

Preporuke o primjeni probiotika u ljekarničkoj praksi

Pharmacist Recommendations on the Use of Probiotics

DUBRAVKA VITALI ČEPO¹, MARTINA PRUSAC², OLGICA VELKOVSKI ŠKOPIĆ³, ALENA TATAREVIĆ⁴

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; ²Ljekarna Draženović, Metković; ³Ljekarne Zagrebačke županije; ⁴ZU Istarske Ljekarne

SAŽETAK ____ S obzirom na porast broja znanstvenih dokaza o povezanosti poremećaja sastava crijevne mikroflore i pojavnosti nekih sistemskih oboljenja ili oboljenja pojedinih organskih sustava, probiotici se danas sve više koriste u prevenciji ili liječenju različitih patofizioloških stanja. Savjetovanje pacijenata o racionalnoj primjeni probiotika bitno je otežano zbog niza čimbenika, prvenstveno zbog nedostatka jasnih dokaza o učinkovitosti, smjernica o odabiru vrste i doze preparata te trajanju suplementacije kod pojedinih oboljenja. Dodatan problem stvara sve veći broj preparata na tržištu, nedosljednosti u deklariranju pojedinih probiotičkih sojeva i vrsta te varijabilna kvaliteta suplemenata. Stoga je cilj ovog rada sažeti najnovija saznanja o učinkovitosti primjene probiotika u pojedinim indikacijama kako bi se olakšalo savjetovanje pacijenata u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi.

KLJUČNE RIJEČI: crijevna mikrobiota, probiotici, probiotički sojevi, savjetovanje, ljekarnička praksa

SUMMARY ____ A growing body of scientific evidence has linked disorders of the gut microbiota with the occurrence of certain systemic diseases or diseases of particular organ systems. As a result, probiotics are nowadays increasingly used as dietary supplements in the prevention or treatment of various clinical conditions. Adequate patient counselling on the use of probiotics is considerably hampered by several factors, primarily the low level of evidence on efficacy and the lack of clear guidelines on the type and dose of the probiotic, as well as on the duration of supplementation with regard to specific diseases. An additional problem is the increasing number of preparations available on the market, inconsistencies in the declaration of certain probiotic strains and species, and the variable quality of supplements. The aim of this paper is to summarize the latest findings on the efficacy of probiotics in particular indications in order to facilitate patient counselling in day-to-day pharmacy practice.

KEY WORDS: gut microbiota, probiotics, probiotic strains, counselling, pharmacy practice



Uvod

Prema važećoj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) i Organizacije za prehranu i poljoprivredu (FAO), probiotici su živi mikroorganizmi koji, primijenjeni u odgovarajućoj količini, ostvaruju pozitivne učinke na zdravlje (1). Prema nedavnom konsenzusu Svjetske znanstvene organizacije za probiotike i prebiotike (ISAPP), naglasak se stavlja na dokazanu viabilnost mikroorganizama, čiji su pozitivni učinci na zdravlje dokazani kontroliranim studijama, a iz definicije se isključuju imortalizirani mikroorganizmi, mikroorganizmi koji se koriste u proizvodnji fermentiranih prehrambenih proizvoda, a za koje nema dokaza o pozitivnim učincima na zdravlje te transplantati fekalne mikrobiote (2).

Probiotici na tržištu mogu biti prisutni u hrani, različitim kategorijama hrane za specifične skupine (početna i prijelazna hrana za dojenčad, prerađena hrana na bazi žitarica i dječja hrana, hrana za posebne medicinske potrebe), dodacima prehrani ili mogu biti registrirani kao lijekovi (2).

U Hrvatskoj su probiotici na tržištu uglavnom prisutni kao dodaci prehrani te nešto rjeđe kao hrana za posebne medicinske potrebe. Najčešći komercijalno dostupni sojevi pripadaju različitim vrstama rodova *Lactobacillus* (*acidophilus*, *gasseri*, *casei*, *reuteri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus*, *fermentum* i *salivarius*) i *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* i *longum*) te se za njih smatra da putem različitih mehanizama (normalizacije sastava crijevne mikroflore, optimizacije crijevnog motiliteta, kompeticije s patogenima i produkcije kratkolančanih masnih kiselina) ostvaruju pozitivne učinke na zdravlje. Brojni drugi učinci probiotika specifični su za pojedine vrste mikroorganizama (npr. sinteza vitamina, poboljšanje funkcije crijevne barijere), a neki mehanizmi djelovanja u pojedinim patofiziološkim stanjima jedinstveni su za točno određene sojeve i doze mikroorganizama (specifični imunomodulatorni, neurološki i biokemijski učinci) (2).

Broj preparata na tržištu je velik. Prema rezultatima našeg istraživanja, u Hrvatskoj je na tržištu prisutno preko 120 vr-

sta probiotika, a taj je broj u stalnom porastu (Tablica 1.). Kao što je vidljivo iz tablice, probiotici su uglavnom registrirani kao dodaci prehrani ili hrana za posebne medicinske potrebe zbog čega je kvaliteta proizvoda na tržištu vrlo varijabilna. Kvaliteta probiotičkih preparata primarno se očituje u početnom broju viabilnih mikroorganizama u preparatu te njihovom preživljenju tijekom prolaska kroz probavni trakt.

U praksi proizvodi vrlo često ne sadrže deklarirane probiotičke vrste/sojeve ili ih sadrže u puno nižim koncentracijama koje su nedostatne za ostvarivanje željenog učinka (3, 4). Rok trajanja probiotika i preživljenje prolaska kroz probavni trakt velikim dijelom ovisi i o formulaciji (kapsule, fermentirani proizvodi, liofilizirani prašci, suspenzije). Međutim, utjecaj formulacije na učinkovitost probiotika nije istražen.

TABLICA 1. Primjeri probiotika na hrvatskome tržištu

Probiotik	Registracija	Formulacija	Primjer tvrdnje	Zaštićeno ime
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	dodatak prehrani	kapsule	pomaže kod sindroma iritabilnoga kolona (nervoznih crijeva)	Flobian
<i>Saccharomyces Boulardii</i>	dodatak prehrani	kapsule	/	Bulardi
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM® <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-04 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb-02"	hrana za posebne medicinske potrebe	kapsule	za dijetalnu prehranu bolesnika s proljevom i obnovu crijevne mikroflore kod terapije antibioticima	Biorela HOWARU® RESTORE
<i>Lactobacillus casei</i> PXN 37 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54 <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35 <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> PXN 39 <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66 <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25 <i>Bifidobacterium longum</i> PXN 30	dodatak prehrani	kapsule	za ravnotežu crijevne mikroflore	Biokult Candea
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 <i>Lactobacillus lactis</i> LA 103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801	dodatak prehrani	kapi	/	Lactibiane enfant
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	dodatak prehrani	kapsule	/	Lactocare Daily
LcrRegenerans® (kombinacija probiotika <i>Lactobacillus casei/rhamnosus Döderlein</i>)	dodatak prehrani	vaginalete (s kontroliranim otpuštanjem)	ublažava vaginalnu nelagodu (svrbež, nadražnost), smanjuje vaginalni iscjedak, smanjuje učestalost recidiva	Linex lady Comfort
<i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>Lactobacillus paracasei</i> W20 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus plantarum</i> W62 <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23" + riboflavin, piridoksin, cijanokobalamin	dodatak prehrani	prašak	doprinosi normalnom funkcioniranju živčanog sustava, štiti stanice od oksidativnog stresa, doprinosi normalnoj psihološkoj funkciji* *tvrdnja se odnosi na esencijalne mikronutrijente sadržane u proizvodu	Omnibiotic Stress

Osim vrlo varijabilne kvalitete proizvoda na tržištu, pravilan odabir probiotika značajno otežava nepostojanje jasnih smjernica o primjeni i niske razine dokaza o učinkovitosti pojedinih vrsta/sojeva probiotika i/ili njihovih smjesa u pojedinim indikacijama. Jedina zdravstvena tvrdnja odobrena za probiotike u Europskoj uniji je da konzumacija jogurta ublažava simptome intolerancije laktoze (5). Ipak, kao što je vidljivo iz Tablice 1., velik broj preparata na tržištu sadrži tvrdnje o zdravstvenim učincima probiotika. Takve tvrdnje su proizvoljne i zbog nepostojanja odobrenih zdravstvenih tvrdnji zapravo ilegalne. Kako bi se tome doskočilo, u preparate s probioticima često se dodaju esencijalni mikronutrijenti kako bi se stvorila pravna pretpostavka za korištenje tvrdnje na probiotičkom proizvodu. Dakle, tvrdnja proizvođača na deklaraciji (ako postoji) ne predstavlja nikakvu utemeljenu smjernicu za savjetovanje o primjeni probiotika.

