

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичний**  
**кафедра фармакології та фармакотерапії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЛЬ ПРОБІОТИКІВ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм18 (5,0 д)-09 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація

Катерина ШОСТЕНКО

**Керівник:** асистент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, к.фарм.н.

Карина ЦЕМЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор

Олег КОШОВИЙ

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена статистичному дослідженню проблеми антибіотикоасоційованої діареї серед різних груп населення. В ході проведення такого статистичного аналізу було встановлено, що в цілому опитані респонденти, серед яких були фармацевти з різним рівнем освіти та різним досвідом роботи знайомі з проблемою діареї на фоні прийому антибіотиків, але фактично не використовують у своїй роботі пробіотичні штами, які мають доказовість своєї ефективності в якості профілактичного лікування антибіотикоасоційованої діареї. Загальний об'єм роботи – 48 сторінок, складається із вступу, 3 розділів, містить 3 таблиць, 17 малюнків, 40 посилань на літературні джерела.

*Ключові слова:* інфекція, антибіотикоасоційована діарея, *Clostridium difficile*, псевдамембранозний коліт, антибіотики, пробіотики, профілактика, лікування.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the statistical study of the problem of antibiotic-associated diarrhea among different population groups. In the course of conducting such a statistical analysis, it was established that, in general, the interviewed respondents, among whom there were pharmacists with different levels of education and different work experience, are familiar with the problem of diarrhea against the background of taking antibiotics, but in fact do not use probiotic strains in their work, which have evidence of their effectiveness as a prophylactic treatment of antibiotic-associated diarrhea.

*Key words:* infection, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, antibiotics, probiotics, prevention, treatment.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	4
<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНУ ДІАРЕЮ (огляд літератури)</b> .....	8
1.1. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, лікування та терапії ААД.....	8
1.2. Принципи профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї...14	
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ</b> .....	19
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ АНКЕТУВАННЯ І СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБІЗНАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ЩОДО РОЛІ ПРОБІОТИКІВ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ</b> .....	25
<b>ВИСНОВОК</b> .....	43
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	44
<b>ДОДАТКИ</b> .....	49

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ААД	–антибіотикоасоційована діарея
АБП	– антибактеріальний препарат;
БАД	– біологічно активна добавка;
БАР	– біологічно активна речовина;
КУО	– колонієутворюючі одиниці;
ПМК	– псевдомембранозний коліт;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
МІК	– мінімально інгібуюча концентрація;

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Антибіотики – один із найвизначніших і найважливіших наукових винаходів ХХ ст., але водночас вони є найбільш призначуваними лікарськими засобами не лише в Україні, а й у всьому світі, що вже призвело до глобально сформованої проблеми – антибіотикорезистентності, яка, на думку вчених, є наслідком раннього застосування антибактеріальної терапії. Жахливі глобальні статистичні дані вказують: приблизно один із трьох дорослих і двоє із трьох дітей щороку застосовують антибіотики.

Іншим наслідком недоцільного застосування антибіотикотерапії є дисбіоз і зміни кишкової мікробіоти, які в подальшому можуть бути причиною розвитку багатьох захворювань і патологічних станів, наприклад, підвищення ризику розвитку ожиріння, алергічної патології, цукрового діабету, запальних захворювань кишечника тощо. Також одним із найчастіше діагностованих негативних наслідків може бути антибіотикоасоційована діарея (в тому числі у дуже тяжких проявах), а також гострий антибіотикоасоційований коліт.

Лікарі та фармацевти повинні чітко розуміти, що найголовніше — профілактика захворювань кишечника. В цьому аспекті постає цілком логічне запитання: а коли в такому випадку можна застосовувати пробіотики? [1]

Проблема порівняльної оцінки ефективності різних пробіотиків полягає в тому, що в даний час відсутні фармакокінетичні моделі для дослідження у людини складних біологічних речовин, що складаються з компонентів з різною молекулярною масою і не надходять у системний кровотік. Проте щодо деяких лікувальних мікроорганізмів отримано позитивні дані щодо профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї. Перерахуємо деякі з них: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG, йогурт з *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, і *Streptococcus*

thermophilus, Lactobacillus acidophilus CL1285 і L. casei (Bio-K+ CL1285) . Лікувальні мікроорганізми проявили себе як ефективні агенти в профілактиці ААД, знижуючи частоту її розвитку з 27 до 9 %. Пробіотики запобігають рецидивам інфекції C. difficile і призводять до значного зменшення вираженості діареї. Всі вони виявились ефективнішими ніж плацебо [2].

Сьогодні в українському фармацевтичному ринку зареєстровані та використовуються дуже велика кількість препаратів, що включають десятки видів лакто- та біфідобактерій, а також дріжджових грибів. Лікарі та фармацевти , для запобігання ААД повинні звертати увагу на чутливість пробіотика до антибіотика, та рекомендувати пробіотики виключно тих виробників, у яких чітко впроваджена (регламентована) система оцінки якості продукції.

