

Wpływ leków na mikroflorę jelitową

The influence of drugs on intestinal microbiota

STRESZCZENIE

Populacja bakteryjna jelit osób dorosłych jest uznawana za względnie stabilną w porównaniu z mikroflorą jelitową okresu dziecięcego. Należy jednak zaznaczyć, że jej skład ilościowy i jakościowy ulega wpływom licznych czynników zewnętrznych działających na organizm człowieka. Rola utrzymania homeostazy mikroflory jelitowej, w świetle aktualnych doniesień naukowych, odgrywa kluczową rolę w zachowaniu zdrowia. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na udział dysbiozy mikroflory jelitowej w patogenezie chorób takich jak depresja, celiakia czy zespół metaboliczny. Niniejsza praca stanowi próbę kompilacji dostępnych informacji na temat wpływu zażywanych leków na stan mikroflory jelitowej. Uwagę poświęcono w tym miejscu grupom substancji najczęściej stosowanym przez pacjentów — antybiotykom, niesteroidowym lekom przeciwzapalnym oraz inhibitorom pompy protonowej. W przypadku antybiotyków problemem jest ich częste stosowanie, niejednokrotnie niezgodnie z obowiązującymi wskazaniami, oraz wyraźny zwrot ku antybiotykom o szerokim spektrum działania. Szczególnie niekorzystne efekty wykazano dla stosowania antybiotykoterapii we wczesnych etapach życia człowieka. Niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory pompy protonowej należą do substancji powszechnie dostępnych bez recepty. Sytuacja ta stwarza możliwość ich nadużywania, co jest bezpośrednią przyczyną niekorzystnego wpływu wymienionych leków na homeostazę mikroflory jelitowej.

Forum Zaburzeń Metabolicznych 2016, tom 7, nr 1, 1–7)

Słowa kluczowe: dysbioza mikroflory jelit, antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej

ABSTRACT

The population of intestinal microflora of the adults is considered to be relatively stable when compared to the intestinal microflora of children. However, it should be noted, that its qualitative and quantitative composition is influenced by numerous external factors acting on the human body. The role of the homeostasis of the intestinal microflora, in the light of current scientific reports, plays a key role in maintaining health. Available literature implicates the dysbiosis of the gut microbiota in the pathogenesis of diseases such as depression, celiac disease, or metabolic syndrome. This paper is an attempt to compile available information on the impact of medication on the state of the intestinal microflora. The attention paid to the groups of substances most frequently used by patients- antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors. In the case of antibiotics, the main problem is their frequent use, often in violation of indications and a clear shift towards antibiotics with a broad spectrum of

Iwona Węgielska,
Joanna Suliburska

Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Adres do korespondencji:
dr hab. n. zdr. Joanna Suliburska
Katedra Higieny Żywności Człowieka
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 31, 60–624 Poznań
e-mail: jsulibur@au.poznan.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

action. Particularly adverse effects were shown to the use of the antibiotics in the early stages of human life. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors are substances commonly available without a prescription. This creates the possibility of abuse, which is a direct cause of the adverse effects of these drugs on the homeostasis of the intestinal microflora.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 1, 1–7)

Key words: dysbiosis of intestinal microflora, antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors

WSTĘP

Dysbioza mikroflory jelitowej jest stanem ilościowego i jakościowego zaburzenia składu ekosystemu bakteryjnego jelit. Dochodzi do zmniejszenia liczby, różnorodności oraz funkcji symbiotycznych szczepów zasiedlających przewód pokarmowy. Bogatą mikroflorę jelitową, w zależności od różnic osobniczych, może stanowić do 1000 różnych gatunków mikroorganizmów. Konsekwencją zachwiania równowagi między mikroflorą symbiotyczną a patogenną są pogorszenie samopoczucia lub choroba. Wyniki szeroko zakrojonych badań ostatnich lat wskazują jednoznacznie na istotny udział mikroflory autochtonicznej w zachowaniu zdrowia człowieka [1]. Dysbioza mikroflory jelitowej jest wymieniana jako przyczyna wielu schorzeń głównie o podłożu autoimmunologicznym (cukrzyca typu 1, otyłość, stwardnienie rozsiane, celiakia czy zespół przewlekłego zmęczenia (ryc. 1). Układ ilościowo-jakościowy bakterii zasiedlających jelita jest bardzo zmienny, zależny od aparatu genetycznego organizmu gospodarza oraz działających na niego czynników zewnętrznych, wśród których wymienić należy również stosowane leki (ryc. 1).