Pretraživanjem stručne literature moguće je pronaći nekoliko smjernica za primjenu probiotika različitih autora/ekspertnih skupina koje se međusobno razlikuju s obzirom na širinu obuhvaćenih indikacija, populacije i rangiranje jačine dokaza o učinkovitosti (6 – 9). Navedene smjernice općenito ukazuju da: rasponi djelatnih koncentracija probiotika su od 10^6 – 10^{13} CFU (engl. *colony forming units*), najčešće 10^9 – 10^{11} CFU; primjena probiotika najviše je istražena kod indikacija vezanih uz probavni sustav (dijareja, sindrom iritabilnog

crijeva); za te indikacije postoji najviša razina dokaza o učinkovitosti; nisu svi probiotici jednako učinkoviti u pojedinim indikacijama. Napretkom i razvojem istraživačkih tehnika, kojima je olakšana identifikacija pojedinih sojeva probiotika, postaje sve jasnije da se specifičnost učinaka probiotika vezuje ne samo za vrstu, već kod većine indikacija i za soj probiotičkog mikroorganizma. Zato bi, prema smjernicama, svi komercijalno dostupni probiotici trebali biti identificirani na razini roda, vrste i soja (10, 11).

Spoznajom o soj-ovisnoj učinkovitosti probiotika dodatno se povećava kompleksnost izrade jasnih i na dokazima utemeljenih preporuka s obzirom da se u kliničkim studijama vrlo često ne navodi soj, već samo rod i vrsta istraživanog mikroorganizma. S druge strane, zbog nedostatne nutrivigilancije, na tržištu često nailazimo na probiotičke preparate s krivim ili nedostatnim designacijama. Tako se na dodacima prehrani s probioticima vrlo često može naći samo zaštićeno ime probiotika, laboratorijska designacija soja ili su navedeni samo rod i vrsta mikroorganizma prisutnog u preparatu. Dodatan problem predstavljaju kontinuirane promjene taksonomije pojedinih probiotičkih mikroorganizama do kojih dolazi upravo zbog razvoja boljih i specifičnijih genomskih tehnika identifikacije. Neke najrelevantnije promjene taksonomije probiotičkih mikroorganizama prikazane su u Tablici 2.

TABLICA 2. Promjene taksonomije probiotičkih sojeva tijekom vremena

Zaštićeno ime	Starija designacija	Nova designacija
Actimel®	<i>Lactobacillus casei</i> Immunitas <i>L. casei</i> Defensis	<i>L. casei</i> CNCM I-1518 (DN114-001)
Protectis®	<i>L. reuteri</i> DSM 55730 ili <i>L. reuteri</i> SD2112 ili <i>L. reuteri</i> ATCC 55730	<i>L. reuteri</i> DSM17938 ili ATCC7938
-	<i>L. acidophilus</i> La-1	<i>L. johnsonii</i> ATCC 33200
Yakult®	<i>L. casei</i> YIT9029	<i>L. casei</i> Shirota
Bio-K + ®	<i>L. acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> LBC80R	<i>L. acidophilus</i> CL1285 i <i>L. casei</i> LBC80R i <i>L. rhamnosus</i> CLR2
-	<i>B. infantis</i> 35624	<i>B. longum</i> spp. <i>longum</i> 35624
-	<i>B. lactis</i> Bb12 ili <i>B. lactis</i> DSM15954	<i>B. animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb12 (CNCM 3446)
Ganeden BC®	<i>L. sporogenes</i>	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086
-	<i>L. fermentum</i> RC14	<i>L. reuteri</i> RC14
Florastor®	<i>Saccharomyces cerevisiae boulardii</i> , <i>S. boulardii</i> Iyo, <i>S. boulardii</i> 17, <i>S. boulardii</i> Hansen CBS-5926	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745 (ATCC 74012)

Prilagođeno prema ref. 10.

Osnovni cilj ovoga rada je sistematskim pregledom dostupne literature utvrditi one vrste/sojeve i doze probiotika koje su se u kvalitetnim kliničkim studijama pokazale učinkovitim u određenim indikacijama. Prikazani rezultati ograničeni su na one indikacije za koje postoje dostupne kvalitetne kliničke studije te na one vrste/sojeve probiotika koji su dostupni na tržištu Republike Hrvatske.

Materijali i metode

Pretraživanje literature

U svrhu provođenja istraživanja pretraživane su smjernice, preporuke, pregledni radovi i metaanalize korištenjem baza PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register i OVID. Korištene ključne riječi (same i u kombinacijama) bile su: "probiotic", "inflammatory bowel disease", "ulcerative colitis", "Crohn's disease", "diarrhoea", "constipation", "pouchitis", "vaginosis", "candidiasis", "atopic dermatitis", "allergy", "Lactobacillus", "Helicobacter pylori", "Bifidobacterium", "Saccharomyces", "Escherichia coli". Za svaku pojedinu indikaciju provedeno je i dodatno pretraživanje randomiziranih kliničkih studija, objavljenih nakon smjernica/metaanalize/preglednog rada.

Probiotičke vrste i sojevi dostupni u Hrvatskoj

Popis probiotičkih vrsta i sojeva dostupnih u Republici Hrvatskoj sastavljen je na temelju podataka dobivenih od lje-

karni, veledrogerija te proizvođača i uvoznika probiotika. Ako designacija probiotika na preparatu nije bila jasna ili potpuna, autori su kontaktirali proizvođača/uvoznika za dodatna pojašnjenja.

Rangiranje jačine dokaza o učinkovitosti

Rangiranje dokaza provedeno je prema klasifikaciji prikazanoj u Tablici 3., gdje razina varira od 1 do 6, pri čemu razina dokaza 1 upućuje na najvišu razinu dokaza za korištenje i probiotik se svakako preporučuje u praksi, dok razina dokaza 6 ukazuje da određeni probiotik nije učinkovit kod određene indikacije te se probiotik za tu indikaciju ne preporučuje. One indikacije za koje su razine dokaza o učinkovitosti probiotika niže od onih navedenih u tablici nisu uključene u ove preporuke te se za te indikacije probiotici ne bi trebali preporučivati u praksi.

Rezultati i rasprava

Savjetovanje pacijenata o primjeni probiotika u ljekarničkoj praksi trebalo bi se sastojati od nekoliko koraka (Slika 1.). U prvom koraku se tijekom razgovora s pacijentom treba utvrditi postojanje opravdane indikacije za primjenu i utvrditi sigurnost primjene probiotika (12). U drugoj fazi, uvidom u raspoložive preparate na tržištu i uz pomoć adekvatnih smjernica/preporuka odabire se odgovarajući preparat uz informaciju o odgovarajućem režimu doziranja i trajanju terapije.

TABLICA 3. Rangiranje jačine dokaza o učinkovitosti probiotika

Razina dokaza	Pojašnjenje	Preporuka
1	Metaanaliza/pregledni rad preporučuje korištenje određenog soja/smjese sojeva za tu indikaciju (jasno naglašava prednosti korištenja jednog soja/smjese sojeva u odnosu na ostale), tj. daje najvišu razinu dokaza za korištenje.	Svakako preporučiti uzimanje probiotika.
2	Metaanaliza općenito potvrđuje učinkovitost probiotika u određenoj indikaciji, ali ne izdvaja niti jedan soj/smjesu sojeva; za ovaj soj/smjesu sojeva postoje dokazi o učinkovitosti u 2 ili više randomiziranih kliničkih studija.	Preporučiti uzimanje probiotika.
3	Metaanaliza općenito potvrđuje učinkovitost probiotika u određenoj indikaciji, ali ne izdvaja niti jedan soj/smjesu sojeva; za ovaj soj/smjesu sojeva postoje dokazi o učinkovitosti u jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji.	Preporučiti uzimanje probiotika.
4	Metaanaliza pokazuje da bi probiotici mogli biti korisni (možda su korisni); postoje 2 ili više kliničkih studija koje potvrđuju učinkovitost određenog soja/smjese sojeva.	Preporučiti ako ne postoji učinkovitija alternativa; pojasniti pacijentu da probiotici možda neće biti učinkoviti.
5	Metaanaliza pokazuje da bi probiotici mogli biti korisni (možda su korisni); postoji jedna klinička studija koja potvrđuje učinkovitost određenog soja/smjese sojeva.	Preporučiti ako ne postoji učinkovitija alternativa; pojasniti pacijentu da probiotici možda neće biti učinkoviti.
6	Metaanaliza pokazuje da probiotici nisu učinkoviti u liječenju kod ove indikacije; postoji randomizirana klinička studija koja je pokazala učinkovitost određenog soja/smjese sojeva.	Probiotik se ne preporučuje.