**Мета дослідження** - анкетування фармацевтичних працівників з метою статистичного дослідження рекомендацій пробіотиків фармацевтами та призначень лікарів з метою профілактики антибіотикоасоційованої діареї.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

1. Сформувані перелік питань щодо рекомендацій пробіотичних штамів для профілактики ААД.
2. Проведення анкетування серед фармацевтичних працівників та аналіз результатів.

*Об'єкт дослідження* - анкета "Статистичний аналіз використання пробіотиків для профілактики антибіотикоасоційованої діареї.

*Предмет дослідження*: фармакологічна корекція ААД.

*Методи дослідження*: анкетування фармацевтів різних мереж аптек та міст України, щодо вибору у призначенні пробіотиків в профілактиці та лікуванні антибіотикоасоційованої діареї, їх рівня обізнаності стосовно лікування та профілактики антибіотикоасоційованої діареї. Анкета

розповсюджувалась у вигляді вигляді гугл-анкети в різних соціальних мережах.

**Апробація матеріалів дисертації.** Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися у: науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», 19-21 квітня 2023 р., м.Харків. За результатами роботи опубліковані тези.

**Елементи наукової новизни.** У роботі вперше проведене таке статистичне дослідження, направлене на аналіз рекомендацій пробіотиків фармацевтами та призначень лікарями профілактиці ААД.

**Структура та об'єм кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, експериментальної частини, аналізу та узагальнення результатів, списку використаних літературних джерел. Загальний об'єм роботи – 43 сторінки, складається із вступу, 3 розділів, містить 3 таблиць, 17 рисунків, 52 посилання на літературні джерела

## РОЗДІЛ I

### ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНУ ДІАРЕЮ (огляд літератури)

#### 1.1. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, лікування та терапії ААД

Нобелівський лауреат Ілля Мечников стверджував: «Більшість захворювань починається у травному тракті, коли «хороші» бактерії не можуть контролювати «погані» бактерії, що призводить до розвитку дисбіозу». Нині переконливо доведено, що батько вітчизняної імунології мав рацію: порушення рівноваги в екосистемі кишечника призводить до домінування потенційно патогенних мікробів над корисними мікроорганізмами, зменшення загальної мікробної різноманітності.

Учасники глобального проекту «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project, США; європейський проект MetaHIT), фундамент яких поклав концепцію кишкового мікробіому, реалізували у своїх дослідженнях міжнародного консорціуму, що певні зміни в структурі мікробіому пов'язані, зокрема, з неконтрольним прийомом антибактеріальних препаратів. Безумовно, науковцям ще тільки належить встановити та оцінити роль бактеріального геному та його вплив на метаболізм організму. Сучасні дані світової статистики показують, що небажані явища (НЯ), які виникають при використанні антибактеріальних препаратів, — одна з основних проблем безпеки протимікробної терапії. Широке розповсюдження набула практика самолікування за допомогою антибіотиків гострих респіраторних захворювань. Переважно такі захворювання мають вірусну етіологію та антибактеріальна терапія в кращому випадку некорисна, а в більшості епізодів — завдає хворому шкоди. Неконтрольному застосуванню антибіотиків сприяє можливість безрецептурного придбання препаратів в аптеках нашої країни. Використання антибіотиків у всіх областях медицини, часто необґрунтовані показання для них застосування, вільний доступ для потенційного споживача — все це призводить до нерационального



використання препаратів, починаючи з раннього віку. Антибіотикоасоційована діарея є частим ускладненням антибіотикотерапії, тому її окремо розглядають як одну з патогенезів синдрому гострої діареї. Доцільність такого виділення визначається, в першу чергу, вказівкою на тригерну роль антибактеріальної терапії, обумовлена неоднорідністю причин та механізмів ураження шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) і, відповідно, відмінною маніфестацією клінічних проявів. За даними епідеміологічних досліджень, у США та Канаді небажані медикаментозні реакції виходять на 5–6-те місце в структурі смертності [5, 6]. Антибіотики зумовлюють 25–30 % цих реакцій [7, 19]. Причому 50 % цих реакцій виникали при вживанні пеніциліну, інші 50 % – при вживанні антибіотиків широкого спектра дії. Широке застосування антибіотиків сприяє суттєвій зміні мікробного пейзажу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що виявляється в пригніченні життєдіяльності кишкових коменсалів, зменшенні зовнішнього та внутрішнього шару слизу і підвищенні проникності кишкової стінки. Під впливом антибіотиків можуть відбуватися трансформації у бік збільшення в популяції нормальної транзиторної флори окремих видів, що характеризуються наявністю факторів патогенності: збільшенням адгезивності, високою біохімічною активністю і продукцією ентеротоксинів, полівалентною медикаментозною стійкістю [10, 15, 18].

