
Ο ρόλος των προβιοτικών

Εμμανουήλ Αρχαύλης, Ελένη Χρυσανθοπούλου

Προβιοτικά

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*) είναι υπεύθυνη για νόσους όπως το πεπτικό έλκος, ο καρκίνος και το λέμφωμα στομάχου. Παρότι υπάρχουν εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες για αυτή με βάση τα αντιβιοτικά και την καταστολή του οξέος, 10% περίπου των ασθενών δεν μπορεί να βοηθηθεί, είτε λόγω μόλυνσης από ανθεκτικά στελέχη του μικροβίου ή λόγω αδυναμίας λήψεως του σχήματος εκκρίζωσης λόγω παρενεργειών. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην αναζήτηση εναλλακτικών τρόπων αντιμετώπισης της *Επ* λοίμωξης, ένας εκ των οποίων είναι και η χρήση των προβιοτικών.

Ήδη από τις αρχές του περασμένου αιώνα ο Ρώσος ερευνητής Elie Metchnikof, υπέθεσε ότι η καλή υγεία και η μακροβιότητα ορισμένων λαών οφειλόταν στη συχνή κατανάλωση (σε συνδυασμό κυρίως με γαλακτοκομικά προϊόντα) ζώντων μικροοργανισμών. Για τις παρατηρήσεις του αυτές τιμήθηκε με το βραβείο Nobel.

Σαν προβιοτικά χαρακτηρίζονται [σύμφωνα με μια σύνοδο ομοφωνίας υπό τις Food and Agriculture Organization of the United Nations και τη World Health Organization (2001)] οι ζώντες μικροοργανισμοί που όταν χορηγηθούν σε ικανή ποσότητα έχουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Σε αυτά περιλαμβάνονται μικροοργανισμοί που ανήκουν στη φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπου, αν και ορισμένοι (ζυμομύκητες), παρότι δεν ανήκουν σε αυτή, περιλαμβάνονται στα προβιοτικά ή κατ' άλλους χαρακτηρίζονται σαν βιοθεραπευτικά.¹

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Θεραπευτικής Κλινικής ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Τα μελετηθέντα προβιοτικά είναι μικρόβια που παράγουν οξέα, όπως το γαλακτικό οξύ (λακτοβάκιλλοι, *bifidobacteria*) ή άλλα οργανικά οξέα (π.χ. *Cl Butiricum*), στελέχη άλλων μικροβίων, όπως *Bacillus subtilis*, *E coli* ή ζυμομύκητες (*Saccharomyces boulardii*). Ωστόσο, σημειώνεται ότι τα διάφορα προβιοτικά παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους αλλά ακόμα και μέσα στην ίδια ομάδα (π.χ. λακτοβάκιλλοι) υπάρχουν σημαντικές διαφορές τόσο γονιδιακές όσο και σχετικές με τη δράση τους.

Τα προβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε πλήθος καταστάσεων κυρίως του πεπτικού συστήματος, όπως: σε λοιμώδεις νόσους, (βακτηριακή εντεροκολίτιδα, ιογενή γαστρεντερίτιδα, διάρροια λόγω αντιβιοτικών και *Clostridium difficile*, χρόνια λαμβλίαση διάρροια των ταξιδιωτών, διάρροια σε ασθενείς με AIDS), σε λειτουργικές διαταραχές (π.χ. ευερέθιστο έντερο), στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, στις ΙΦΝΕ και τέλος πειραματικά σε συστηματικές νόσους όπως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.²