SLIKA 1. Hodogram procesa savjetovanja pacijenta o primjeni probiotika



U prvoj fazi savjetovanja bitno je utvrditi postoji li indikacija kod koje je primjena probiotika opravdana te jasno utvrditi je li cilj primjene probiotika prevencija ili terapija postojeće bolesti. Sljedeći važan korak prve faze savjetovanja je utvrditi je li primjena probiotika za pacijenta sigurna. Ako jest, očekivani terapijski učinak može biti više ili manje izražen, ovisno o indikaciji, odabiru preparata i režimu doziranja. Sigurnost primjene probiotika ovisi o sigurnosnom profilu samoga probiotičkog organizma/organizama u preparatu pri čemu je bitno naglasiti da se svi odobreni probiotički sojevi na tržištu smatraju sigurnima (13). Nadalje, sigurnost primjene ovisi o zdravstvenom stanju pacijenta što se utvrđuje tijekom razgovora s pacijentom ili, ako je moguće, uvidom u medicinsku dokumentaciju. Općenito, rizične skupine za primjenu probiotika su prerano rođena djeca, pacijenti s akutnim pankreatitisom, pacijenti sa značajnim oštećenjima crijevne mukoze, kritično bolesni, hospitalizirani i imunokompromitirani pacijenti. U tim se slučajevima posebno prosuđuje opravdanost primjene probiotika, a u slučaju primjene posebno se vodi računa o vrsti i doziranosti preparata (14, 15). Vrlo je bitno napomenuti da probiotici, s obzirom na to da su po svom sastavu živi mikroorganizmi, stupaju u interakcije

s pojedinim lijekovima. Primjerice, istovremena primjena antibiotika može imati značajan negativan učinak na učinkovitost probiotika koji u svom sastavu sadrže bakterije (npr. *Lactobacillus* ili *Bifidobacterium*); slično tome, sistemska primjena antimikotika može negativno utjecati na učinkovitost *S. boulardii*. Ako je istovremena primjena probiotika i antibiotika/antimikotika nužna/poželjna, preporuka je odvojiti uzimanje *per os* antibiotika/antimikotika i probiotika najmanje dva sata. Također, kao što je prethodno spomenuto, treba biti oprezan kod primjene probiotika kod pacijenata na terapiji imunosupresivima ili kemoterapeutičima zbog mogućnosti pojave infekcije. Sigurnost primjene probiotika velikim dijelom je uvjetovana i kvalitetom proizvoda te je bitno da proizvodi na tržištu zadovoljavaju propisane standarde kvalitete, sadrže upravo one mikroorganizme koji su navedeni u deklaraciji te da su zdravstveno ispravni.

Druga faza savjetovanja je odabir odgovarajuće vrste probiotika za određenu indikaciju te pravilno savjetovanje o trajanju suplementacije i učinkovitim dozama, što je iznimno zahtjevno zbog niza prethodno navedenih razloga. Zdravstveni radnici, prvenstveno liječnici i ljekarnici, u tom su pogledu nedovoljno educirani i stoga u velikom

broju slučajeva i kada preporuča probiotik, odabir preparata prepuštaju pacijentu (16). Zato je iznimno važno da se na temelju kvalitetnih kliničkih istraživanja razvijaju i redovito revidiraju praktične smjernice temeljene na dokazima kojima će se olakšati adekvatno savjetovanje u svakodnevnoj praksi. Preporuke koje su sastavni dio ovog rada nastale su na temelju većeg broja internacionalnih smjernica za različite indikacije te su dopunjene saznanjima iz najnovijih kliničkih studija, a usmjerene su prvenstveno na probiotičke sojeve dostupne na našem tržištu. Radi preglednosti, preporuke su oblikovane kao tablice (prilozi radu): Prilog 1. (P1) koji se odnosi na primjenu probiotika kod djece i Prilog 2. (P2) koji sadrži preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji. U priloge su uključene samo one indikacije za koje su razine dokaza o učinkovitosti u rasponu razina 1 (svakako preporučiti) do 6 (probiotik se ne preporučuje za tu indikaciju) prema kategorizaciji iz Tablice 3. One indikacije s nižim razinama dokaza o učinkovitosti uopće nisu uključene u preporuke (npr. pretilost, depresija itd.). Dodatno pojašnjenje značenja pojedinih kolona u P1 i P2 prikazano je u Tablici 4.

TABLICA 4. Koncept prikaza preporuka za savjetovanje o probioticima

Simptom/Razlog primjene
Jasno je naznačeno radi li se o prevenciji ili terapiji. Kratko su prikazane osnovne smjernice za primjenu probiotika u zadanoj indikaciji i naznačena razina dokaza o učinkovitosti probiotika u navedenoj indikaciji.
Vrsta/Soj
Ako je dokazan soj-ovisni učinak, probiotik je identificiran na razini soja. U suprotnom, probiotik je identificiran na razini vrste/podvrste. Uključene su samo vrste/sojevi prisutni na hrvatskom tržištu.
Doza/Trajanje primjene
Navedeni su dnevni režimi doziranja u mg (<i>S. boulardii</i>) ili CFU (ostali) koji su se pokazali učinkovitima.
Razina dokaza
1 – 6
Literaturni navod
Postojeće smjernice, preporuke te kliničke studije na temelju kojih je odabrana vrsta/soj probiotika i režim doziranja.

Na temelju provedenog istraživanja u preporuke za primjenu probiotika kod djece obrađene su sljedeće indikacije: ublažavanje simptoma dojenačkih kolika i regurgitacija, liječenje akutnoga gastroenteritisa (dijareje), prevencija nozokomijalne dijareje, prevencija dijareje uzrokovane antibioticima, liječenje konstipacije, liječenje *H. pylori*, ublažavanje simptoma sindroma iritabilnog crijeva, održavanje remisije ulceroznoga kolitisa, prevencija respiratornih infekcija, prevencija (ublažavanje simptoma) alergije i ublažavanje simptoma atopijskog dermatitisa. U preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji uključene su sljedeće indikacije: liječenje akutne dijareje, prevencija putničke dijareje, prevencija radijacijskog enteritisa, prevencija dijareje uzrokovane antibioticima, prevencija dijareje uzrokovane *C. difficile* (bolnički uvjeti), liječenje konstipacije, liječenje *H. pylori*, liječenje sindroma iritabilnog crijeva, liječenje ulceroznoga kolitisa, liječenje bakterijskih vaginoza i liječenje vulvovaginalne kandidijaze.