Антибіотикоасоційована діарея (ААД), один із найбільш частих небажаних ефектів, розвивається у 5–35 % пацієнтів на тлі лікування антибіотиками або протягом 8 тижнів після їх відміни [8, 16, 17].

В ході досліджень різних авторів, реєстрація частоти розвитку антибіотикоасоційованої діареї залежно від застосування того чи іншого антибіотика наведена в таблиці. Згідно з даними ESPGHAN, ААД може розвиватися при різних формах введення антибактеріальних препаратів, як при пероральному прийомі, так і при парентеральному введенні [20]. (табл 1)

Таблиця 1

**Фактори, які пов'язані з розвитком антибіотикоасоційованої діареї**

<b>Фактори, пов'язані з прийомом антибіотиків</b>	<b>Фактори пов'язані з пацієнтом</b>
<p>Антибіотики широкого спектра дії :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• амоксицилін + клавулановая кислота - 10-25%</li> <li>• лінкоміцин, кліндаміцин – 20-30%</li> <li>• цефіксим - 15-20%</li> <li>• ампіцилін 5-10%</li> <li>• цефтріаксон, цефоперазон – 2-5%</li> <li>• макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) + тетрацикліни - 2-5%</li> <li>• фторхінолони - 1-2%</li> <li>• триметоприм - &lt;1</li> </ul>	<p>Вік</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 6 років</li> <li>&gt; 65 років</li> </ul>
<p>Тривалість антибіотикотерапії</p> <p>довготривале; повторне лікування;</p>	<p>Стан здоров'я :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• хронічні захворювання (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт);</li> <li>• шлунково-кишечного тракта;</li> <li>• основне захворювання з</li> </ul>

	<p>тяжким перебігом;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• імунна недостатність.</li> </ul>
Комбінація декількох антибіотиків	<p>Госпітальне :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• тривалість госпіталізації;</li> <li>• перебування в одній палаті з хворим, що має маніфестну форму інфекції;</li> <li>• хірургічні втручання;</li> <li>• втручання на шлунково-кишковому тракті;</li> <li>• тривале використання назогастрального зонду</li> <li>• хіміотерапія;</li> <li>• трансплантація кісткового мозку.</li> </ul>
Антибіотики, що виводяться з жовчу - цефтріаксон	повторні очисні клізми;
	наявність у хворого ниркової недостатності, хронічної обструктивної хвороби легенів, злоякісного новоутворення;
	прийом H <sub>2</sub> -гістаміно блокаторів
	вагітність

З практичної точки зору слід виділяти дві форми ААД — неінфекційну та інфекційну.

У більшості випадків діарея при застосуванні антибіотиків не має інфекційного походження (ідіопатична ААД), зумовлена прямим або опосередкованим впливом антибіотиків на кишечник та інші відділи травного тракту. Зокрема посилення моторики кишечника власне антибактеріальним препаратом викликає гіперкінетичну діарею; неповне всмоктування антибіотиків із просвіту кишечника – осмотичну діарею; вплив на кишковий кровообіг; токсичний вплив на структуру кишкового епітелію; порушення складу кишкової мікрофлори, в результаті якого розвивається надмірна декон'югація жовчних кислот, що надходять у просвіт товстої кишки, та синтез хлоридів і води – секреторну діарею [13–15].

Особливістю клінічної картини ідіопатичної ААД є невиражене послаблення випорожнень, без патологічних домішок у калі, що не супроводжується підвищенням температури тіла, зростанням рівня лейкоцитів у крові, за відсутності запальних змін слизової оболонки кишечника.

Одна із самих небезпечних причин ААД признана бактеріальна інфекційна. Її збудниками є *Clostridium difficile* (*C. Difficile*), *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, які здатні колонізувати кишечник на фоні порушеного кількісного та якісного складу мікробіому. Вона складає 20–25% усіх випадків. [16].

Клінічні прояви зазвичай включають діарею, але також можуть включати лихоманку, нудоту, спазми в животі або біль. Спектр тяжкості захворювання коливається від доброякісної діареї до коліту або псевдомембранозного коліту і рідко кишкової непрохідності та токсичного мегаколону. Ускладнення можуть включати розвиток повторних епізодів діареї, септицемії або гострого живота. *C. difficile* — облігатно-анаеробна грампозитивна спороутворююча бактерія, що має природну стійкість до більшості антибіотиків.[18] *C. difficile* має фекально-оральний шлях передачі через забруднене середовище та самозараження через сплячі спори є вірогідними джерелами інфекції у чутливого господаря. Усі патогенні штами