Μηχανισμοί δράσης προβιοτικών

Οι μηχανισμοί δράσης^{1,3} τους φαίνεται να είναι πολλαπλοί. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η δημιουργία αφιλόξενου περιβάλλοντος για ανάπτυξη άλλων μικροβίων (μέσω παραγωγής H_2O_2 , οξέων με μείωση του pH, βακτηριοσίνες-βακτηριοστατικά), και η προαγωγή της φυσιολογικής φλεγμονής (με αύξηση της φαγοκυττάρωσης και της παραγωγής IgA κ.λπ. από τα ανοσολογικά κύτταρα του βλεννογόνου). Επίσης τα προβιοτικά δημιουργούν προστατευτική βιολογική μεμβράνη στο βλεννογόνο και ανταγωνίζονται τα παθογόνα μέλη της χλωρίδας και το πλήθος των διεισδυόντων βακτηρίων, μειώνοντας την προσκολλητικότητά τους, ενισχύουν δε το βλεννογονικό φραγμό, μέσω αύξησης της βλέννης και δραστηριοποίησης του MUC γονιδίου. Τέλος ένας σημαντικός ρόλος τους, ιδίως στην περίπτωση του *Επ*, είναι η καταστολή ενζύμων του μικροβίου (ουρεάση από οργανικά οξέα). Είναι σημαντική η παρατήρηση ότι τουλάχιστον τμήμα των ανοσοδιεγερτικών μεταβολών που προκαλούν οι μικροοργανισμοί αυτοί οφείλονται σε επαναλαμβανόμενα μοτίβα του DNA τους και συνεπώς δεν είναι απαραίτητο να είναι ζώντα για να επιτύχουν τα αποτελέσματα αυτά.^{3,4}

Δεδομένα δράσης έναντι ελικοβακτηριδίου

In vitro

Η δράση των προβιοτικών έναντι του *Επ* έχει φανεί τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* μελέτες. Έτσι σε μια μελέτη, φάνηκε ότι η έκθεση καλλιέργειας *Επ* σε διαφορετικές συγκεντρώσεις υπερκείμενου υγρού καλλιέργειας του λακτοβακίλλου *L. Johnsonii* La1 για 1–2 ώρες, οδήγησε σε δραματική μείωση των αποικιών του μικροβίου. Επίσης βρέθηκε ότι το υγρό αυτό προκαλούσε ελάττωση της δραστηριότητας της ουρεάσης,

ενός ενζύμου βασικού για την επιβίωση του *Eπ* στο γαστρικό υγρό. Η δράση αυτή μάλιστα εξαρτιόταν από το pH του διαλύματος, όχι όμως από τη σύνδεση του *Eπ* σε επιθηλιακά κύτταρα.⁶ Αυτό αποδόθηκε στο γαλακτικό οξύ που παράγει το συγκεκριμένο προβιοτικό. Παρόμοια αποτελέσματα επετεύχθησαν με την προσθήκη γαλακτικού οξέος σε συγκεντρώσεις >10 mmol/l, παρόλο που η χρήση άλλων ευβιοτικών που παράγουν το ίδιο οξύ δεν είχε αντίστοιχη δράση. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το οξύ αυτό (καθώς και άλλα) καταστέλλουν τη δράση της ουρεάσης παραμένει άγνωστος. Εκτός του ως άνω στελέχους σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι και άλλα στελέχη λακτοβακίλλων έχουν αντι-*Eπ* δράση.^{7,8}

Παρόμοια και πιθανά ισχυρότερη δράση βρέθηκε να έχει το υπερκείμενο καλλιέργειας του προβιοτικού *Clostridium butyricum* ενός μικροβίου που παράγει βουτυρικό οξύ. Το υγρό αυτό έχει μια ταχεία μικροβιοκτόνο δράση έναντι του *Eπ* ενώ και η χορήγηση του ζώντος προβιοτικού σε επίμυες μολυσμένους με *Eπ* εκρίζωσε τη λοίμωξη.⁹ Ωστόσο, άλλα προβιοτικά ασκούν αντι-*Eπ* δράση μέσω άλλων μηχανισμών, για παράδειγμα ο *Bacillus subtilis* 3 εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό του *Eπ*, που είναι μια διαδικασία ανεξάρτητη του pH. Η δράση αυτή αποδόθηκε στην παραγωγή από το προβιοτικό 2 αντιβιοτικών πρωτεϊνών (μια εκ των οποίων ταυτοποιήθηκε ως amicoumacin A).¹⁰