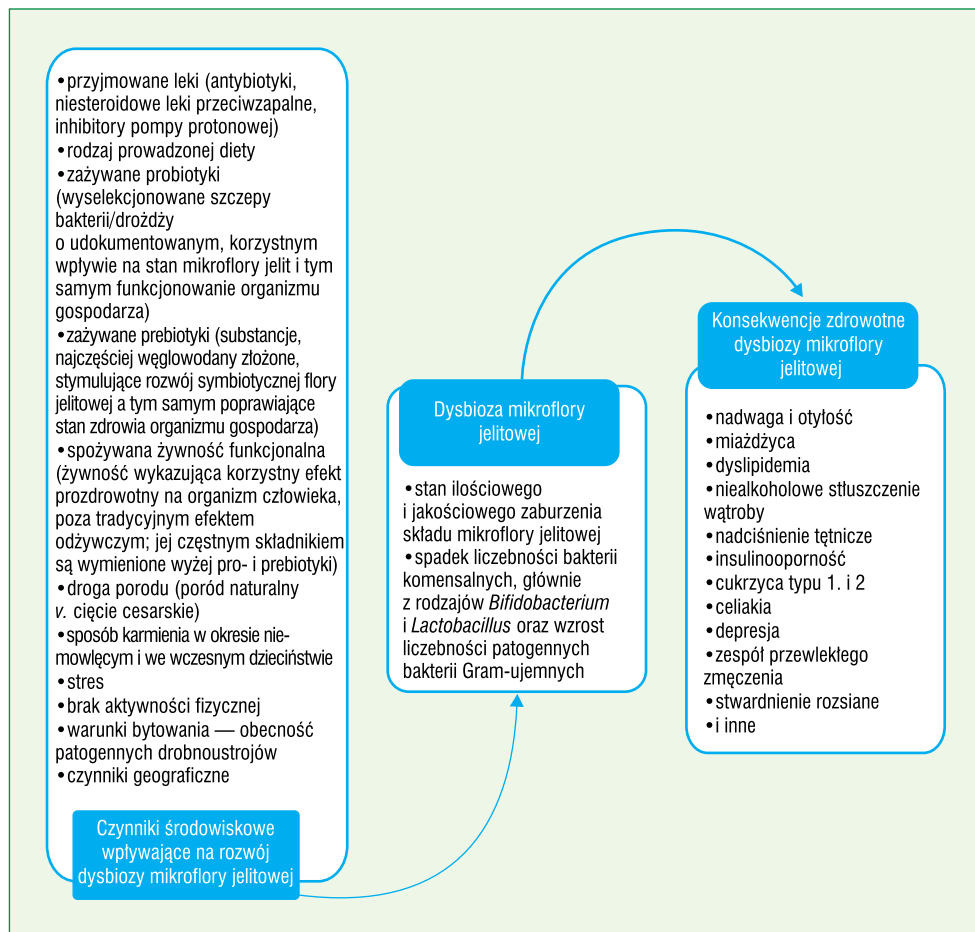
WPLYW ANTYBIOTYKOTERAPII NA STAN MIKROFLORY JELITOWEJ

Antybiotyki odegrały niepodważalną rolę w rozwoju lecznictwa na całym świecie. Ich zastosowanie spowodowało przede wszystkim istotny spadek zachorowalności na choroby oraz śmiertelności z ich powodu [2].

Wyniki licznych badań obserwacyjnych wskazują na utrzymujący się, ogólnoswiatowy wysoki poziom częstości przepisywania środków przeciwbakteryjnych we wszystkich grupach wiekowych, ze szczególnym uwzględnieniem grupy najmłodszych pacjentów — niemowląt i dzieci [2]. Jak wynika z dostępnych obserwacji, antybiotyki są przepisywane zarówno z uwagi na występowanie wskazań, jak i rutynowo, pomimo istnienia eksperckich wytycznych wskazujących na konieczność ograniczenia ich zastosowania [2]. Należy podkreślić, że antybiotykami preferowanymi w terapii niemowląt i dzieci są środki o szerokim spektrum działania [2].

Jeden z najwyższych wskaźników częstości prowadzenia antybiotykoterapii wśród niemowląt i dzieci odnotowano w Stanach Zjednoczonych. Przeprowadzone obserwacje wykazały, że dzieci do 2. roku życia poddawane były średnio trzem kuracjom antybiotykowym, natomiast w okresie do 20. roku życia ich liczba wzrastała do około siedemnastu [3]. W badaniach szwedzkiej populacji wskazano natomiast istotnie niższy wskaźnik stosowania antybiotyków w okresie od niemowlęctwa po dorosłość, stanowiący około 40% wartości tego odnotowanego w Stanach Zjednoczonych [3]. Zaprezentowana, istotna różnica w częstości zlecenia pacjentom kuracji antybiotykowych może sugerować, że leki te w wielu przypadkach były przepisywane bez wyraźnych wskazań, zgodnych z aktualnymi rekomendacjami. Analiza stosowania środ-

▶▶ Dysbioza mikroflory jelitowej jest stanem ilościowego i jakościowego zaburzenia składu ekosystemu bakteryjnego jelit ◀◀



Rycina 1. Czynniki środowiskowe wpływające na rozwój dysbiozy mikroflory jelitowej oraz jej konsekwencje zdrowotne

ków przeciwbakteryjnych w Polsce w latach 2004–2008 pozwoliła usytuować nasz kraj na średnim poziomie europejskim. Odnotowano ogólny wzrost stosowania antybiotyków na przestrzeni lat. Grupą antybiotyków najczęściej rekomendowaną przez lekarzy były penicyliny, przede wszystkim amoksycyklina oraz jej połączenie z kwasem klawulanowym (50% wszystkich stosowanych antybiotyków). Podkreślono jednocześnie zwrot ku nowszej generacji antybiotyków o szerokim spektrum działania, na niekorzyść starszych antybiotyków o wąskim spektrum działania. Wymienione badanie również sugeruje istnienie różnic pomiędzy aktualnymi rekomendacjami a praktyką lekarską [4]. Ekosystem jelitowy osób dorosłych uznawany jest za relatywnie stabilny. W opozycji,

stan mikroflory jelitowej niemowląt i dzieci do 3. roku życia jest wysoce dynamiczny, podatny na zakłócenia spowodowane czynnikami zewnętrznymi, takimi jak powtarzające się ekspozycje na antybiotyki [2, 3]. Podkreśla się jednocześnie, że proces budowy złożonego ekosystemu jelitowego człowieka w pierwszym roku życia wpływa znacząco na kształtowanie metabolizmu oraz rozwój układu immunologicznego w organizmie [2, 3, 5]. Wyniki licznych badań obserwacyjnych z udziałem niemowląt oraz doświadczalnych z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych wykazały, że wczesna ekspozycja na antybiotyki, skutkująca zaburzeniem homeostazy mikroflory jelitowej, była przyczyną zaburzeń metabolicznych występujących we wczesnym oraz późnym

▶▶ Polifenole zawarte w kakao wykazują większą aktywność antyoksydacyjną niż wiele antyoksydantów otrzymywanych z warzyw czy owoców ◀◀

▶▶ Wczesna ekspozycja na antybiotyki, według dostępnych obecnie badań, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania atopowego zapalenia skóry, astmy, nieswoistym zapaleniem jelit, a także z otyłością i jej konsekwencjami metabolicznymi ◀◀

▶▶ Z analizy dostępnych danych wynika, że rezultat wpływu zastosowanej antybiotykoterapii na homeostazę mikroflory jelitowej, a w efekcie na stan zdrowia organizmu, zależy od wielu czynników ◀◀

▶▶ Według dostępnych danych przewlekłe nadużywanie inhibitorów pompy protonowej przyczynia się do rozwoju zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim ◀◀

dzieciństwie a także w dorosłości [3, 5–9]. Wczesna ekspozycja na antybiotyki, według dostępnych obecnie badań, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania atopowego zapalenia skóry, astmy, nieswoistym zapaleniem jelit, a także z otyłością i jej konsekwencjami metabolicznymi [3, 5, 10–15]. Wyniki badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazały, że terapia małymi dawkami penicyliny (LDP, *low-dose penicillin*) powodowała istotną redukcję liczebności populacji szczepów bakterii z rodzajów *Lactobacillus*, *Allobaculum*, *Rikenellaceae* i *Candidatus authromitus* [3]. Podobnych obserwacji dostarczyły badania ludzkiej biocenozy jelitowej — wynika z nich jednoznacznie, że antybiotykoterapia gwałtownie obniża liczebność wymienionych bakterii rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* i *Bacteroides*. Wzrost liczebności odnotowano z kolei wśród enterobakterii, których przedstawicielem jest *Clostridium difficile* oraz drożdży *Candida albicans* [16]. Można zatem wnioskować, że antybiotykoterapia zarówno redukuje liczbę poszczególnych szczepów bakterii, jak i prowadzi do modyfikacji składu mikroflory jelitowej [16]. Z analizy dostępnych danych wynika, że rezultat wpływu zastosowanej antybiotykoterapii na homeostazę mikroflory jelitowej, a w efekcie na stan zdrowia organizmu, zależy od wielu czynników. Tabela 1 stanowi ich kompilację.

TERAPIA INHIBITORAMI POMPY PROTONOWEJ I NIESTEROIDOWYMI LEKAMI PRZECIWPALNYMI A DYSBIOZA MIKROFLORY JELITOWEJ

Inhibitory pompy protonowej

W skali światowej inhibitory pompy protonowej (IPP) stanowią drugą, obok statyn, najczęściej sprzedawaną grupę leków. Według dostępnych danych w 2009 roku, w Stanach Zjednoczonych wystawiono 119 mln recept na te właśnie środki. Koszt zaordynowanych inhibitorów pompy pro-

tonowej sięgnął 13,6 mld USD. Oszacowano, że w grupie kobiet na przestrzeni 8 lat (2000–2008) ich stosowanie wzrosło trzykrotnie (z 6,7 do 18,9%) [21, 22]. Początkowo nie zapowiadało tak dużego zainteresowania wymienioną grupą substancji. W środowisku lekarskim panowała opinia, że w odniesieniu do choroby wrzodowej najwłaściwszym sposobem leczenia będzie zwalczanie zakażenia *Helicobacter pylori*. Ponadto, ugruntowaną pozycję w gastroenterologii posiadały leki blokujące receptor H2 — o działaniu antysekrecyjnym. Dalszy rozwój medycyny, a w szczególności wiedzy na temat dyspepsji czynnościowej, choroby refluksowej oraz zapobiegania powikłaniom przewlekłej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, ujawnił nowe wskazania do leczenia hamującego wydzielanie kwasu solnego, co spowodowało zwrot ku inhibitorom pompy protonowej. Pierwszym wprowadzonym na rynek lekiem z wymienionej grupy był omeprazol. W Polsce oprócz omeprazolu dostępne są również inne oryginalne IPP, takie jak lansoprazol czy pantoprazol oraz szeroka gama leków generycznych [23]. Zgodnie z aktualnymi obserwacjami inhibitory pompy protonowej ordynuje się je często niezgodnie ze wskazaniami, co w prosty sposób przekłada się na ich nadużywanie i powszechne występowanie działań niepożądanych. Oszacowano, że od 53 do 69% recept na wymienione leki jest przepisywana niezgodnie ze wskazaniami [23].

Według dostępnych danych przewlekłe nadużywanie inhibitorów pompy protonowej przyczynia się do rozwoju zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO, *small intestine bacterial overgrowth*). Jak podają aktualne wyniki badań, SIBO diagnozuje się u 50% pacjentów leczonych IPP, w tym u 25% pacjentów z zespołem jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) oraz u 6% osób zdrowych [23]. Zespół SIBO polega na wystąpieniu wzrostu liczby i/lub

Tabela 1. Antybiotykoterapia a stan mikroflory jelitowej

Czynniki związane z prowadzeniem antybiotykoterapii

Wskazanie do wdrożenia antybiotykoterapii/przeprowadzanie antybiotykoterapii bez odniesienia do wyników posiewu mikrobiologicznego

- dostępne aktualnie analizy stosowania antybiotyków wskazują, że w leczeniu poza szpitalnym antybiotyki zlecane są najczęściej przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej bez poparcia wynikiem posiewu mikrobiologicznego [4]
- najczęstszą przyczyną nadużywania antybiotyków (zastosowanie leków przeciwbakteryjnych w chorobach o podłożu wirusowym) są infekcje układu oddechowego (trend obserwowany w całej Europie) [4]
- w Polsce 60–82% wszystkich infekcji układu oddechowego leczonych jest za pomocą antybiotyków [4]

Stosowanie antybiotyków o szerokim lub zbyt wąskim spektrum działania

- wyniki badań wskazują na rozbieżności pomiędzy aktualnymi rekomendacjami stosowania poszczególnych antybiotyków, a praktyką lekarzy z obszaru leczenia ambulatoryjnego [4]

Zbyt krótki lub zbyt długi okres trwania antybiotykoterapii/częstotliwość prowadzenia antybiotykoterapii

- zgodnie z piśmiennictwem, dla wybranych wskazań medycznych zasadne jest zastosowanie krótszego czasu trwania antybiotykoterapii — nie ma to wpływu na wyniki leczenia pacjenta i wiąże się z mniejszą częstością występowania antybiotykooporności; zabieg ten może również zminimalizować wpływ antybiotykoterapii na rozwój dysbiozy mikroflory jelitowej [17]

Zastosowana dawka antybiotyku/ów

- wyniki badań doświadczalnych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz obserwacyjne z udziałem ludzi wykazały, że ekspozycja na niskie (subterapeutyczne) dawki antybiotyków promuje przyrost masy ciała, natomiast zastosowanie wysokich dawek antybiotyków skutkuje obniżeniem masy ciała i wystąpieniem objawów niedożywienia [3, 5, 18]

Rodzaj prowadzonej diety w trakcie stosowania antybiotykoterapii

- wyniki badań na myszach wykazały, że kuracja LDP powodowała większy wzrost masy ciała niż zastosowanie u badanych osobników HFD; najwyższy przyrost masy ciała zaobserwowano w wyniku kombinacji zastosowania LDP i HFD; wymienione efekty zaobserwowano u modeli płci męskiej [19]
- w przypadku modeli płci żeńskiej odnotowano istotny wzrost masy ciała przy jednoczesnym zastosowaniu LDP i HFD; połączenie LDP zarówno ze zbilansowaną dietą, jak i dietą bogato tłuszczową skutkowało w obu przypadkach wzrostem beztłuszczowej masy ciała [19]
- przez okres 30 tygodni zastosowania u myszy płci żeńskiej kombinacji LDP i HFD nastąpiło podwojenie masy tkanki tłuszczowej [19]
- zastosowanie LDP w kombinacji ze zbilansowaną dietą powodowało przyrost beztłuszczowej masy ciała, natomiast połączenie LDP z HFD skutkowało istotnym przyrostem masy tkanki tłuszczowej [19]
- odnotowano istotny wzrost insulinemii na czczo przy połączeniu LDP i HFD [19],
- zastosowanie LDP u zwierząt zarówno płci żeńskiej, jak i męskiej skutkowało wzrostem masy wisceralnej tkanki tłuszczowej [19]

wniosek: zastosowanie niskich dawek penicyliny zwiększa niekorzystne efekty metaboliczne prowadzenia diety bogatotłuszczowej

- na poziomie transkrypcyjnym odnotowano również silny wpływ kombinacji LDP i HFD na ekspresję genów wątrobowych- zaburzenie mikroflory jelitowej wywołane LDP wzmacnia metaboliczne efekty HFD [20],
- u myszy karmionych HFD interwencja LDP wpływała na ekspresję genów związanych z metabolizmem węglowodanów i ruchem komórek; zmianie uległa ekspresja genów związanych z metabolizmem glukozy (spadek ekspresji) oraz z metabolizmem kwasów tłuszczowych i syntezą lipidów (wzrost ekspresji) [20],
- skojarzona interwencja LDP i HFD spowodowała ponadto wzrost aktywności układu odpornościowego, wzmożoną prezentację antygenów właściwym komórkom, wzrost syntezy eikozanoidów, spadek metabolizmu arachidonianu oraz wzrost waskularyzacji (wymienione efekty są ściśle związane z kondycją jelitowego mikrobiota) [20],
- analiza próbek kału oraz wycinków jelita ślepego i cienkiego wykazała istotny wpływ połączenia LDP i HFD na strukturę populacji mikroflory jelitowej (zaznaczyć należy jednak, że zarówno HFD jak i LDP wywołują specyficzne dla siebie, niezależne efekty w tym zakresie) [20]
- zaobserwowano istotne różnice w wielkości populacji *Firmicutes* (wzrost), *Bacteroidetes* (spadek), *Lactobacillus*, głównie *L. reuteri*, *L. vaginalis* (spadek), *Rikenellaceae* (spadek) [20]

LDP (*low-dose penicillin*) — małe dawki penicyliny; HFD (*high fat diet*) — dieta bogatotłuszczowa

nietypowych rodzajów bakterii w obrębie jelita cienkiego [24]. Znacznej redukcji ulega natomiast liczba bakterii komensalnych, o działaniu ochronnym w stosunku do błony śluzowej jelit [24]. Przyczyną opisanego zjawiska może być spadek wydzielania kwasu solnego i wzrost pH treści żołądkowej, które sprzyjają inwazji patogennych szczepów bakterii Gram-ujemnych. Piśmiennictwo szeroko opisuje wpływ terapii IPP na wzrost ryzyka infekcji *Clostridium difficile*. Zgodnie z informacjami podanymi przez różnych autorów względne ryzyko wymienionego zakażenia wahać się może od 1,6 do 3,2 [25, 26]. Jak wykazały wyniki przeprowadzonych dotąd badań, ryzyko infekcji *C. difficile* u pacjentów poddawanych terapii lekami blokującymi H-2 wynosiło 1,53, natomiast w grupie leczonych IPP, przy jednokrotnym ich podaniu w ciągu dnia — 1,73 [27, 28]. Opisany zespół dysbiozy jelitowej może się klinicznie przejawiać zaparciami, biegunką, wzdęciami, obfitymi gazami oraz bólami brzucha. Oprócz wymienionych efektów przyczynia się również do rozwoju stanu uogólnionej endotoksemii, u podłoża której leży uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego [23]. Powodem wymienionego uszkodzenia jest spadek liczby bakterii z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* o działaniu ochronnym w stosunku do błony śluzowej jelit. Endotoksemia zapoczątkowuje natomiast szereg innych dysfunkcji w organizmie człowieka, a wśród nich uogólniony, umiarkowany stan zapalny leżący u podłoża chorób i patologii składających się na obraz zespołu metabolicznego [28].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to kolejna z najczęściej stosowanych klas leków na świecie. Szczególnie często leki te są ordynowane łącznie z opisanymi IPP, których zadaniem jest łagodzenie niekorzystnego wpływu NLPZ na górny odcinek przewodu pokarmowego. Literatura sze-

roko opisuje jednak fakt, że leki te w połączeniu oraz samodzielnie wpływają w sposób wysoce niekorzystny na jego dystalne odcinki.

Interesujących wyników w tym zakresie dostarczyły badania na szczurach — zaobserwowano, że podanie zwierzętom omeprazolu i lansoprazolu podczas terapii naproksenem i celekoksybem spowodowało nasilenie krwawień i owrzodzeń śluzówki jelit. Ponadto leki te wywołały istotne zmiany w składzie i liczbie bakterii jelitowych. Odnotowano dochodzącą do 80% redukcję liczby bakterii z rodzajów *Actinobacteria* oraz *Bifidobacterium*. Kontynuacja badania poprzez przeszczepienie mikroflory jelitowej szczurów leczonych IPP myszom „germ-free” (wolnym od wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów, hodowanych w sterylnych warunkach laboratoryjnych), poddanym później terapii NLPZ, wykazała ponadto nasilenie stanu zapalnego i owrzodzeń jelit spowodowanych przez leki przeciwzapalne. Doświadczenia uzupełniono również o terapię wybranymi szczepami probiotycznymi z rodzaju *Bifidobacterium* i zaobserwowano korzystny efekt złagodzenia krwawień i owrzodzenia śluzówki jelit [23]. Można zatem wnioskować, że IPP nasilają niekorzystne zmiany w dystalnej części przewodu pokarmowego wywołane terapią NLPZ, a istotną tego przyczyną są znaczące zmiany w składzie populacji bakteryjnej jelit. Wyjaśnienie dokładnego mechanizmu wpływu NLPZ na stan bakteryjnego ekosystemu jelitowego wymaga dalszych badań. Wskazuje się jednak, że szansą na zapobieżenie lub odwrócenie wymienionych efektów są odpowiednio skomponowane preparaty bakterii probiotycznych.

Z racji przedstawionych wyżej argumentów, szeroka dostępność bez recepty leków z grup NLPZ i IPP zdaje się poważnym problemem. Sprzyja przede wszystkim nadużywaniu wymienionych środków oraz niekontrolowanemu ich łączeniu z innymi

stosowanymi doraźnie i przewlekle lekami. Skutkuje ponadto osłabieniem relacji lekarz – pacjent. Według norweskich autorów leki z grupy IPP nie powinny być sprzedawane bez recepty, natomiast amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaleca, by środki te bez ordynacji lekarskiej stosowane były jedynie przez dwa tygodnie, nie częściej niż trzy razy w roku [23, 28]. Przedstawione informacje wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań, których celem będzie zminimalizowanie działań niepożądanych wymienionych leków na organizm człowieka, przy jednoczesnym osiągnięciu zamierzonych celów terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

- Blaser M.J. The microbiome revolution. *J. Clin. Invest.* 2014; 11: 4162–4165.
- Trasande L., Blustein J., Liu M. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int. J. Obes.* 2013; 37: 16–23.
- Cox L.M., Blaser J.M. Antibiotics in early life and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11: 182–190.
- Chlabicz M., Chlabicz S., Marcinowicz L. i wsp. Stosowanie antybiotyków w leczeniu ambulatoryjnym w latach 2004–2008. *Przegl. Epidemiol.* 2014; 68: 543–547.
- Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front. Immunol.* 2014; 5: 427.
- Gibson M.K., Crofts T.S., Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota resistome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015; 27: 51–56.
- Azard M.B., Bridgman S.L., Becker A.B., Kozyrskyj A.L. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2014; 38: 1290–1298.
- Murphy R., Stewart A.W., Braithwaite I. i wsp. Antibiotic treatment during infancy and increase body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int. J. Obes.* 2014; 38: 1115–1119.
- Saari A., Virta L.J., Sankilampi U. i wsp. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015; 135: 617–626.
- Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55: 2–10.
- Taylor A.L., Dunstan J.A., Prescott S.L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 184–191.
- Viljanen M., Savilahti E., Haahela T. i wsp. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494–500.
- Kozyrskyj A.L., Ernst P., Becker A.B. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131: 1753–1759.
- Wickens K., Pearce N., Crane J., Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 766–771.
- Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60: 49–54.
- Gawęcki J., Libudzisz Z. Mikroorganizmy w żywności i żywieniu. Poznań 2010.
- http://ecdc.europa.eu/pl/eaad/Pages/ToolkitHospitalPrescribers_KeyMessages.aspx; 17.11.2015.
- Brooks M. Watchdog group sex "black box" warning on PPIs. *Medscape Medical News* 2011.
- Bedford Russell A.R., Murch S.H. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG* 2006; 113: 758–765.
- Cox M., Yamanishi S., Sohn J. i wsp. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences 2014; 158: 705–721.
- Khalili H., Huang E.S., Jacobson B.C. i wsp. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: 372.
- Muszyński J., Ehrmann-Jósko A., Karnafel W. Leczenie inhibitorami pompy protonowej. *Terapia Gastroenterologia* 2012; 5.
- Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 6: 504–508.
- Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989–2995.
- Kitazawa T. Acid reducers triple risk of *C. difficile*-associated diarrhea. 51st Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2011; Abstract K–201.
- Katz M.H. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risk for many users. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 747–748.
- Linsky A., Gupta K., Lawler E. i wsp. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch. Int. Med.* 2010; 170: 772–778.
- Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther.* 2011; 130: 202–212.