*C. difficile* продукують токсин А або В або обидва. Ці токсини є як цитопатичними, так і ентеропатичними. Під час нещодавніх спалахів у Канаді було ідентифіковано новий штам VI/NAP1/027 [21]. Цей штам також виробляє третій «бінарний токсин» або циторозтягуючий токсин (актиноспецифічну аденозиндифосфат-рибозилтрансферазу), який виявляється у 1–16% інфікованих пацієнтів і може бути пов'язаний із більш серйозною діареєю. Крім того, цей гіпервірулентний штам виробляє в 16 разів більше токсину А і в 23 рази більше токсину В, ніж інші штами, і пов'язаний із 3-кратним збільшенням смертності. Цей штам VI/NAP1/027 зараз виявлено по всій території Сполучених Штатів і в багатьох частинах світу. Хоча частота CDI зростає одночасно з появою цього нового штаму, гіпервірулентні штами становлять лише меншість від загальної кількості випадків. Штами, які не належать до VI/NAP1/027, є більш важливими для загального збільшення тягаря захворювання. Інші типи штамів CDI також пов'язані з важким захворюванням, але не з гіперпродукцією токсинів. Таким чином, причина збільшення поширеності та тяжкості захворювання не зовсім ясна. Колись інфекції *C. difficile* вважалися переважно внутрішньолікарняними захворюваннями. Це вже не так [23]. Позагоспітальні CDI зростають і зустрічаються у молодших пацієнтів (50% молодше 18 років). Багато (35%) не мали анамнезу впливу антибіотиків протягом попередніх 3 місяців і отримали CDI від членів сім'ї з діареєю. Трохи менше половини (40%) пацієнтів із позалікарняним CDI мають хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, і це захворювання складно вилікувати, оскільки у 35% після початкової інфекції спостерігається рецидив.

Епідемії CDAD з високою захворюваністю та смертністю були зареєстровані в США, Канаді та Європі, що робить точний діагноз, ефективну терапію та стратегії профілактики важливішими, ніж будь-коли. Лікування рефрактерної та рецидивуючої CDAD залишається терапевтичною проблемою.

## 1.2. Принципи профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї

Профілактика має вагомий внесок в виникненні антибіотикоасоційованої діареї. Конкретні кроки для запобігання CDI включають мінімізацію використання антибіотиків широкого спектру дії, ізоляцію інфікованих пацієнтів у лікарні, миття рук водою з милом і очищення поверхонь спороцидними засобами (на основі хлору).

На сьогодні не існує уніфікованих клінічних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з антибіотикасоційованою діареєю, проте є можливості для запобігання розвитку цього патологічного стану. За даними ESPGHAN, лише декілька пробіотичних штамів володіють доведеною ефективністю щодо профілактики розвитку антибіотикоасоційованої діареї для дорослих : *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 та *Lactobacillus rhamnosus* GG; йогурт з *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, і *Streptococcus thermophilus*; *Lactobacillus acidophilus* CL1285 і *L. casei* (Bio-K+ CL1285);

Список може бути неповним, оскільки публікація нових досліджень продовжується. Рівень доказів між різними показаннями до застосування може варіювати. Зазначені дози використовувалися у рандомізованих контрольованих дослідженнях. Порядок розташування продуктів у списках випадковий.

Немає доказів, отриманих у порівняльних дослідженнях, що дозволяють розмістити продукти за рівнем їхньої ефективності. Таблиці не надають ступеня рекомендацій, а лише рівні доказовості відповідно з критеріями Оксфордського Центру Медицини (табл. 2).

Таблиця 2.

### Рівні доказовості залежно від типу дослідження [2]

Рівень доказовості	Тип дослідження
1*	Системний огляд рандомізованих

	досліджень або досліджень «n-of-1»
2*	Рандомізоване дослідження чи обсерваційне дослідження з вираженим ефектом
3*	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження/динамічний нагляд †
4*	Серії випадків, дослідження «випадок-контроль», або історично контрольовані дослідження †
5*	Обґрунтування механізму дії

\* Рівень може бути знижений на підставі якості дослідження, неточності, непрямолінійності критерії РІСО (досліджувана популяція, метод лікування, порівняння та результат) не відповідають РІСО питання; через невідповідність між дослідженнями; або через те, що абсолютний показник ефекту занадто малий. Рівень може бути підвищений, якщо є більший чи дуже великий показник ефективності.

† Як завжди, системний огляд переважно краще, ніж індивідуальне дослідження.

Таблиця 3.