Άλλα προβιοτικά αναστέλλουν την προσκόλληση του *Eπ* στα επιθηλιακά κύτταρα, μια διαδικασία σημαντική για τη φυσική πορεία της λοίμωξης στον άνθρωπο.¹¹ Έτσι στελέχη του *L. Reuteri* (JCM 1081 και TM 105), ανταγωνίζονται το *Eπ* στη σύνδεση με τα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα.¹² Ωστόσο, στη μελέτη αυτή τα περισσότερα στελέχη που δοκιμάστηκαν (7/9) δεν είχαν παρόμοια δράση. Ένα στέλεχος της *Weissella confusa* (PL9001) βρέθηκε ότι εμποδίζει τη σύνδεση του *Eπ* με σειρά γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων (MKN-4517), ανεξάρτητα αν το προβιοτικό ήταν βιώσιμο ή όχι.¹³

Είναι σημαντική η παρατήρηση ότι η αντι-*Eπ* δράση των προβιοτικών αφορά ακόμα και στελέχη ανθεκτικά σε αντιβιοτικά όπως η κλαριθρομυκίνη, γεγονός πολύ σημαντικό με δεδομένη την ταχεία ανοχή σε ορισμένα αντιβιοτικά που εμφανίζει το *Eπ*.^{14,15}

In vivo

Όσον αφορά τα ευρήματα *in vivo* δεν είναι τόσο εντυπωσιακά. Έτσι, σε μια μελέτη από τη Νότιο Αμερική, σε παιδιά *Eπ*+ έγινε χορήγηση ζώντων ή νεκρών *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus Paracasei*, ή Placebo για 14 εβδομάδες. Βρέθηκε ότι το *L. Johnsonii* σχετίστηκε με μείωση του βακτηριακού φορτίου (UBT), κατά τη διάρκεια της αγωγής και σε βιοπτικό υλικό, χωρίς όμως να παρατηρηθεί εξαφάνιση του μικροβίου.¹⁶

Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν με τη χορήγηση *Lactobacillus* ή *Bifidobacterium* σε άτομα *Eπ*+, όπου παρατηρήθηκε ότι υπήρχε υπεροχή του 1^{ου} σε σχέση με το 2^ο προβιοτικό.¹⁷

Ελπιδοφόρα ωστόσο, είναι μια πρόσφατη εργασία κατά την οποία βρέθηκε ότι η χορήγηση είτε προβιοτικού (λακτοβακίλλου) αλλά κυρίως συνδυασμού προβιοτικού με πρεβιοτικό (σακχαρομύκητας με ινουλίνη) οδηγεί σε μη ανίχνευση του *Επ* τουλάχιστον όσο διαρκεί η χορήγησή του σε ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό των ατόμων *Επ*+ που τα έλαβαν για 8 εβδομάδες (12 και 6% αντίστοιχα).¹⁸

Γαστροπροστασία των προβιοτικών

Από αυτές και άλλες μελέτες φαίνεται ότι τα προβιοτικά δεν μπορούν (τουλάχιστον προς το παρόν) να αποτελέσουν τη βάση για αγωγή εκρίζωσης με ποσοστά επιτυχίας συγκρίσιμα με αυτά των κλασικών (με βάση τα αντιβιοτικά) σχημάτων.^{19,20} Ωστόσο, η χορήγηση των οργανισμών αυτών συνήθως ακολουθείται από σημαντικού βαθμού μείωση της δραστηριότητας της γαστρίτιδας. Έτσι, έχειδειχθεί ότι ο λακτοβάκιλλος αναστέλλει τον εποικισμό από *Επ* του γαστρικού βλεννογόνου πειραματόζωων και την έκκριση IL-8 μετά από λοίμωξη, ενώ η χρόνια χορήγησή τους οδηγεί σε εκρίζωση της λοίμωξης στο πειραματικό αυτό μοντέλο.²¹

Σε μια άλλη μελέτη, 53 άτομα με *Επ*+ γαστρίτιδα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε γάλα που είχε ζυμωθεί από *L. johnsonii* (La1) (180 ml bd) ή placebo γάλα για 3 εβδομάδες. Και οι 2 ομάδες τις 2 τελευταίες εβδομάδες της αγωγής έλαβαν και κλαριθρομυκίνη 500 mg bd. Ο έλεγχος έγινε (με ενδοσκόπηση και βιοψίες) κατά την ένταξη στη μελέτη και στις 4 και 8 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Στους ασθενείς που έλαβαν την ενεργό θεραπεία παρατηρήθηκε μικρού βαθμού μείωση του πληθυσμού και της βαρύτητας φλεγμονής (αλλά που οι διαφορές αυτές απέκτησαν στατιστική σημαντικότητα) σε σχέση με το placebo με τη χρήση του προβιοτικού.¹⁹