U pedijatrijskoj populaciji najviše razine dokaza postoje za učinkovitost probiotika u liječenju akutne dijareje i to za *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) (razina 1), *Saccharomyces boulardii* (razina 1) i *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (razina 2). S terapijom se započinje kod pojave prvih simptoma, probiotik se primjenjuje dva puta dnevno kroz sljedećih 5 – 7 dana. LGG i *S. boulardii* također su vrlo učinkoviti u prevenciji dijareje uzrokovane antibioticima (razina 1), pri čemu se s primjenom probiotika započinje kad i s primjenom antibiotika te se probiotik primjenjuje 1 – 2 puta dnevno za vrijeme čitavog trajanja antibiotske terapije. LGG vrlo je učinkovit i u prevenciji nozokomijalnih infekcija kod djece. Za liječenje funkcionalne konstipacije kod djece može se preporučiti terapija s *L. reuteri* DSM17938 kroz 8 tjedana (razina 3), dok su dokazi o učinkovitosti ostalih vrsta puno slabiji (razina 5). Također, terapija sa *S. boulardii* kroz 2 – 4 tjedna može poboljšati učinkovitost i sigurnost eradikacijske terapije *H. pylori* (razina 3). Probiotici bi kod djece mogli biti učinkoviti i kod niza drugih indikacija (ublažavanje simptoma iritabilnog crijeva, remisija ulceroznoga kolitisa, prevencija respiratornih infekcija) te se pojedine vrste/sojeve može preporučiti (P1) ukoliko nema učinkovitije alternative te uz napomenu da možda neće ostvariti željeni učinak. *L. reuteri* DSM 17938, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* HN001 te neke smjese probiotika mogu se uvjetno preporučiti kod novorođenčadi s visokim rizikom za pojavu alergija u svrhu prevencije (razina 5), dok je razina dokaza o učinkovitosti probiotika u ublažavanju simptoma postojećih alergija nedostatna te se za tu indikaciju ne bi trebali preporučivati (razina 6). U odrasloj populaciji probiotici se također mogu preporučiti za niz indikacija. Najviša razina dokaza postoji za primjenu *S. boulardii* u svrhu prevencije dijareje uzrokovane antibioticima. S primjenom probiotika potrebno je započeti 0 – 48 h nakon početka primjene antibiotika te nastaviti s primje-

nom 0 – 7 dana nakon provedene antibiotske terapije. Učinkovitima su se pokazale i druge vrste/sojevi ili smjese, ali su razine dokaza o učinkovitosti niže (razina 3). *S. boulardii* se preporučuje i za liječenje akutne dijareje (s pojavom prvih simptoma započinje se sa suplementacijom) te prevenciju putničke dijareje (razina 3). Također, vrlo učinkovitim pokazao se u prevenciji dijareje uzrokovane *C. difficile* (bolnički uvjeti), dok je razina dokaza za učinkovitost drugih probiotika nešto niža. Probiotike se svakako može preporučiti kao dopunu eradikacijskoj terapiji *H. pylori*. Probiotici se primjenjuju paralelno s eradikacijskom terapijom, nakon čega se terapija probioticima prekida ili nastavlja najčešće sljedećih 3 – 28 dana. Probiotici sami ne mogu dovesti do eradikacije *Helicobacter pylori*, ali u nekim slučajevima poboljšavaju učinkovitost eradikacijske terapije te smanjuju nuspojave eradikacijske terapije (dijareja, povraćanje, gubitak apetita, poremećaj okusa, nadutost i konstipaciju) te intenzitet kliničkih simptoma infekcije.

Razina dokaza za učinkovitost probiotika u ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva trenutno nije dovoljna da bi se preporučilo korištenje određenog soja/smjese soja u određenoj dozi, u bilo kojem podtipu bolesti. Ipak, velik broj kvalitetnih kliničkih studija pokazao je da probiotici dovode do poboljšanja jednog ili više simptoma u različitim podtipovima sindroma iritabilnog crijeva (kvalitete života, abdominalne boli, flatulancije, nadutosti ili konzistencije/frekvencije stolice). Uporaba probiotika kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva je sigurna i ne izaziva značajne nuspojave. Ako se pacijent odluči za primjenu probiotika, preporučuje se koristiti samo jedan preparat u dozi koju preporučuje proizvođač, najmanje 4 tjedna i pratiti utjecaj na simptome bolesti. Oni probiotici, za koje je učinkovitost dokazana kvalitetnim kliničkim studijama, prikazani su u prilogu P2. Dugotrajna primjena probiotika (12 mjeseci) pokazala se učinkovitom kod pacijenata s ulceroznim kolitisom pri čemu su se probiotici pokazali jednako učinkoviti

kao i mesalazin u održavanju remisije bolesti.

Probiotici se nadalje mogu uvjetno preporučiti u svrhu prevencije radijacijskog enteritisa (*L. acidophilus* ili smjesa antibiotika /VSL3#/) te kao dio tretmana funkcionalne konstipacije, ali svakako u kombinaciji s promjenama obrazaca prehrane, dovoljnim unosom tekućine i funkcionalnih vlakana (uključujući prebiotike) te laksativima kao primarnim načinom liječenja.

Sve značajnija postaje i *per os* i vaginalna primjena probiotika u poboljšavanju stope izlječenja bakterijskih vaginoza te, s nešto manjom razinom dokaza, i vulvovaginalne kandidijaze (razine 3 i 4). Nakon peroralne primjene probiotici postižu povoljne sistemske učinke. Međutim, do vaginalnog područja moraju stići kroz rektum, što znači da moraju preživjeti uvjete probavnog trakta, a početak djelovanja je odgođen. Kod lokalne primjene početak djelovanja je brži, ali je adherencija pacijenata lošija. Učinkovitima u navedenim indikacijama pokazale su se različite vrste *Lactobacillus*, a značajni rezultati postižu se uglavnom nakon dugotrajnije primjene (4 tjedna).

Zaključak

Tijekom savjetovanja o primjeni probiotika potrebno je uzeti u obzir sigurnost i opravdanost primjene probiotika te preporučiti pacijentu vrstu/soj probiotika ili kompleksni probiotik u odgovarajućem režimu doziranja uz objašnjenje trenutne razine dokaza o učinkovitosti. Najveće prepreke na tom putu su velik broj i kompleksnost sastava probiotičkih preparata na tržištu, neadekvatna kontrola kvalitete i niske razine dokaza o učinkovitosti probiotika u pojedinim indikacijama. Ove preporuke, nastale na temelju revizije i dopune postojećih preporuka različitih autora te usmjerene prvenstveno na probiotike prisutne na tržištu u Republici Hrvatskoj, predstavljaju doprinos provođenju kvalitetnije skrbi za pacijente u području savjetovanja o probioticima.

PRILOG 1. Preporuke za primjenu probiotika u djece

DJECA

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Dijareja uzrokovana antibioticima – prevencija Postoje službene preporuke o korištenju probiotika u svrhu prevencije pojave dijareje uzrokovane antibioticima. S primjenom probiotika potrebno je započeti s početkom antibiotske terapije i nastaviti za čitavo vrijeme trajanja antibiotske terapije.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG)	1 – 2× 10 ¹⁰ CFU dnevno (za vrijeme trajanja antibiotske terapije)	1	(8, 9, 45 – 49)
	<i>Saccharomyces sp. boulardii</i>	250 – 500 mg dnevno (za vrijeme trajanja antibiotske terapije)	1	(8, 9, 31, 47, 50 – 54)
Akutna dijareja (akutni gastroenteritis) – liječenje Akutna dijareja je česta infektivna bolest kod djece, uglavnom uzrokovana rota- ili rjeđe noro-virusom. Preporučuje se započeti sa suplementacijom probioticima pojavom prvih simptoma, tipično 5 – 7 dana, u kombinaciji s rehidracijskom terapijom.	LGG	≥ 10 ¹⁰ CFU, 2× dnevno (5 – 7 dana)	1	(8, 9, 26 – 31)
	<i>S. boulardii</i>	250 – 750 mg, 2× dnevno (tipično 5 – 7 dana)	1	(8, 26, 32 – 35)
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 – 4× 10 ⁸ CFU, 2× dnevno (tipično 5 – 7 dana)	2	(8, 26, 36, 37 – 40)
Nozokomijalna dijareja – prevencija Nozokomijalne infekcije nisu prisutne ili su u fazi inkubacije u trenutku zaprimanja djeteta u bolnicu te se razvijaju tijekom boravka u bolnici. U svrhu prevencije nozokomijalne dijareje probiotici bi se trebali primjenjivati za čitavo vrijeme boravka u bolnici.	LGG	10 ⁹ – 1,2× 10 ¹⁰ CFU dnevno (za vrijeme boravka u bolnici)	1	(8, 9, 41 – 44)
Infekcija <i>Helicobacter pylori</i> – liječenje, ublažavanje simptoma antibiotske terapije Neki probiotici mogu poboljšati učinkovitost i sigurnost eradikacijske terapije za <i>H. pylori</i> kod djece. Probiotici se primjenjuju paralelno s eradikacijskom terapijom nakon čega se terapija probioticima prekida ili nastavlja, najčešće sljedećih 3 – 28 dana.	<i>S. boulardii</i>	500 mg, 2× dnevno (2 – 4 tjedna)	3	(8, 60 – 62)
Dojenačke kolike – prevencija i liječenje Nema službenih preporuka o korištenju probiotika u prevenciji i liječenju dojenačkih kolika. Ipak, u kombinaciji s drugim metodama (tješenje, masiranje i grijanje djeteta, promjena prehrane majke/formule itd.) probiotici mogu biti učinkoviti u ublažavanju simptoma dojenačkih kolika, primarno kod dojene djece (skraćeno vrijeme plača).	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1× dnevno (21 dan)	4	(8, 9, 17 – 22)