### Ефективність пробіотиків у дорослих

Дорослі, порушення, дія	Штам пробіотика, пребіотик, синбіотик	Рекомендована доза	Рівень доказовості
Антибіотико	Йогурт	з $\geq 10^{10}$ КОЕ	1

соційована діарея	Lactobacillus casei DN114, L. bulgaricus, Streptococcus thermophilus	ежедневно	
	Lactobacillus acidophilus CL1285 и L. casei (Bio-K+ CL1285)	$\geq 10^{10}$ КОЕ щоденно	1
	Lactobacillus rhamnosus GG	$10^{10}$ КОЕ/капсула два рази на добу	1
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	$5 \times 10^9$ КОЕ/капсула 250 мг два рази на добу	1
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	$1 \times 10^8$ КОЕ два рази на добу	3
	Lactobacillus acidophilus NCFM, L. paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis Bi-07, B. lactis BI-04	$1.7 \cdot 10^{10}$ КОЕ	2
	Bifidobacterium bifidum W23, B.	$10^9$ КОЕ/г (5 г два рази на добу)	2



lactis W18, B. longum W51, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W37 и W55, L. paracasei W72, L. plantarum W62, L. rhamnosus W71 и L. salivarius W24)		
---	--	--

ESPGHAN відносять до сильної рекомендації *L rhamnosus* GG (LGG) та *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 до ряду сильної рекомендації, а *Bacillus clausii* [27][28]; *L.acidophilus/L.bulgaricus*:[29] *L acidophilus/L rhamnosus/L bulgaricus/L casei/Str thermophilus/B infantis/B breve*[30] до ряду з недостатньою кількістю доказів ефективності в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї.

Багато клініцистів мають сумніви щодо надійності деяких продуктів, які зараз є на ринку. Дійсно, ряд досліджень поставили під сумнів мікробіологічну якість і маркування багатьох комерційних пробіотичних продуктів. Лише деякі з них відповідали визначенню пробіотиків, тобто містять життєздатні чітко визначені мікроорганізми в достатній кількості.

Продукти, які продаються в медичних цілях, як правило, мають кращу якість, ніж пробіотики, які використовуються в молочних продуктах або пробіотичних добавках. Це може бути пов'язано з тим, що в більшості країн пробіотики не регулюються як ліки, а продаються як дієтичні добавки. Це означає, що вони не стандартизовані. Однак навіть пробіотичні продукти найвищої якості можуть страждати від певної мінливості продукту.

Пробіотики - це живі мікроорганізми, які виживають в анаеробному середовищі. Такі фактори, як кисень, температура та вологість, можуть впливати на підтримку життєздатності пробіотичних штамів на достатньо високому рівні, щоб забезпечити їхню терапевтичну активність протягом усього терміну зберігання. Крім того, відмінності у виробничих процесах, якості між партіями та пакувальних матеріалах можуть впливати на кінцеві продукти. Точне маркування має важливе значення для правильного використання пробіотиків. Медичні працівники та споживачі повинні знати про можливі варіації. Поки питання не будуть врегульовані, єдиним правильним підходом, здається, буде вибір пробіотичних продуктів від визнаного виробника, який має регульований контроль якості факторів, включаючи склад і вміст пробіотичних бактерій, і дотримується належної виробничої практики [22].

### **Висновки до розділу 1**

Отже, кожен ефект від пробіотиків є штамоспецифічним, тобто доведений для конкретного штаму пробіотиків, і його в жодному разі не можна екстраполювати на інший штам. Тому, щоб терапія пробіотиком була ефективною, пацієнту слід призначати тільки ті штами, для яких ефективність була чітко доведена. При виборі пробіотика слід враховувати не тільки тип, вид, підвид, а й буквено-цифрове позначення специфічного штаму.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єкт дослідження - анкета, розповсюджена у вигляді спеціальної гугл-форми. Респонденти- фармацевти різних аптечних мереж, студенти 4-х, 5-х курсів Національного фармацевтичного університету.

Згідно мети і завдань нашої роботи, експериментальні дослідження були побудовані в декілька етапів (Рис. 2.1).



Рис.2.1. Дизайн дослідження

Анкета складається з 16 питань

1. Вкажіть вашу стать:

- жіноча;
- чоловіча.

2. Який у Вас стаж у фармацевтичній галузі?

- Без досвіду роботи;
- до 6 місяців роботи;
- від 6 місяців до 2 років роботи;
- від 2 до 5 років роботи;

- більше 5 років роботи.

3. Як часто пацієнти звертались до Вас з проханням підібрати їм антибіотик, замінити його на інший?

- Часто;
- рідко;
- ніколи.

4. Як часто до Вас звертаються пацієнти за антибіотиком без рецепту?

- Ніколи;
- постійно;
- рідко.

5. Чи відпускаєте Ви антибіотики без рецепта?

- Відпускаю;
- відпускаю, але рідко;
- не відпускаю.

6. Як часто в своїй практиці Вам доводилось зустрічати рецепт на антибіотик разом з призначенням пробіотика ?

- Завжди;
- рідко;
- ніколи.

7. Чи пропонуєте пробіотик, якщо лікар його не призначив?

- Так, завжди;
- ніколи;
- ні, не рекомендую.

8. Який пробіотик лікар виписував разом з антибіотиком?