Σε άλλη μελέτη η χορήγηση καθημερινά γιαουρτιού με το προβιοτικό *L. gasseri* OLL2716 (LG21) σε 31 *Επ*+ άτομα οδήγησε σε μείωση του βακτηριδιακού πληθυσμού του *Επ* καθώς και της βαρύτητας της γαστρίτιδας (όπως καθορίστηκε από τα επίπεδα πεπτινογόνου I και II στον ορό των ατόμων αυτών).²²

Παρόμοια δράση παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση σε επίμυες του προβιοτικού *Lactobacillus casei* στέλεχος Shirota (στο νερό). Στη μελέτη αυτή φάνηκε επίσης ότι τα προβιοτικά είχαν και μια μείωση της ανοσολογικής διέγερσης που προκαλούσε το μικρόβιο, καθώς παρατηρήθηκε τάση για μείωση των επιπέδων ανοσοσφαιρινών έναντι του *Επ* (όχι όμως στατιστικά σημαντική).

Σε μία διπλή τυφλή μελέτη που συμμετείχαν 50 ασθενείς με *Επ*+ γαστρίτιδα και έλαβαν γάλα για 16 εβδομάδες που ζυμώθηκε από *Lactobacillus johnsonii* (Lj1), παρατηρήθηκε μείωση της βαρύτητας της γαστρίτιδας με συνοδό αύξηση του πάχους της βλέννης στον στόμαχο των ασθενών.²⁴

Σημειώνεται ότι σε άλλες μελέτες βρέθηκε παρόμοιος γαστροπροστατευτικός ρόλος των προβιοτικών και σε γαστρίτιδες μη *Επ* αιτιολογίας.²⁵

Προβιοτικά και κλασικά σχήματα εκρίζωσης

Ένας ιδιαίτερα σημαντικός ρόλος των προβιοτικών είναι η συνέργιά τους με τα κλασικά σχήματα (με βάση τα αντιβιοτικά και την καταστολή παραγωγής του οξέος φάρμακα). Δεν πρέπει να λησμονούμε ότι <50% των ασθενών που λαμβάνουν αντι-Επ αγωγή θα εμφανίσουν κάποια παρενέργεια, που συνήθως αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα. Σε μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό των ασθενών (<10%) οι παρενέργειες αυτές θα οδηγήσουν στην πρόωρη διακοπή της αγωγής, ενώ σε αρκετούς άλλους θα οδηγήσουν σε μειωμένη συμμόρφωση, με επακόλουθο τη λήψη λιγότερων δισκίων, γεγονός που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του σχήματος.²⁶

Πάρα πολλές μελέτες που χρησιμοποίησαν διάφορα προβιοτικά (π.χ. *L rhamnosus* ή *S boulardii* ή *Bacillus clausii* ή *Cl butyricum* κ.λπ.) ή συνδυασμούς τους (π.χ. γαλακτοβακίλλοι και μπιφιδοβακτηριδία κ.λπ.) έχουν δείξει ότι οι οργανισμοί αυτοί μειώνουν τη συχνότητα αλλά και τη βαρύτητα των παρενεργειών που εμφανίζονται κατά τη λήψη των αντιβιοτικών σχημάτων εκρίζωσης (όπως ναυτία, επιγαστραλγία, μεταλλική γεύση, διάρροια κ.λπ.), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.²⁷⁻³⁵

Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία στο αν τα θετικά αυτά αποτελέσματα για την πρόληψη των παρενεργειών των αντιβιοτικών μεταφράζονται σε βελτίωση των αποτελεσμάτων της αντιβιοτικής αγωγής. Έτσι σε μελέτη με 85 ασθενείς η χορήγηση ευβιοτικών, παρότι μείωνε τις σχετιζόμενες με τα αντιβιοτικά παρενέργειες, δεν είχε μεγαλύτερο ποσοστό εκρίζωσης.²⁸ Σε άλλη μελέτη με 47 ασθενείς με Επ γαστρίτιδα χορηγήθηκε μείγμα προβιοτικών *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus LC705*, *Bifidobacterium breve Bb99* και *Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii JS* ή placebo κατά τη διάρκεια της αντι-Επ αγωγής καθώς και για τις 3 επόμενες εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν νέα (οφειλόμενα στα αντιβιοτικά) συμπτώματα από το ΓΕΣ ωστόσο η πιθανότητα εκρίζωσης του μικροβίου ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες (91% έναντι 79%, $P=0,42$).³³ Αντίθετα σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι τα προβιοτικά βοηθούν όχι μόνο στα συμπτώματα αλλά και καθιστούν πιο αποτελεσματική την αγωγή. Σε μια μελέτη η χορήγηση εμπλουτισμένου με προβιοτικά γιαουρτιού (AB-Yogurt), παράλληλα με την 7ήμερη αντιβιοτική αγωγή βελτίωσε τη συμμόρφωση των ασθενών, οδηγώντας σε υπεροχή του σχήματος της ενεργού θεραπείας κατά την ανάλυση κατά πρόθεση για θεραπεία (91% έναντι 78%, $P<0,05$). Αντίθετα οι δύο ομάδες δεν διέφεραν κατά την ανάλυση ανά πρωτόκολλο αγωγής (93,5% έναντι 89%, $P=N.S.$).³¹ Παρόμοια ελπιδοφόρα ευρήματα αναφέρθηκαν και σε άλλες μελέτες.^{35,36}

Ωστόσο παραμένει άγνωστος ο λόγος κόστους αποτελέσματος, και το αν μπορεί να γίνει επιλογή του ασθενούς εκείνου που είναι πιθανότερο να εμφανίσει παρενέργειες από την αγωγή και συνεπώς η χορήγηση των προβιοτικών να τον βοηθήσει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? what are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:711–724.
2. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:146–155.
3. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:725–40.
4. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002;122:1428–1441.
5. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Amelioration of experimental colitis by probiotics is due to the immunostimulatory effect of its DNA [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122:T1004.
6. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999;60:203–209.
7. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AMA, et al. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2097–2101.
8. Lorca GL, Wadstrom T, Font de Valdez G, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Cur Microbiol* 2001;42:39–44.
9. Takahashi M, Tagushi H, Yamaguchi H, Osaki T, Kamiya S. Studies of the effect of *Clostridium Butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol* 2000;49:635–642.
10. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3156–3161.
11. Guruge JL, Falk PG, Lorenz RG, et al. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1998;95:3925–3930.
12. Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2002;32:105–110.
13. Nam H, Ha M, Bae O, Lee Y. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:4642–4645.
14. Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, Et Al. *Lactobacillus Gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter Pylori* Infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:986–991.
15. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, et al. The bactericidal effects of *lactobacillus acidophilus*, garcinol and pratykin compared to clarithromycin, on *Helicobacter pylori*. *Mol Cell Biochem* 2003;243:29–35.

16. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, et al. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003;19:716–721.
17. Wang KY, Li SN, Liu CS, et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004;80:737-741.
18. Gotteland M, Poliak L, Cruchet S, Brunser O. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatr* 2005;94:1747-1751.
19. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Blanco Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:25–29.
20. Wendakoon CN, Thomson ABR, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yoghurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002;65:16–20.
21. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by *Lactobacilli* in a gnotobiotic murine model *Gut* 1997;41:49–55.
22. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, et al. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709–710.
23. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:518–526.
24. Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:805–13.
25. Uchida M, Kurakazu K. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 exerts gastroprotective action against acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *J Pharmacol Sci* 2004;96:84–90.
26. Graham D, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493–496.
27. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alim Pharmacol Therap* 2001;15:163–169.
28. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. 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;97:2744–2749.
29. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001;63:1–7.
30. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, doubleblind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181–1188.
31. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1669–1675.

32. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2004;10:CR662–CR666.
33. Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy – a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1263–1272.
34. Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11:7520-7524.
35. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Alim Pharmacol Ther* 2000;14:1625–1629.
36. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692-698.