PRILOG 1. Preporuke za primjenu probiotika u djece (nastavak)

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Regurgitacija i GI motilitet – prevencija i liječenje Vrlo malim brojem studija pokazano je da bi suplementacija probioticima mogla imati pozitivne učinke na regurgitaciju kod dojenčeta.	<i>L. reuteri</i> DSM17938	10 ⁸ CFU, 1x dnevno (21 dan)	4	(9, 23 – 25)
Konstipacija – liječenje Probiotici mogu koristiti u liječenju konstipacije kod djece iako zbog niskih razina dokaza o učinkovitosti nema službenih preporuka o korištenju. Ipak, kod neke djece probiotici povećavaju učestalost defekacije, međutim, nemaju učinak na konzistenciju stolice. Ako se koriste, važno ih je kombinirati s promjenama životnog stila i obrazaca prehrane.	<i>L. reuteri</i> DSM17938	10 ⁸ CFU, 1x dnevno (8 tjedana)	3	(9, 55, 59)
	<i>L. rhamnosus</i> LCR35	10 ⁸ CFU, 2x dnevno (14 dana)	5	(55, 56)
	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	10 ⁹ CFU, 1x dnevno (28 dana)	5	(55, 57, 58)
Sindrom iritabilnog crijeva – ublažavanje simptoma Probiotici se mogu koristiti za ublažavanje simptoma sindroma iritabilnog crijeva, ali zbog niskih razina dokaza o učinkovitosti, službenih preporuka za primjenu probiotika nema. Ako se pacijent odluči za primjenu probiotika, preporuča se koristiti samo jedan preparat u dozi koju preporučuje proizvođač, najmanje 4 tjedna i pratiti utjecaj na simptome bolesti.	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x dnevno (4 tjedna)	4	(8, 9, 63, 64)
	LGG	3x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (4 tjedna)	4	(9, 65, 66)
	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. thermophilus</i>	9x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (6 tjedana)	4	(9, 67)
Ulcerozni kolitis – postizanje i održavanje remisije Primjena probiotika kod neke djece s dijagnozom ulceroznog kolitisa može dovesti do skromnih poboljšanja u smislu indukcije ili održavanja remisije. Razine dokaza o učinkovitosti su niske i nema službenih preporuka o korištenju probiotika u ovoj indikaciji. Preporučena duljina trajanja terapije probioticima je minimalno 6 – 8 tjedana.	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. thermophilus</i>	4,5x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (8 tjedana)	4	(9, 68, 69)

PRILOG 1. Preporuke za primjenu probiotika u djece (nastavak)

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Respiratorne infekcije kod djece – prevencija i liječenje Dugotrajna primjena probiotika možda bi mogla smanjiti pojavnost respiratornih infekcija (faringitis, laringitis, epiglotitis, otitis, bronhitis) kod djece. Primjena probiotika možda bi mogla skratiti trajanje i/ili ublažiti simptome respiratornih infekcija kod djece. Razine dokaza o učinkovitosti su vrlo niske.	LGG	10 ⁸ – 10 ⁹ CFU dnevno (7 mjeseci); 10 ¹⁰ CFU 1x dnevno (3 mjeseca u mliječnom napitku)	4	(8, 28, 70 – 73)
	<i>L. rhamnosus</i> LCR 35 ili <i>L. rhamnosus</i> T-cell 1	2x 10 ⁸ CFU, 1x dnevno (7 mjeseci) ili 2x 10 ¹⁰ CFU, 1x dnevno (7 mjeseci)	5	(74, 75)
	<i>Bifidobacterium animalis subs. lactis</i> BB-12	10 ¹⁰ CFU, 1x dnevno (6 mjeseci)	5	(9, 76)
	<i>Bifidobacterium animalis subs. lactis</i> BB-12	10 ⁹ CFU, 1x dnevno (10 mjeseci)	5	(9, 77)
	<i>Streptococcus salivarius</i> K12	5x 10 ⁹ CFU, 1x dnevno (3 mjeseca)	5	(74, 78)
Alergija (ekcem) kod djece – prevencija Postoje naznake učinkovitosti probiotika u prevenciji ekcema (ne drugih alergija) kod visokorizične novorođenčadi (roditelj ili brat/sestra imaju alergijski rinitis, astmu, ekcem ili alergiju na hranu). S korištenjem probiotika potrebno je započeti tijekom trudnoće (zadnji trimestar) te nastaviti tijekom dojenja, odnosno suplementirati novorođenče. Preporuke su uvjetne, a dokazi su niske kvalitete.	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1x 10 ⁸ CFU, 1x dnevno (od 36. tjedna trudnoće do poroda)	5	(9, 79, 80)
	LGG	2x 10 ¹⁰ CFU, 1x dnevno (2 – 4 tjedna prije poroda; majke dojilje postnatalno 6 mjeseci, a djeca hranjena formulama 6 mjeseci)	4	(9, 81 – 84)
	<i>L. rhamnosus</i> HN001	6x 10 ⁹ CFU, 1x dnevno (od 35. tjedna gestacije, tijekom dojenja /majci/; do 24 mjeseca starosti djetetu)	4	(79, 85, 86)
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W52, <i>Lactococcus lactis</i> W58	3x 10 ⁹ CFU, 1x dnevno (zadnjih 6 tjedana trudnoće /majci/ i 12 mjeseci postnatalno djetetu)	5	(87)
Atopijski dermatitis kod djece – ublažavanje simptoma, liječenje Razine dokaza nisu dostatne da bi se mogla preporučiti primjena probiotika u svrhu ublažavanja atopijskog dermatitisa kod djece. Možda je moguće da bi probiotici mogli pokazati učinak kod neke djece s atopijskim dermatitisom.	<i>Lactobacillus paracasei</i>	2x 10 ⁹ CFU, 1x dnevno (3 mjeseca)	6	(88, 89)
	<i>Lactobacillus salivarius</i>	2x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (8 tjedana)	6	(88, 90)
	<i>L. reuteri</i> DSM 122460, <i>L. rhamnosus</i> 190702	10 ¹⁰ CFU, 2x dnevno (6 tjedana)	6	(91)

PRILOG 2. Preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji

ODRASLI

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Dijareja uzrokovana antibioticima – prevencija Primjena probiotika započinje 0 – 48 sati nakon početka primjene antibiotika i nastavlja se 0 – 7 dana nakon završetka antibiotske terapije. Sve studije rađene su na hospitaliziranim bolesnicima.	<i>Sacharomyces sp. boulardii</i>	250 – 500 mg, 2x dnevno 5x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno	1	(8, 9, 101 – 104)
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	10 ¹⁰ CFU, 1x dnevno	3	(8, 9, 101, 102, 105)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium animalis subs. lactis</i> Bi-07 <i>B. animalis subs. lactis</i> BI-04	1,7x 10 ¹⁰ CFU, 1x dnevno	3	(8, 9, 101, 102, 106)
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. animalis subsp. lactis</i> W18, <i>Bifidobacterium longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>L. acidophilus</i> W37 i W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> W71, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24	10 ⁹ CFU, 2x dnevno	3	(8, 9, 101, 102, 107)
Infekcija s <i>Helicobacter pylori</i> – liječenje, ublažavanje simptoma eradikacijske terapije Terapija probioticima kod infekcije s <i>H. pylori</i> preporuča se u smislu dopune eradikacijskoj terapiji. Probiotici se primjenjuju paralelno s eradikacijskom terapijom, nakon čega se terapija probioticima prekida ili nastavlja, najčešće sljedećih 3 – 28 dana. Probiotici sami ne mogu dovesti do eradikacije <i>H. pylori</i> , ali mogu smanjiti nuspojave eradikacijske terapije (dijareja, povraćanje, gubitak apetita, poremećaj okusa, nadutost i konstipacija); smanjiti intenzitet kliničkih simptoma koji se javljaju kao posljedica infekcije s <i>H. pylori</i> i u nekim slučajevima poboljšati učinkovitost eradikacijske terapije (posljedica poboljšane adhezije terapiji zbog blažih nuspojava).	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM1738; <i>L. reuteri</i> ATCC55730, <i>L. reuteri</i> SD2112; <i>L. reuteri</i> DSM 17938, <i>L. reuteri</i> ATCC 6475	10 ⁸ CFU, 3x dnevno (14 dana); 10 ⁸ CFU, 1x dnevno (28 dana); 10⁸ CFU svake vrste, 2x dnevno (14 dana)	2	(6, 8, 123 – 126)
	<i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	6x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (14 dana)	2	(6, 8, 9, 127, 128)
	<i>S. boulardii</i>	5x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (14 dana); 250 mg, 2x dnevno (14 dana); 3x 10 ¹⁰ CFU, 3x dnevno (28 dana)	2	(6, 8, 9, 127, 129, 130)
	<i>B. animalis subsp. lactis</i> DSM15954, LGG	10 ⁸ – 10 ¹⁰ CFU, 2x dnevno (14 dana)	3	(8, 131)
	<i>L. acidophilus</i>	15x 10 ⁹ CFU (ujutro) + 10x 10 ⁹ CFU (navečer) (8 dana) 5x 10 ⁹ CFU, 3x dnevno (10 dana)	3	(132 – 134)
	<i>L. acidophilus</i> LA-5 <i>B. animalis subsp. lactis</i> BB-12	5x 10 ⁹ CFU, 2x dnevno (5 tjedana: tjedan dana uz farmakoterapiju i 4 tjedna prije ili nakon farmakoterapije)	3	(135 – 138)

PRILOG 2. Preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji (nastavak)

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Sindrom iritabilnog crijeva – ublažavanje simptoma Veliki broj kliničkih studija pokazao je da probiotici dovode do poboljšanja jednog ili više simptoma bolesti u različitim podtipovima sindroma iritabilnog crijeva (kvalitete života, abdominalne boli, flatulancije, nadutosti ili konzistencije/frekvencije stolice). Primjena probiotika kod pacijenata oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva je sigurna i ne izaziva značajne nuspojave. Ako se pacijent odluči za primjenu probiotika, preporuča se koristiti samo jedan preparat u dozi koju preporučuje proizvođač, najmanje 4 tjedna i pratiti utjecaj na simptome bolesti.	<i>S. boulardii</i>	4× 10 ¹¹ CFU, 2× dnevno (4 tjedna)	2	(8, 141, 142)
	<i>L. rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, <i>E. faecium</i> NCIMB 30176	10 ¹⁰ CFU, 1× dnevno (12 tjedana)	2	(8, 143)
	<i>L. plantarum</i> 299v (<i>L. plantarum</i> DSM 9843)	10 ¹⁰ CFU, 1× dnevno (4 tjedna) 2× 10 ¹⁰ CFU, 1× dnevno (4 tjedna)	3	(6, 8, 9, 139, 140)
	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	4,5× 10 ¹¹ CFU, 2× dnevno (8 tjedana)	3	(7, 141, 144, 145)
Dijareja uzrokovana <i>Clostridium difficile</i> (CDAD) (bolnički uvjeti) – prevencija Probiotici su najvjerojatnije učinkoviti u primarnoj prevenciji CDAD ako administracija započne 1 – 2 dana nakon početka antibiotske terapije (hospitalizirani pacijenti) i nastavlja se 0 – 14 dana nakon antibiotske terapije. Razine dokaza su manje za učinkovitost u sekundarnoj prevenciji. Nema dovoljno dokaza da bi se dale jasne preporuke za korištenje određenog soja u određenoj dozi. Najnovija istraživanja usmjerena su na istraživanje primjena kompleksnih smjesa probiotika, simbiotskih preparata i standardiziranih fekalnih transplantata kao učinkovitijih rješenja.	<i>S. boulardii</i>	2 – 3× 10 ¹⁰ CFU	2	(8, 9, 104, 109 – 113)
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	4× 10 ⁹ CFU 1× dnevno; 17× 10 ⁹ CFU 1× dnevno	3	(113, 115)
	<i>L. plantarum</i> 299V	8× 10 ¹⁰ CFU, 2× dnevno (3 dana); 4× 10 ¹⁰ CFU 2× dnevno (do kraja hospitalizacije)	4	(9, 114)
	jogurt s <i>L. acidophilus</i>	20× 10 ⁹ CFU, 3× dnevno (1 dan nakon početka antibiotika + 14 dana nakon završetka antibiotske terapije)	4	(112, 116)
Putnička dijareja – prevencija Probiotici su možda učinkoviti u prevenciji putničke dijareje. Prosječno trajanje terapije je 2 tjedna. S terapijom je najbolje započeti nekoliko dana prije odlaska na put i nastaviti do povratka s puta.	<i>S. boulardii</i>	250 – 1000 mg dnevno	3	(9, 95 – 98)
Akutna dijareja – liječenje Istraživanja učinkovitosti probiotika u liječenju akutne infektivne dijareje odraslih su malobrojna, a razine dokaza niske. Primjena probiotika u kombinaciji s rehidracijskom terapijom od prve pojave simptoma možda može ublažiti simptome i skratiti trajanje bolesti.	<i>S. boulardii</i>	250 mg, 1× dnevno (uz antibiotsku terapiju za amebijazu)	3	(93, 94)
		250 mg (5× 10 ⁹ CFU), 2× dnevno (do prestanka simptoma)	4	(8, 92)

PRILOG 2. Preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji (nastavak)

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Ulcerozni kolitis – postizanje i održavanje remisije Probiotici se mogu koristiti kao pomoćna terapija (uz standardnu farmakološku terapiju) kod pacijenata oboljelih od ulceroznog kolitisa, pri čemu ublažavaju simptome bolesti i doprinose postizanju i održavanju remisije. Novija istraživanja pokazuju da bi kompleksne smjese probiotika mogle biti učinkovitije od mono-preparata.	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1,8× 10 ¹¹ CFU, 2× dnevno (8 tjedana)	2	(7 – 9, 146 – 150)
	LGG	18× 10 ⁹ CFU, 1× dnevno (12 mjeseci)	3	(151, 152)
	<i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	2,5× 10 ¹⁰ CFU, 3× dnevno (12 mjeseci)	3	(151, 153)
Ulcerozni kolitis – profilaksa i održavanje remisije nakon kirurškog zahvata Probiotici se mogu koristiti postoperativno u profilaksi pouchitisa ili za održavanje remisije kroničnog pouchitisa. Učinkovitost probiotika u ovoj indikaciji je upitna.	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	9× 10 ¹¹ CFU, 2× dnevno (9 mjeseci)	4	(154 – 157)
Radijacijski enteritis – prevencija Terapija probioticima započinje prvim danom radioterapije (zračenja) i može rezultirati smanjenom učestalošću i intenzitetom dijareje.	<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	13,5× 10 ¹¹ CFU, 3× dnevno (od prvog dana terapije do kraja ciklusa)	4	(7, 99)
	<i>L. acidophilus</i> (mliječni napitak)	2× 10 ⁹ CFU, 2× dnevno (od prvog dana terapije do kraja ciklusa)	4	(7, 100)
Konstipacija – liječenje Probiotici su možda učinkoviti kod funkcionalne konstipacije odraslih. Promjene obrazaca prehrane, dovoljan unos tekućine i prehrambenih vlakana (uključujući prebiotike) te laksativi po potrebi preporučuju se kao primaran način liječenja. Terapija probioticima obično traje 2 – 12 tjedana.	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (sojevi: B107, DN173 010, GCL 2505, HN019)	10 ⁸ CFU, 1× dnevno (30 dana) 1,25× 10 ¹⁰ CFU, 1× dnevno (14 dana) 17,2× 10 ⁹ CFU, 1× dnevno (14 dana)	4	(118 – 120)
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1× 10 ⁸ CFU, 2× dnevno (28 dana)	4	(8, 121)
	<i>L. acidophilus</i> SD5212, <i>L. casei</i> SD5218, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> SD5210, <i>L. plantarum</i> SD5209, <i>B. longum</i> SD5219, <i>B. infantis</i> SD5220, <i>B. breve</i> SD5206, <i>S. thermophilus</i> SD5207	450× 10 ⁹ CFU, 1 – 4× dnevno (12 tjedana)	4	(9, 122)
Vaginitisi. Probiotici su vjerojatno učinkoviti u poboljšavanju stope izlječenja bakterijskih vaginoza (BV) i možda učinkoviti u liječenju vulvovaginalne kandidijaze (VVC). Postoje dokazi o učinkovitosti <i>per os</i> i lokalne primjene. Nakon <i>per os</i> primjene, probiotici moraju stići do vaginalnog područja kroz rektum, što znači da moraju preživjeti uvjete probavnog trakta, a početak djelovanja je odgođen. Ipak, na taj način postižu se i sistemski učinci. Kod lokalne primjene početak djelovanja je brži, ali adherencija pacijenata je lošija. Kako bi se ostvarili trajniji učinci na sastav vaginalne mikroflore, potrebna je dugotrajna primjena.				
Bakterijske vaginoze – liječenje Probiotici se koriste u kombinaciji s antibiotikom (<i>per os</i> od prvog dana antibiotske terapije; vaginalno nakon završetka antibiotske terapije) ili se koriste samostalno. Poboljšavaju stope izlječenja BV (kratki <i>follow up</i> – razina dokaza 3).	<i>L. rhamnosus</i> GR 1 <i>L. reuteri</i> RC14	1× 10 ⁹ CFU, 2× dnevno (28 dana; vaginalno, nakon antibiotika) 1× 10 ⁹ CFU, 1× dnevno (30 dana; <i>per os</i> , od 1. dana antibiotske terapije)	3	(9, 158 – 160)
	<i>L. acidophilus</i>	1× 10 ⁹ CFU, 2× dnevno (6 dana; vaginalno, monoterapija)	4	(158, 161)