- Субалін;
- Пробізі;
- Бажана;
- Ацидолак;
- Білактон;

- Пробіланс;
- Неофлорум;
- Лактімак Форте;
- Ентерожерміна;
- Лінекс;
- Лакто;
- Йогурт;
- Біонорм;
- Ентерол 250;
- Пробіолонг;
- ЕКОВІОЛ;
- Пробіоксим;
- Максібаланс;
- FLUVIR;
- Лактовіт форте;
- Лактеале;
- ВіоGaia;
- не пам'ятаю;
- інше.

9. Які пробіотики рекомендуєте саме Ви пацієнтам?

- Субалін;
- Пробізі;
- Бажана;
- Ацидолак;
- Білактон;
- Пробіланс;
- Неофлорум;
- Лактімак Форте;

- Ентерожерміна;
- Лінекс;
- Лакто;
- Йогурт;
- Біонорм;
- Ентерол 250;
- Пробіолонг;
- ЕКОВІОЛ;
- Пробіоксим;
- Максібаланс;
- FLUVIR;
- Лактовіт форте;
- Лактеале;
- BioGaia;
- не пам'ятаю;
- інше.

10. Чим Ви керуєтеся, коли рекомендуєте пробіотик пацієнту ?

- інформацією наданою від медичного представника;
- брендом, популярністю торгової марки;
- системою пріоритет / планом продажу, наданою Вашою аптечною мережею;
- доказовою базою, статтями щодо ефективності пробіотика;
- особистим досвідом;
- інше.

11. Чи знайомий Вам термін антибіотикоасоційована діарея?

- Так;
- ні.

12. Що є на Вашу думку причиною антибіотикоасоційованої діареї ?

- неправильний прийом антибіотика;

- ентеральний прийом антибіотика;
- парентеральний прийом антибіотика;
- підвищена доза антибактеріального препарату;
- антибактеріальні групи пеніциліну;
- антибактеріальні групи макролідів;
- штам *Clostridium difficile*;
- інгібітори протонної помпи;
- інше.

13. В якій кількості потрібно вживати пробіотик?

- чим більше, тим краще;
- в адекватній кількості;
- в мінімальній кількості;
- не знаю.

14. Який штам пробіотиків є найбільш ефективним в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї?

- *Lactobacillus acidophilus*;
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745;
- *Lactobacillus rhamnosus* GG;
- *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*;
- *Streptococcus thermophilus*;
- *Lactobacillus bulgaricus*;
- *Lactobacillus casei*;
- Інше.

15. Чи надаєте рекомендації при відпуску пробіотиків?

- так
- ні

16. Лікарські препарати, що містять лактобактерії, рекомендовано запивати ...

- лужною водою (Боржомі, Поляна квасова);

- молоком або молочними напоями;
- цитрусовим соком;
- водою;
- кавою або чаєм.

*Методи статистичного аналізу.* Експериментальні дані були оброблені методикою варіаційної статистики за допомогою програми «Microsoft Office Excel 2013» (Microsoft, США) за критерієм t Стьюдента у разі нормального розподілу. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### **Висновок до розділу 2**

Проведене дослідження серед фармацевтичних працівників дало нам можливість визначити рівень безконтрольного відпуску антибактеріальних препаратів, рекомендацій ними пробіотиків. Проаналізувати кількість виписаних лікарями рецептів на антибіотики разом з призначенням пробіотиком .



### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ АНКЕТУВАННЯ І СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОБІЗНАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ЩОДО РОЛІ ПРОБІОТИКІВ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ

У розділі III представлені результати 104 анкет. У нашому дослідженні анкети розповсюджувались у вигляді гугл-анкет по різних соціальних мережах, загальних чатах та робочих чатах аптечних мереж.

Загальна кількість питань – 16. Результати анкетування представлені на рисунках 3.1- 3.16.

На початку анкетування було виявлено стать опитуваних.

1. Вкажіть вашу стать  
104 ответа

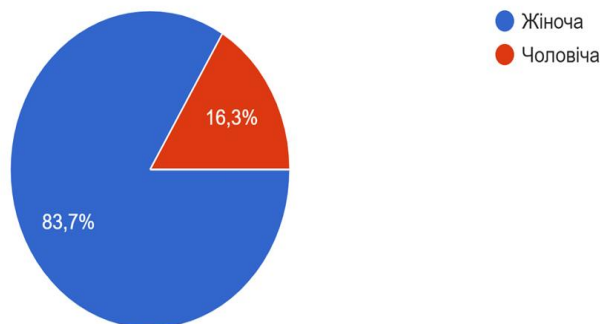


Рис 3.1. Вкажіть стать.

Як видно на діаграмі (рисунок 3.1.) більшість опитуваних – жінки. Їх кількість у відсотковому співвідношенні – 83,7% ( 87 відповідей), у той час, коли чоловіків – 16,3% (17 відповідей). Більший відсоток опитуваних - жінки, оскільки в фармацевтичній галузі приблизно 75% робочих місць складається з жіночої статі.

## 2. Який у Вас стаж роботи в фармацевтичній галузі?

104 ответа

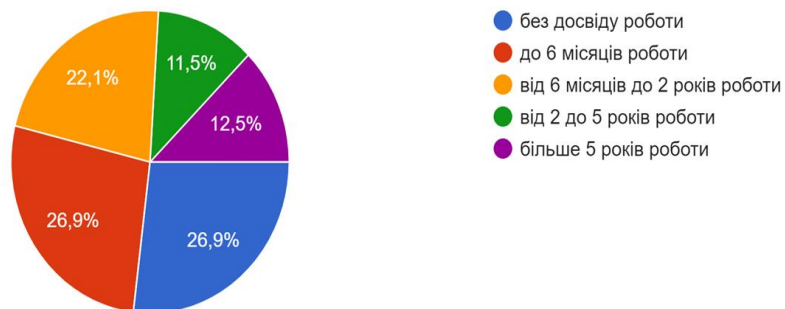


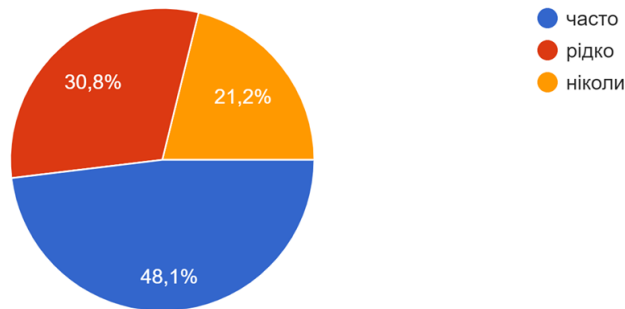
Рис. 3.2. Який у Вас стаж роботи в фармацевтичній галузі.

Друге питання - вказати свій стаж роботи. В анкетуванні брали участь фармацевти з різним досвідом роботи в аптеці. Оскільки опитування поширювалось у загальні чати студентів 4-тих, 5-тих курсів Національного фармацевтичного університету, тому кількість фармацевтів без досвіду роботи складає 26,9 % (28 відповідей). Таку ж кількість опитуваних, а саме: 26,9%, становлять фармацевти до 6 місяців досвіду роботи. 22,1 % опитуваних (23 відповіді) мають стаж від 6 місяців до 2 років. З досвідом роботи більше 5 років прийняли участь 12,5%( 13 відповідей). І найменша кількість серед опитуваних – працівники з досвідом роботи в аптеці від 2 до 5 років (12 відповідей).

Проаналізувавши стаж роботи опитуваних фармацевтів, можемо зробити висновок: більшу частину працівників аптеки складають фармацевти з досвідом роботи до 2 років.

3. Як часто пацієнти зверталися до Вас з проханням підібрати їм антибіотик, замінити його на інший?

104 ответа



*Рис. 3.3.* Як часто пацієнти звертались до Вас з проханням підібрати їм антибіотик, замінити його на інший.

Антибіотики діють не на клітини організму людини, а на бактерії, які є збудниками багатьох інфекційних захворювань, чим відрізняються від інших препаратів, які застосовуються для лікування людей. Інфекції викликають не тільки бактерії, а й, наприклад, віруси. Але антибіотики на віруси не діють — і це є першою причиною нерозумного застосування антибіотиків при вірусних інфекціях. Безконтрольному вживанню антибіотиків сприяє можливість безрецептурного придбання препаратів в аптеках нашої країни, що абсолютно не допустимо з погляду здорового глузду, так і за сучасними міжнародними канонами.

Майже половина фармацевтів відповіли, що пацієнти часто звертаються до них з проханням підібрати їм антибіотик або замінити його на схожий по спектру дії (50 осіб, що складає 48,1% респондентів).

Отже, у нас постає проблема самолікуванням АБП, через нерозуміння всієї серйозності побічних наслідків вживання антибіотиків.

Але й тішить результат, що більшість пацієнтів рідко звертаються з проханням підібрати АБП або замінити його на схожий по спектру дії - 30,8% (32 опитаних), а 21,2% - ніколи не звертались з цим питанням.

4. Як часто до Вас звертаються пацієнти за антибіотиком без рецепту?

104 ответа

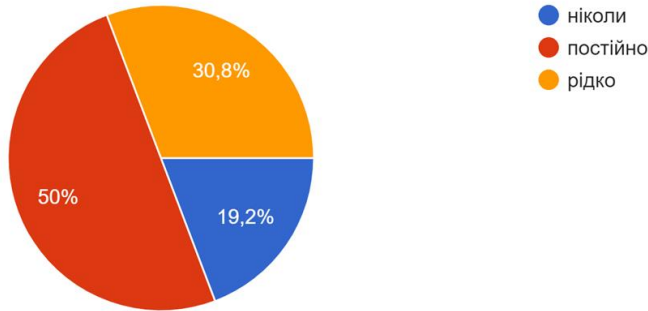


Рис.3.4. Як часто до Вас звертаються пацієнти за антибіотиком без рецепта.

