrukce (tumory nebo srůsty), nežádoucí účinky některých léků, onemocnění endokrinní, neurogení i další choroby. Charakteristická pro sekundární obstrukci je obvykle její relativní krátkodobost – projeví se jako doprovod či následek základního onemocnění. Léčba spočívá v ovlivnění či odstranění vyvolávající příčiny. Podlé délky trvání rozdělujeme zácpu na *akutní* a *chronickou*. Zácpa akutní bývá způsobena změnou prostředí, cestováním, nedostatkem tekutin nebo změnou diety.

Projímadla představují pouze jednu komponentu léčby. Na trhu převažují laxativa působící drážděním střevní stěny, jejichž nevýhodou je, že po určitém čase si na ně organizmus zvykne a jejich účinnost pak klesá. Další skupinu laxativ tvoří látky působící zvyšováním objemu střevního obsahu buď nabobtnáním (vláknina, např. psyllium), nebo tím, že zadržují vodu ve střevě (např. laktitol). Oba tyto typy laxativ jsou šetrné pro střeva a nevytvářejí návyk. Laxativním přípravkem tohoto typu mohou být také dietetické doplňky obsažené v přípravku *Plantagen*. Jde o vhodnou kombinaci rozpustné vlákniny ze semena *Plantago ovata* a syntetického cukru laktitolu. Obě komponenty vedou ke změkčení a zvětšení střevního obsahu. Při léčbě akutní zácpy se velmi dobře uplatňují kontaktní projímadla, která svým přímým účinkem na stěnu tlustého střeva způsobují zvýšenou sekreci vody a elektrolytů a zároveň stimulují střevo ke zvýšené peristaltice. Jedním z nejužívanějších prostředků je pikosulfát sodný (*Gutalax gts*). Jeho příznivý účinek se projeví s odstupem 6–8 hodin, výhodou je spolehlivost a možnost snadné úpravy dávkování.

Literatura

1. Lukáš M. Mutaflor – *Escherichia coli* kmen Nissle 1917, sérotyp 06:K5:H1 Gastroent Hepatol 2013; 67(2): 170–171.
2. Bousvaros A, Lee JW. Efficacy of probiotics use in acute diarrhoea in children: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002; 47: 2625–2634.
3. Rosenfeld V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children hospitalized with acute diarrhea. Pediatr Infect Dis J, 21, 2002: 411–416.
4. Elmer QW, McFarland LV. In the treatment of infectious diarrhoea. In: Infectious Diarrhoea. Gastroenterology Clinics of North America; 3, 30 September 2001, Edited by: Christina M. Surawicz.
5. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. Current Opinion in Gastroenterology 2004; 20: 146–155.
6. Frič P. Probiotics in Gastroenterology. Zeitschrift für Gastroenterologie 2002; 40: 197–201.
7. Cukrowska B, Lođinová-Zádníková R, Enders C, et al.

Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with non-pathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. *Scand J Immunol* 2002; 55: 204–209.

8. Kollaritsh H, Holst H, Grobara P, et al. Prevention of traveler's diarrhoea with *Saccharomyces boulardii*: Results of placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993; 111: 152–156.

9. Pelech T, Frič P, Fixa B, et al. Srovnání Mutafloru a mesalazinu v udržovací léčbě neaktivní idiopatické proktokolitidy. *Prakt Lékař*, 78, 1998.

10. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639.

12. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.

13. Pantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 52: 405–409.

14. Gionchetti P, Rozeolo F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.

Článek přijat redakcí: 30. 12. 2014
Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2015

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

ISCARE I. V. F. a. s.

Jankovcova 1 569/2c, 170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz

