

Застосування пробіотиків у гастроентерологічній практиці

О.В. Швець

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мікрофлора кишечника певним чином забезпечує його здоров'я та нормальне функціонування, тоді як суттєві зміни кількісного та якісного складу бактерій можуть бути асоційовані з багатьма хворобами. Досить багато пацієнтів приймають пробіотичні продукти у надії вплинути на стан мікрофлори та отримати зиск для власного здоров'я. Для гастроентерологів дуже важливими є знання про механізми дії пробіотиків та достовірні докази ефективності їхнього застосування. Багато клінічних досліджень вже проведено для оцінки впливу пробіотичних продуктів на такі стани, як антибіотико-асоційована діарея, *Clostridium difficile*-асоційована діарея, синдром роздратованого кишечника (СРК) та запальні захворювання кишечника. Сьогодні вже є достатньо доказів, які дозволяють рекомендувати пробіотики для профілактики та лікування зазначених патологічних станів. У той самий час зрозумілим є те, що від пробіотиків слід очікувати помірний ефект, який може суттєво відрізнятися між різними штамами. Таким чином, не існує універсального пробіотика, який може попереджати або лікувати усі хвороби, слід брати до уваги докази ефективності конкретного штаму при певному патологічному стані.

Ключові слова: *Clostridium difficile*, СРК, хвороба Крона, йогурт, пробіотичний штаб.

Ще на початку ХХ сторіччя Ілля Ілліч Мечников написав книгу «Подовження життя: оптимістичні дослідження» [1], в якій описав потенційні здібності молочнокислих бактерій, зокрема *Lactobacillus bulgaricus*, підвищувати опір хворобам та збільшувати тривалість життя. Дослідження І.І. Мечникова надихнули японського вченого Мінору Широту на пошук зв'язку між бактеріями кишечника та здоров'ям або хворобами. Результати роботи Мечникова та Широти здійснили поштовх до глобального виробництва та розповсюдження кефіру та інших ферментованих молочних продуктів, або пробіотиків.

Останні десятиріччя пробіотичні мікроорганізми ретельно вивчаються у експериментальних та клінічних дослідженнях. Безперечно, найбільшу клінічну галузь для їхнього застосування представляють захворювання системи травлення.

Цей матеріал присвячений обґрунтуванню застосування пробіотиків у лікуванні гастроентерологічної патології. Інформація заснована на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, мета-аналізів, рекомендацій експертних рад та професійних асоціацій.

Мікрофлора організму людини та механізми впливу пробіотиків

Для розуміння впливу пробіотиків на здоров'я людини необхідно мати уявлення про значення нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Травний канал містить понад 500 видів бактерій разом із менш вивченими вірусами. Така «громада» формує особливий біореактор, який сприяє травленню, постачає нутрієнти та впливає на стан імунної системи [2]. Загальна маса мікрофлори нашого організму становить понад один кілограм, а за чисельністю

бактерії переважають власні клітини організму людини – 10:1. Водночас перевага бактеріального геному ще більша і становить 100:1.

Кишечні бактерії здатні виробляти важливі нутрієнти, включаючи вітаміни групи В, вітамін К, фолат, а також коротколанцюгові жирні кислоти. Близько 10% добових потреб організму в енергії може бути отримано за рахунок речовин, утворених внаслідок бактеріальної ферментації. Кількісний та якісний склад мікрофлори ШКТ є дуже важливим для формування імунної системи [3]. Сукупний фізіологічний вплив бактерій, які є резидентами нашого травного каналу, на думку вчених, дає можливість називати мікрофлору окремим органом [4].

Загалом механізми впливу мікрофлори на організм хазяїна можна скласти у п'ять основних груп (табл. 1).

Механізм, від якого слід очікувати клінічного ефекту від застосування пробіотиків, залежить від особливостей штаму бактерії та відповідної клінічної ситуації [5]. Таким чином, особливості застосування пробіотиків нагадують аналогічні під час призначення антибіотиків. Штаб та кількість бактерій повинні відповідати клінічній ситуації, в якій був отриманий належний ефект у ході клінічних випробувань. Безумовно, краще розуміння механізмів ефективності пробіотиків дозволить у майбутньому підвищити їхню клінічну доцільність.

Особливості клінічного застосування пробіотиків

Загалом сьогодні існують три можливості впливу на мікрофлору ШКТ – застосування пробіотиків, пребіотиків та синбіотиків. Їхнє визначення наведено у табл. 2.

Таблиця 1

Механізми впливу мікрофлори на організм хазяїна

1) Регулювання кишечної імунної системи:
- зменшення кількості прозапальних цитокінів; - підтримка імунної толерантності; - збільшення продукції IgA.
2) Забезпечення гомеостазу епітеліальних клітин:
- покращення бар'єрної функції; - сприяння цитопротективним механізмам, подовження життя клітин, збільшення продукції слизу.
3) Нейрорегуляторні ефекти:
- стимуляція мікроопіодних та канабіодних рецепторів епітеліальних клітин; - зменшення вісцеральної гіперчутливості та стресової відповіді.
4) Перешкоджання впливу патогенних бактерій:
- продукція антибактеріальних речовин; - зменшення рН у просвіті кишечника; - попередження адгезії патогенів.
5) Забезпечення харчовими речовинами:
- допомога у розщепленні неперетравлених фрагментів їжі, синтез важливих нутрієнтів.

Визначення пробіотиків, пребіотиків та синбіотиків

Пробіотики	Живі мікроорганізми, що мають доведену користь для організму хазяїна якщо надходять у необхідній для цього кількості.
Пребіотики	Харчові речовини, які зумовлюють специфічні зміни у складі та активності бактерій, колонізуючих травну систему (переважно корисних бактерій), та мають корисний вплив на організм хазяїна.
Синбіотики	Продукти, які одночасно містять пробіотики і пребіотики.

До найбільш поширених та вивчених пробіотиків, безперечно, відносять штами *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. У той же час першим відомим пробіотиком став непатогенний штам *Escherichia coli* Nissle 1917. Його і дотепер призначають хворим.

Більшість пробіотиків були отримані від здорових людей, тому вони подібні до нормальної мікрофлори системи травлення.

Відповідно до сучасних вимог пробіотики повинні зберігати життєздатність після контакту із шлунковим вмістом та жовчю і потрапляти до тонкого кишечника і ободової кишки, де проявляється їхній ефект. У клінічних та експериментальних дослідженнях вивчали сотні пробіотичних штамів, як монопрепарати, так і комплекси різних видів бактерій. Частина з них випускають у вигляді ліофілізованих капсульних форм, а іншу – як йогурти або саше, що розчинюються у негазованих напоях.

В індустріально розвинених країнах пробіотики вважають дієтичними добавками. Наприклад, у США їхній обіг регулюється Агенцією з ліків та продуктів харчування. На жаль, існують певні проблеми із якістю частини пробіотичних продуктів у різних країнах світу [6]. Тим не менше, поважні фармацевтичні компанії виробляють високоякісні пробіотики, які пройшли необхідні клінічні випробування.

Чи можна очікувати від будь-якого йогурту пробіотичного ефекту?

Молочнокислі продукти харчова промисловість виробляє протягом століть. Багато йогуртів містять живі лактобактерії та вважаються функціональними продуктами харчування. Але це не дозволяє називати всі йогурти пробіотиками. Цей термін має відношення до продуктів, які містять певну кількість мікроорганізмів під час споживання і, найголовніше, справляють клінічно доведену позитивну дію на здоров'я людини. Таким чином, лише йогурти із добавками визначених штамів бактерій, ефективність яких підтверджена клінічними випробуваннями, можна вважати пробіотиками.

Факт залежності ефекту застосування від наявності певного виду бактерій повинен бути врахований під час призначення пробіотиків конкретним пацієнтам. Крім того, усі йогурти мають інші корисні властивості – вони покращують сприйняття лактози, є джерелом корисних білків, вітаміну D та кальцію.

Чи здатні пробіотичні бактерії колонізувати кишечник людини?

Як живі мікроорганізми пробіотики зберігають життєздатність у ШКТ та впливають на мікроорганізми, які його колонізують. Пробіотики часто можуть виявляти у фекаліях за допомогою бактеріологічних та молекулярних методів протягом часу їхнього споживання. Однак такі бактерії не здатні колонізувати епітелій ШКТ, і їх припиняють визначати у калі через 1–4 тиж після закінчення вживання [7]. Наприклад, McNulty із колегами нещодавно дослідили комерційний кисломолочний продукт. Було встановлено, що його вживання не впливає на композицію мікрофлори кишечника. Проте, були визначені зміни у експресії генів бактеріями завдяки впливу на метаболізм вуглеводів [8].

Такі зміни можуть реєструвати нетривалий час, вони зникають після припинення вживання пробіотиків. Отже, для отримання пробіотичного ефекту відповідні продукти слід вживати тривалий час.

Коли пробіотики слід включати до лікувальних схем?

Дані про використання пробіотиків для лікування гастроентерологічної патології будуть викладені у наступних розділах. Для антибіотико-асоційованої діареї (ААД) та вірусного гастроентериту існують переконливі надійні докази користі від використання пробіотиків. У той же час тривалість симптомів при таких станах зазвичай невелика незалежно від застосування пробіотиків. При виразковому коліті (ВК) та синдромі роздратованого кишечника (СРК) наявні докази можуть бути підставою для включення пробіотиків у схеми лікування пацієнтів. При цих захворюваннях їх застосовують у якості додаткової терапії частіше, ніж базову терапію. Рішення про призначення пробіотиків залежить від особливостей перебігу хвороби, інтересу пацієнта та вибору лікаря. При печінковій енцефалопатії, хворобі Крона (ХК) та *Clostridium difficile*-асоційованій діареї (КДАД) традиційна лікувальна тактика лишається «золотим стандартом». Практичні аспекти застосування пробіотиків викладено у табл. 3.

Використання пробіотиків при захворюваннях системи травлення

Гостра інфекційна діарея

У декількох рандомізованих клінічних дослідженнях вивчали ефективність пробіотиків при гострій інфекційній

Практичні особливості застосування пробіотиків

Побічні ефекти під час прийому пробіотиків нетривалі та обмежуються посиленням газоутворення та здуттям живота.
Різним штамам пробіотичних бактерій притаманні унікальні властивості впливу на організм людини.
Один пробіотик не підходить для лікування усіх гастроентерологічних захворювань; вибір препарату повинен бути зумовлений клінічною ситуацією з урахуванням ефективності конкретного штаму та дози, доведеної у клінічних дослідженнях.
Слід очікувати помірної ефективності від використання пробіотиків, тому, як правило, їх використовують у вигляді додаткової терапії.
Для досягнення стійкого ефекту необхідний тривалий прийом пробіотиків.
Слід уникати призначення пробіотиків у критичних станах та при серйозних імунних дефіцитах.

діареї. Більшість даних отримали у педіатричних дослідженнях, де оцінювали як профілактичний, так і терапевтичний ефект. Дослідження були проведені у різних країнах і тривали до одного року. Ротавірус був найбільш поширеним чинником гострої діареї у дітей. Результати демонструють здатність пробіотиків попереджати гостру діарею [9, 10].

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), *Lactobacillus reuteri* та *Lactobacillus casei* – усі вони були ефективними у профілактиці ротавірусної діареї у дітей [11–13]. Також були отримані достовірні підтвердження ефективності пробіотиків (особливо LGG) у зменшенні важкості та тривалості діареї [14, 15]. Американська академія педіатрії рекомендує прийом *Lactobacillus rhamnosus* GG при гострій діареї для зменшення тривалості симптомів [13].

Антибіотико-асоційована діарея

Призначення антибіотиків є досить поширеним у дітей, серед них 20% страждають на ААД. Можливості попередження ААД, не пов'язаної з *C difficile*, вивчали у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Систематичний огляд 2011 року включав понад 3400 пацієнтів із 16 досліджень. Загальний висновок був на користь ефективності пробіотиків у попередженні ААД [16].

РКД, проведені у дорослих, встановили, що у пацієнтів, які вживали більш високі дози пробіотиків разом із антибіотиками та протягом 5 днів потому, частота ААД була значно меншою (15,5% проти 44,1%) [17].

Одним з найбільш ефективних мультипробіотиків для профілактики та лікування ААД серед доступних в Україні є Ротабіотик. Кожна капсула препарату містить: *Lactobacillus bulgaricus* – $0,5 \cdot 10^9$ КУО, *Streptococcus thermophilus* – $0,8 \cdot 10^9$ КУО, *Lactobacillus acidophilus* – $0,8 \cdot 10^9$ КУО, *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) – $0,4 \cdot 10^9$ КУО, а також пребіотик інулін в кількості 150 мг. Ротабіотик призначають дітям від 3 до 12 років по одній капсулі тричі на день, після 12 років та дорослим – по одній-дві капсули тричі на день через тридцять хвилин після вживання їжі. Слід пам'ятати, що між вживанням пробіотика і антибіотика повинно минути щонайменше 3 год. Тривалість лікування складає термін застосування антибіотиків плюс п'ять днів.

C Difficile-асоційована діарея

КДАД є поширеним станом, який розвивається у позагоспітальних та у госпітальних умовах. Останнім часом збільшується кількість випадків КДАД, що не пов'язані із застосуванням антибіотиків. Сучасні підходи до лікування КДАД засновані на використанні метронідазолу, ванкоміцину та фідаксоміцину [18]. Рецидиви КДАД лишаються дуже серйозною проблемою. Пробиотичні препарати на основі лактобактерій, як монопрепарати, так і комбінації, досліджували з метою попередження КДАД. Деякі дослідження дали обнадійливі результати, хоча й були методологічно недосконалими [19]. Ряд інших досліджень вивчали можливості застосування пробіотиків у попередженні первинної або рецидивувальної КДАД. На сьогодні експерти вважають недостатніми існуючі докази для призначення пробіотиків з метою профілактики КДАД [20, 21].

Синдром подразненого кишечника

СРК, як відомо, характеризується наявністю абдомінального болю та порушення кишечника протягом понад 3 міс. Однією з гіпотез патогенезу цієї хвороби є порушення мікробного балансу кишечника. У пацієнтів із

СРК можуть виявляти різні порушення мікрофлори у порівнянні зі здоровими [22, 23]. Дебют СРК може розвинути у третини пацієнтів, які перенесли інфекційний гастроентерит [24, 25]. У частини хворих визначають синдром надмірного бактеріального росту, також є повідомлення про ефективність антибіотиків у лікуванні СРК. Загалом, незважаючи на протиріччя, бактерії мають бути пов'язані принаймні з частиною симптомів СРК [26].

Декілька клінічних досліджень були присвячені вивченню потенціалу пробіотиків у лікуванні СРК. Систематичний огляд результатів цих досліджень був досить складним, зважаючи на включення різних штамів, монопрепаратів та комбінацій бактерій, різні дози та унікальний дизайн кожного дослідження [27]. Більшість проведених досліджень були короткочасними, і проведення тривалих спостережень лишається дуже актуальним.

Мета-аналіз трьох РКД продемонстрував помірну ефективність лактобактерій в усуненні болю у дітей з СРК [28]. Низка досліджень продемонструвала ефективність *Bifidobacterium infantis* 35624 в усуненні болю та інших симптомів СРК у дорослих [29, 30].

Загальні рекомендації Американського коледжу гастроентерології, експертних груп з Америки та Європи підтримують використання пробіотиків у лікуванні СРК. Зважаючи на наявність декількох досліджень із позитивними результатами, можна рекомендувати такі препарати для полегшення симптомів СРК. Наявні докази свідчать про більшу ефективність біфідобактерій, а також комбінацій із включенням біфідобактерій [31].

Уже наведений препарат Ротабіотик, зважаючи на присутність комбінації біфідо- та лактобактерій, а також наявність *Bifidobacterium infantis*, демонструє швидку ефективність у зменшенні інтенсивності симптомів СРК як у дорослих, так і у дітей. Ротабіотик застосовують у вищевказаних дозах, тривалість лікування визначають індивідуально з урахуванням динаміки симптомів.

Застосування пробіотиків дозволяє очікувати скоріш загальне покращання самопочуття хворого, ніж поліпшення функції кишечника. Обмежені можливості лікування СРК роблять використання пробіотичних продуктів вельми перспективним.

Запальні захворювання кишечника

Існуючі докази підтверджують провідну роль мікрофлори у розвитку та існуванні запальних хвороб кишечника [32]. Визначено, що декілька ключових генів є відповідальними за знищення бактерій при ХК, їх поліморфізм може змінювати цю функцію. Крім того, є підтвердження ефективності антибіотиків у лікуванні ХК [33, 34]. У порівнянні з ХК значення бактерій у розвитку ВК менш вирогідне [35]. Незважаючи на це, існує більше підтверджень ефективності пробіотиків при ВК, ніж при ХК.

Дослідження, проведені для оцінки ефективності пробіотиків, при запальних захворюваннях кишечника не були методологічно досконалими. Використовували різні дози та штами бактерій, різну тривалість та супутню терапію. Тим не менше, пробіотики досить часто розглядаються як лікувальна опція або призначаються таким пацієнтам, тому клініцисти повинні добре розумітися на цих препаратах.

Хвороба Крона

Використання пробіотиків у лікуванні пацієнтів з ХК не доведені наявними результатами РКД. Ці результати не встановили більшої ефективності LGG та інших лактобактерій у досягненні та підтриманні ремісії ХК [36–38]. Аналогічно не отримано доказів ефективності інших пробіотиків [39].

Виразковий коліт

На відміну від ХК, результати декількох РКД з оцінки ефективності пробіотиків у веденні хворих на ВК продемонстрували користь від їх призначення. У більшості досліджень порівнювали швидкість настання та тривалість підтримки ремісії при застосуванні тільки месаламіну та його комбінації з різними пробіотиками.

Узагальнені результати проведених РКД свідчать про ефективність *Escherichia coli* Nissle 1917 та комбінованого препарату VSL#3, який включає 8 штамів бактерій (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), подібну до месаламіну та можливо додаткову до нього у досягненні та підтримці ремісії ВК [40–42].

Безпечність пробіотиків

Для більшості хворих застосування пробіотиків є безпечним, ускладнення трапляються рідко. Були повідомлення про окремі випадки бактеріємії та ендокардиту (LGG), а також фунгемії (*S. boulardii*). Однак епідеміологічні докази підвищення популяційного ризику цих станів відсутні [43]. Вважається, що протипоказаннями до застосування пробіотиків є критичний стан хворого, введення катетера у центральні вени та наявність клапанних хвороб серця.

ВИСНОВКИ

Сьогодні існують докази, що дозволяють рекомендувати застосування пробіотиків при низці захворювань системи травлення.

Вибір конкретного штаму, дози та тривалості застосування препаратів має бути зумовлений результатами доказових клінічних досліджень.

Пацієнти разом із лікарями повинні очікувати помірний ефект від застосування пробіотиків, їх прийом скоріше має доповнювати традиційну терапію, ніж підміняти її.

Дослідження можливостей застосування пробіотиків тривають, але вже зараз лікарі мають можливість використання корисного впливу пробіотиків на генетичні та фізіологічні механізми поширених хвороб.

Наявні докази клінічної ефективності та власний досвід застосування дозволяє рекомендувати пробіотичний препарат РОТАБІОТИК для попередження та лікування ААД та СРК.

Probiotics' use in gastroenterology practice *Oleg Shvets*

The microbiota of GUT contributes to gastrointestinal health, and their disruption has been associated with many pathologies. The clinicians are recommending to their patients to consume probiotic for health benefit by normalizing of microbiota. It is important for gastroenterologists to improve their understanding of the mechanisms of probiotics and the evidence that support their use in practice. Clinical trials have assessed the therapeutic effects of probiotic agents for several disorders, including antibiotic – or *Clostridium difficile*–associated diarrhea, irritable bowel syndrome, and the inflammatory bowel diseases. Although probiotic research is a rapidly evolving field, there are sufficient data to justify a trial of probiotics for treatment or prevention of some of these conditions. However, the capacity of probiotics to modify disease symptoms is likely to be modest and varies among probiotic strains – not all probiotics are right for all diseases. The current review provides condition-specific rationale for using probiotic therapy and literature-based recommendations.

Key words: *Clostridium difficile*, IBD, IBS, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Yogurt, probiotic strain.

ЛІТЕРАТУРА

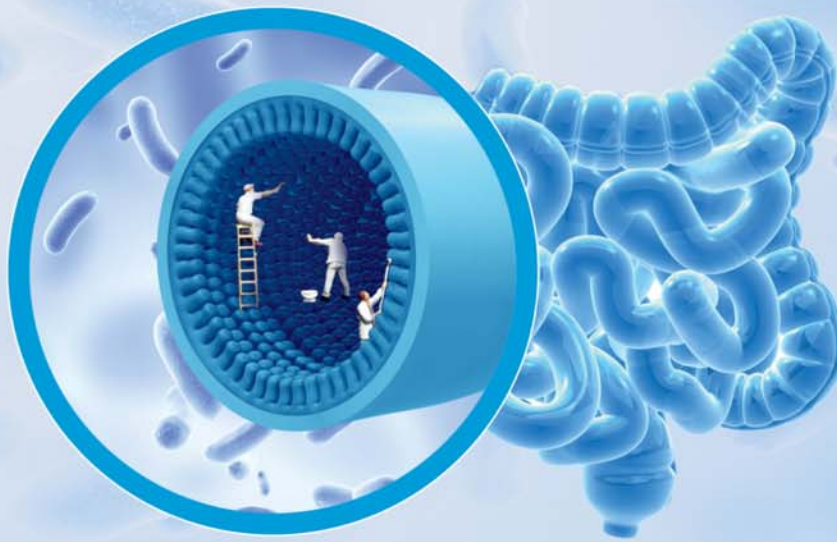
1. http://archive.org/stream/prolongationofli00metciala/prolongationofli00metciala_djvu.txt.
2. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* . 2011;474:327–336.
3. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:478–485.
4. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859–904.
5. Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology*. 2010;139:1808–1812.
6. Berman S, Spicer D. Safety and reliability of lactobacillus supplements in Seattle, Washington. *Internet J Altern Med*. 2003;1(2).
7. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(Suppl): S115–S119.
8. McNulty NP, Yatsunenko T, Hsiao A, et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med*. 2011;3: 106ra106.
9. Thomas DW, Greer FR, et al. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126:1217–1231.
10. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(Suppl): S149–S153.
11. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115:5–9.
12. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000;54:568–571.
13. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001;138:361–365.
14. Szymacski H, Pejcz J, Jawiec M, et al. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:247–253.
15. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD003048.
16. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD004827.
17. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1636–1641.
18. Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:1–9.
19. Na X, Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(Suppl): S154–S158.
20. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(Suppl):S168–S171.
21. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431–455.
22. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301:G799–G807.
23. Kassinis A, Krogius-Kurikka L, Mäkiuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24–33.
24. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006; 131:445–450.
25. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009; 136:1979–1988.
26. Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 461–469.
27. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(Suppl): S145–S148.

28. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1302–1310.
29. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541–551.
30. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1581–1590.
31. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline – Probiotics and Prebiotics. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html> October 2011; Accessed January 1, 2012.
32. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2066–2078.
33. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474:307–317.
34. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology.* 2004;126:1620–1633.
35. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1713–1725.
36. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:5.
37. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:833–839.
38. Prantera 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;51:405–409.
39. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(Suppl):S139–S144.
40. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53:1617–1623.
41. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2218–2227.
42. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD007443.
43. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008;46(Suppl 2):S104–S111 Discussion:S144–S151.

РОТАБІОТИК

Комбінація пробіотичних бактерій з інуліном

НОРМАЛІЗАЦІЯ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ



Ліофілізовані бактерії	2,5×10⁹ КОЕ
Lactobacillus bulgaricus	0,5×10⁹ КОЕ
Streptococcus thermophilus	0,8×10⁹ КОЕ
Lactobacillus acidophilus	0,8×10⁹ КОЕ
Bifidobacterium spp. (<i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. Bifidum</i>)	0,4×10⁹ КОЕ
Інулін	150,0 мг



інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики

Склад. 1 капсула містить: - ліофілізовані бактерії 2,5 × 10⁹ КУО: *Lactobacillus bulgaricus* - 0,5 × 10⁹ КУО, *Streptococcus thermophilus* - 0,8 × 10⁹ КУО, *Lactobacillus acidophilus* - 0,8 × 10⁹ КУО, *Bifidobacterium ssp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) - 0,4 × 10⁹ КУО; інулін - 150,0 мг; - допоміжні речовини: стеарат магнію (E 470); оболонка капсули: титану діоксид (E 171), желатин. **Рекомендації щодо споживання.** Рекомендуються в якості дієтичної добавки до раціону харчування як джерело корисної мікрофлори: лакто- та біфідобактерій з метою нормалізації мікрофлори кишечника, покращення травлення, підвищення імунітету і загальної опірності організму, попередження дисбіозу та антибіотик-асоційованої діареї під час і після прийому антибіотиків; при дієтогенній гострих та хронічних гастроентеритів, транзитних дисфункцій кишечника (як діареї, так і запорів), пов'язаних зі зміною харчового раціону в зв'язку з поїздками та іншими причинами. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза.** Дітям віком від 3-х до 12 років вживати по 1 капсулі 3 рази на добу, дітям віком старше 12 років та дорослим: по 1-2 капсули 3 рази на добу через 30 хв після їжі, заливаючи питною водою. Якщо дитина або інша особа не може проковтнути цілу капсулу, її необхідно розкрити, її необхідно розкрити, вміст висипати в ложку і змішати з невеликою кількістю питної води. Курс споживання визначає лікар індивідуально. При необхідності курс можна повторити, але не раніше ніж через місяць. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів, хрива діарея. **Форма випуску.** Капсули № 25 у полімерному флаконі, упакованому в картонну коробку. **Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО.**

Назва та повна адреса і телефон виробника. «КЕНДІ ЛТД», Болгарія, вул. Софія 101, Баня 1320 / «KENDY LTD.», Bulgaria, 101 Sofia street, 1320 Bankya; тел.: (+359 2) 99 77 374.

Заявник. «РОТАФАРМ ЛІМІТЕД», ВЕЛИКА БРИТАНІЯ / «ROTAPHARM LIMITED», UNITED KINGDOM.

Імпортер (представник в Україні). ТОВ «ТРОКАС ФАРМА УКРАЇНА» (м.Київ, вул. Електриків, 26; тел. (044) 596 49 03, 586 49 94).

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 08.12.2012р. № 05.03.02-03/118756



* «РОТАФАРМ ЛІМІТЕД»

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 463-61-11

E-mail: info@rotapharm.com.ua

www.rotapharm.co.uk