PRILOG 2. Preporuke za primjenu probiotika u odrasloj populaciji (nastavak)

Simptom/Razlog primjene	Vrsta/Soj	Doza/Trajanje primjene	Razina dokaza	Referenca
Vulvovaginalna kandidijaza – liječenje Probiotici se mogu koristiti kao pomoćna terapija radi poboljšanja učinka antimikotika. Koriste se prije, za vrijeme ili nakon terapije antimikoticima.	<i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> RC-14	2× 10 ⁹ CFU, 1× dnevno (28 dana; per os)	4	(162, 163)

LITERATURA

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/237102730_Health_and_Nutritional_Properties_of_Probiotics_in_Food_Including_Powder_Milk_with_Live_Lactic_Acid_Bacteria_-_Joint_FAOWHO_Expert_Consultation (2001). Datum pristupa: 15. 9. 2019.
- Hill C, Guarner F, Reid G i sur. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Chen T, Wu Q, Li S i sur. Microbiological quality and characteristics of probiotic products in China. *J Sci Food Agric* 2014;94:131–8. DOI: 10.1002/jsfa.6221.
- Toscano M, de Vecchi E, Rodighiero V, Drago L. Microbiological and genetic identification of some probiotics proposed for medical use in 2011. *J Chemother* 2013;25:156–61. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000068.
- Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes* 2017;8:507–19. DOI: 10.3920/BM2016.0146.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B i sur. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. DOI: 10.1111/apt.12460.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME i sur. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:69–73. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000420.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics (2017). Dostupno na: <https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/07/2017-Probiotics-and-Prebiotics.pdf>. Datum pristupa: 17. 9. 2019.
- Skokovic-Sunjic, D. Clinical Guide to PROBIOTIC PRODUCTS AVAILABLE IN CANADA: 2017 Edition Indications, Dosage Forms, and Clinical Evidence to Date. 2017.
- McFarland L, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 2018;5:124–9. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124.
- FAO/WHO (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Dostupno na: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Datum pristupa: 15. 9. 2019.
- Prusac M. Savjetovanje pri odabiru probiotika. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/ekspertne-grupe/clanak/13896/Savjetovanje-pri-odabiru-probiotika.html> 2018. Datum pristupa: 17. 9. 2019.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. 2: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2015. *EFSA Journal* 2015;13:4138–4138. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4138.
- de Simone C. The unregulated probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:809–17. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.018.
- Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:227–39. DOI: 10.1517/14740338.2014.872627.
- Draper K, Ley C, Parsonnet J. A survey of probiotic use practices among patients at a tertiary medical centre. *Benef Microbes* 2017;8:345–51. DOI: 10.3920/BM2016.0148.
- Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review. *J Pharm Pract* 2017;30:366–74. DOI: 10.1177/0897190016634516.
- Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013;162:257–62. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V i sur. Lactobacillus reuteri DSM

- 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010;126:e526–33. DOI: 10.1542/peds.2010-0433.
20. Chau K, Lau E, Greenberg S i sur. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
21. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007;119:e124–e30. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
22. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G i sur. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:228–33. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
23. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F i sur. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801–06. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.11.005.
24. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F i sur. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest* 2011;41:417–22. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x
25. Garofoli F, Civardi E, Indrio F i sur. The early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:646–8. DOI: 10.3109/09637486.2014.898251.
26. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I i sur. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:531–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320.
27. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:467–476. DOI: 10.1111/apt.12403.
28. Hojsak I, Snovak N, Abdović S i sur. *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29:312–6. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
29. Hojsak I, Abdović S, Szajewska H i sur. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125:e1171–7. DOI: 10.1542/peds.2009-2568.
30. Raza S, Graham SM, Allen SJ i sur. *Lactobacillus GG* promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:107–11. DOI: 10.1097/00006454-199502000-00005.
31. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S17–25. DOI: 10.1097/00005176-200110002-00004.
32. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:960–1. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04113.x.
33. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005;94:44–7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x.
34. Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhoea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:214–6.
35. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F i sur. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized controlled study. *Acta Paediatr* 2007;96:538–41. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00191.x.
36. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1025–34. DOI: 10.1111/apt.13590.
37. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes* 2014;5:285–93. DOI: 10.3920/BM2013.0056.
38. Dinleyici EC; PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatr* 2014;103:e300–5. DOI: 10.1111/apa.12617.
39. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S i sur. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:392–6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009.
40. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S i sur. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea - a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:363–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.
41. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL i sur. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr* 2018;107:927–37. DOI: 10.1111/apa.14270.
42. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB i sur. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:3–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001637.
43. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A i sur. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:527–31. DOI: 10.1097/00005176-200210000-00013.
44. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361–5. DOI: 10.1067/mpd.2001.111321.
45. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-asso-

- ciated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1149–57. DOI: 10.1111/apt.13404.
46. Szajewska H, Canani RB, Guarino A i sur. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:495–506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081.
 47. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub3.
 48. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL i sur. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135:564–8. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70053-3.
 49. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S i sur. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64. DOI: 10.1542/peds.104.5.e64.
 50. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:793–801. DOI: 10.1111/apt.13344.
 51. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583–90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x.
 52. Erdevė O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of Saccharomyces boulardii in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 2004;50:234–6. DOI: 10.1093/tropej/50.4.234.
 53. Casem RAO. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children: a randomized controlled trial. *PIDSP Journal* 2013;13:70–6.
 54. Shan LS, Hou P, Wang ZJ i sur. Prevention and treatment of diarrhoea with Saccharomyces boulardii in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013;4:329–34. DOI: 10.3920/BM2013.0008.
 55. Huang R, Hu J. Positive effect of probiotics on constipation in children: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:153–61. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00153.
 56. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007;49:485–90. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02397.x.
 57. Khodadad A, Sabbaghian M. Role of Synbiotics in the Treatment of Childhood Constipation: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. *Iran J Pediatr* 2010;20:387–92.
 58. Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, Mousavinasab N, Eftekhari K. The Effect of probiotics on childhood constipation: A randomized controlled double blind clinical. *Int J Pediatr* 2014;2014:937212. DOI: 10.1155/2014/937212.
 59. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M i sur. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2010;157:598–602. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
 60. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214.
 61. Feng JR, Wang F, Qiu X i sur. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1199–208. DOI: 10.1007/s00228-017-2291-6.
 62. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of Saccharomyces boulardii on the eradication rate of Helicobacter pylori infection in children. *Acta Paediatr* 2009;98:127–31. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00977.x.
 63. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr* 2016;174:160–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.
 64. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F i sur. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50:E68–71. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
 65. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177–84. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03175.x.
 66. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM i sur. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010;126:e1445–52. DOI: 10.1542/peds.2010-0467.
 67. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A i sur. VSL# 3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:24–30. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.
 68. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L i sur. Probiotic preparation VSL# 3 induces remission in children with mild to moderate ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:760–8. DOI: 10.1002/ibd.20816.
 69. Miele E, Pascarella F, Giannetti E i sur. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:437–43. DOI: 10.1038/ajg.2008.118.
 70. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr* 2013;50:377–81. DOI: 10.1007/s13312-013-0123-z
 71. Laursen RP, Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *Eur J Pediatr* 2018;177:979–94. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1.
 72. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A i sur. Effect of long term consumption

- tion of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
73. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H i sur. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1020–3. DOI: 10.1038/ejcn.2012.62.
74. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M i sur. Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:833–43. DOI: 10.1002/ppul.23643.
75. Lin JS, Chiu YH, Lin NT i sur. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: A double-blind, randomized, controlled study. *Vaccine* 2009;27:1073–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.11.114.
76. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E i sur. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 2011;105:409–16. DOI: 10.1017/S0007114510003685.
77. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009;101:1722–6. DOI: 10.1017/S0007114508116282.
78. Di Piero F, Donato G, Fomia F i sur. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med* 2012;5:991–7. DOI: 10.2147/IJGM.S38859.
79. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C i sur. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8:4–8. DOI: 10.1186/s40413-015-0055-2.
80. Abrahamsson TR1, Jakobsson T, Böttcher MF i sur. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1174–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.007.
81. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H i sur. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8.
82. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119–21. DOI: 10.1067/mai.2002.120273.
83. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010;163:616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x.
84. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S i sur. *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66:509–16. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x.
85. Wickens K, Black PN, Stanley TV i sur. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788–94. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.011.
86. Wickens K, Black P, Stanley TV i sur. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1071–9. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03975.x.
87. Niers L, Martín R, Rijkers G i sur. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009;64:1349–58. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02021.x.
88. Huang R, Ning H, Shen M i sur. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:392. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00392.
89. Wang JJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy* 2015;45:779–87. DOI: 10.1111/cea.12489.
90. Wu KG, Li TH, Peng HJ. *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2012;166:129–36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x.
91. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD i sur. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389–95. DOI: 10.1067/mai.2003.389.
92. Höchster W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wschr* 1990;132: 188–92.
93. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:395–410. DOI: 10.1517/14712598.2012.664129.
94. Mansour-Ghanaei F, Dehbashi N, Yazdanparast K, Shafaghi A. Efficacy of *saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1832–3. DOI: 10.3748/wjg.v9.i8.1832.
95. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97–105. DOI: 10.1016/j.tmaid.2005.10.003.
96. Takahashi O, Noguchi Y, Omata F, Tokuda Y, Fukui T. Probiotics in the prevention of traveler's diarrhea: meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:336–7. DOI: 10.1097/O1.mcg.00000225546.34374.6d.
97. Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of traveller's diarrhea: comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Med Int* 1989;11:9–17.
98. Kollaritsch H, Holst H, Grobara P, Wiedermann G. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993;111:152–6.
99. Delia P, Sansotta G, Donato V i sur. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VLS#3, a new high-potency pro-

- biotic preparation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2150–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05946.x.
100. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol* 1988;39:435–437. DOI: 10.1016/s0009-9260(88)80296-4
 101. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.x.
 102. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR i sur. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.
 103. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P i sur. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981–8. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91613-2.
 104. Can M, Beşirbelliöglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Med Sci Monit* 2006;12:PI19–PI22.
 105. Lönnemark E, Friman V, Lapps G i sur. Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(2):106–12. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b2683f.
 106. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X i sur. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine* 2014;32:458–63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
 107. Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE i sur. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:178–89. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01547.x.
 108. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L i sur. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 19;12:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
 109. Shen NT, Maw A, Tmanova LL i sur. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: A systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology* 2017;152(8):1889–900. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003.
 110. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ i sur. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:878–88. DOI: 10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563.
 111. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV i sur. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis* 2012;16(11):e786–92. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.06.005.
 112. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN i sur. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012–7. DOI: 10.1086/318130.
 113. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN i sur. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913–8.
 114. Klarin B, Wullt M, Palmquist I i sur. *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1096–102. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x-
 115. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X i sur. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32:458–63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
 116. Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:663–8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00980.x.
 117. Dimidi EI Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151.
 118. Favretto DC, Pontin B, Moreira TR. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (*Bifidobacterium lactis* bi-07) in improving symptoms of constipation. *Arq Gastroenterol* 2013;50:196–201. DOI: 10.1590/S0004-28032013000200035.
 119. Yang YX, He M, Hu G i sur. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008;14:6237–43. DOI: 10.3748/wjg.14.6237.
 120. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ i sur. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1057–64. DOI: 10.3109/00365521.2011.584895.
 121. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A i sur. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.elr.
 122. Parkes GC, Chatoor D, Emmanuel A. The probiotic VSL# 3 increases scbm and reduces symptom severity scores in patients with functional constipation. *Posters Neurogastroenterology Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2011.239301.345>*. Datum pristupa: 15. 9. 2019.
 123. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME i sur. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-helicobacter pylori levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
 124. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP i sur. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008;13:127–34. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00593.x
 125. Imase KI, Tanaka A, Tokunaga K i sur. *Lactobacillus reuteri* tab-

- lets suppress *Helicobacter pylori* infection – a double-blind randomised placebo-controlled cross-over clinical study. *Kansenshogaku Zasshi* 2007;81:387–93. DOI: 10.11150/kansenshogaku-zasshi1970.81.387.
126. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A i sur. Lactobacillus reuteri strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:407–13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000007.
127. Cremonini F, Di Caro S, Covino M i sur. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2744–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07063.x.
128. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F i sur. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00923.x.
129. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007;12:309–16. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x.
130. Song MJ, Park DI, Park JH i sur. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15:206–13. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00751.x.
131. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e685 DOI: 10.1097/MD.0000000000000685.
132. Zhu R, Chen K, Zheng YY i sur. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013.
133. Medeiros JA, Gonçalves TM, Boyanova L i sur. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy plus Lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:555–9. DOI: 10.1007/s10096-010-1119-4.
134. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F i sur. A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1625–9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00885.x.
135. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2016;4:546–61. DOI: 10.1177/2050640615617358.
136. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY i sur. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1669–75. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x.
137. Sheu BS, Cheng HC, Kao AW i sur. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006;83:864–9. DOI: 10.1093/ajcn/83.4.864.
138. Cremonini F, Di Caro S, Covino M i sur. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: A parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07063.x.
139. Niedzieln K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1143–7. DOI: 10.1097/00042737-200110000-00004.
140. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18:4012–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
141. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE i sur. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547–61. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
142. Choi CH, Jo SY, Park HJ i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:679–83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
143. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome – a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:51–62. DOI: 10.1111/apt.12787.
144. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S i sur. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895–904. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01543.x.
145. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M i sur. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687–96. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00695.x.
146. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16:CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub2.
147. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW i sur. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1539–46. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41794.x.
148. Sood AI, Midha V, Makharia GK i sur. The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016.

149. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM i sur. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004;10:PI126-131.
150. Tursi A, Brandimarte G, Papa A i sur. 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;105:2218-27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218.
151. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:389-400. DOI: 10.1111/apt.14203.
152. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F i sur. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1567-74. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.
153. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:115-21. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.11.004.
154. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21-35. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be.
155. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A i sur. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9. DOI: 10.1053/gast.2000.9370.
156. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U i sur. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00171-9.
157. Mimura T, Rizzello F, Helwig U i sur. Once-daily high-dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14. DOI: 10.1136/gut.53.1.108.
158. Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1225-34. DOI: 10.1007/s00404-013-3117-0.
159. Martinez RCI, Franceschini SA, Patta MC i sur. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol* 2009;55:133-8. DOI: 10.1139/w08-102.
160. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I i sur. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect* 2006;8:1450-4. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.01.003.
161. Hallén A, Jarstrand C, Pählson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis* 1992;19:146-8. DOI: 10.1097/00007435-199205000-00007.
162. Xie HY, Feng D, Wei DM i sur. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
163. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC i sur. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14. *Lett Appl Microbiol* 2009;48:269-74. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo
Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski
fakultet
Ul. Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb
e-mail: dvitali@pharma.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

1. 10. 2019./October 1, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 10. 2019./October 12, 2019