Проводячи діагностику четвертого питання анкети, ми дійшли такого результату: до 50% (52 людини) пацієнтів постійно звертаються з проханням відпустити антибіотик без рецепту. Небажання звертатися до лікаря - хибна думка, що “гугл знає краще”, “цей антибіотик колись допоміг мені або моїй сусідці”. Зазвичай, цією логікою керуються люди, коли хочуть придбати антибіотик без рецепту. 30,8% фармацевтів, що складають 32 опитувані людини, стверджують, що до них рідко звертаються з проханням відпустити антибіотик без рецепту. Та до 19,2% (20 осіб) жодного разу не звертались з проханням відпустити антибіотик без рецепту.

5. Чи відпускаєте Ви антибіотики без рецепта?

103 ответа

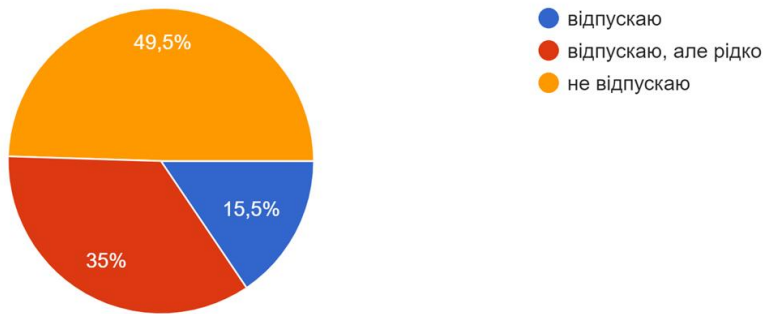
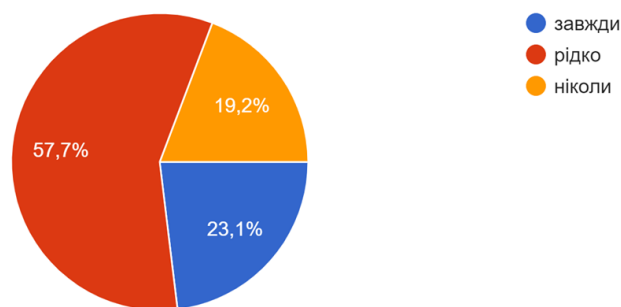


Рис. 3.5. Чи відпускаєте Ви антибіотики без рецепта.

У п'ятому питанні анкети було з'ясовано, що 49,5% (51 особа) фармацевтів працюють згідно протоколу фармацевта та не відпускають антибактеріальні препарати без рецепту. 35% (36 осіб) фармацевтів стверджують, що лише інколи відпускали антибіотик без рецепта. На жаль, 15,5% (16 осіб) спеціалістів відпускають антибіотики пацієнтам за вимогою.

6. Як часто в своїй практиці Вам доводилось зустрічати рецепт на антибіотик разом з призначенням пробіотика ?

104 ответа



*Рис. 3.6.* Як часто в своїй практиці вам доводилося зустрічати рецепт на антибіотик разом з призначенням пробіотиком.

За допомогою даної діаграми (рис.3.6.) ми бачимо, що лікарі рідко призначають пробіотики разом з антибіотиком, про це свідчать 57,7% фармацевтів (60 осіб), 23,1% (24 особи) стверджують, що пацієнти завжди приносили рецепти на антибіотик разом з призначенням пробіотиком. А в 19,2% випадків, 20 осіб, лікарі не призначають пробіотик. В цьому випадку фармацевти повинні надати фармацевтичну опіку для профілактики антибіотикоасоційованої діареї.

## 7. Чи пропонуєте пробіотик, якщо лікар його не призначив ?

104 ответа

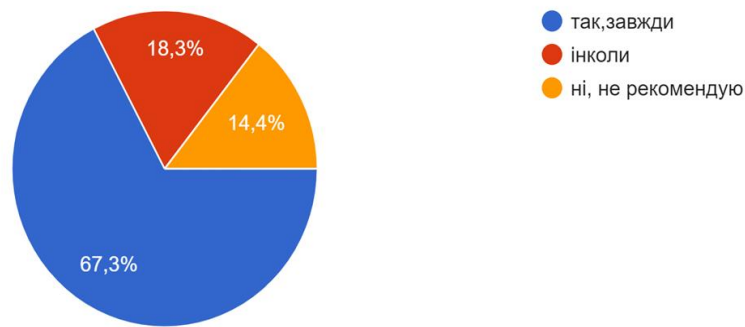
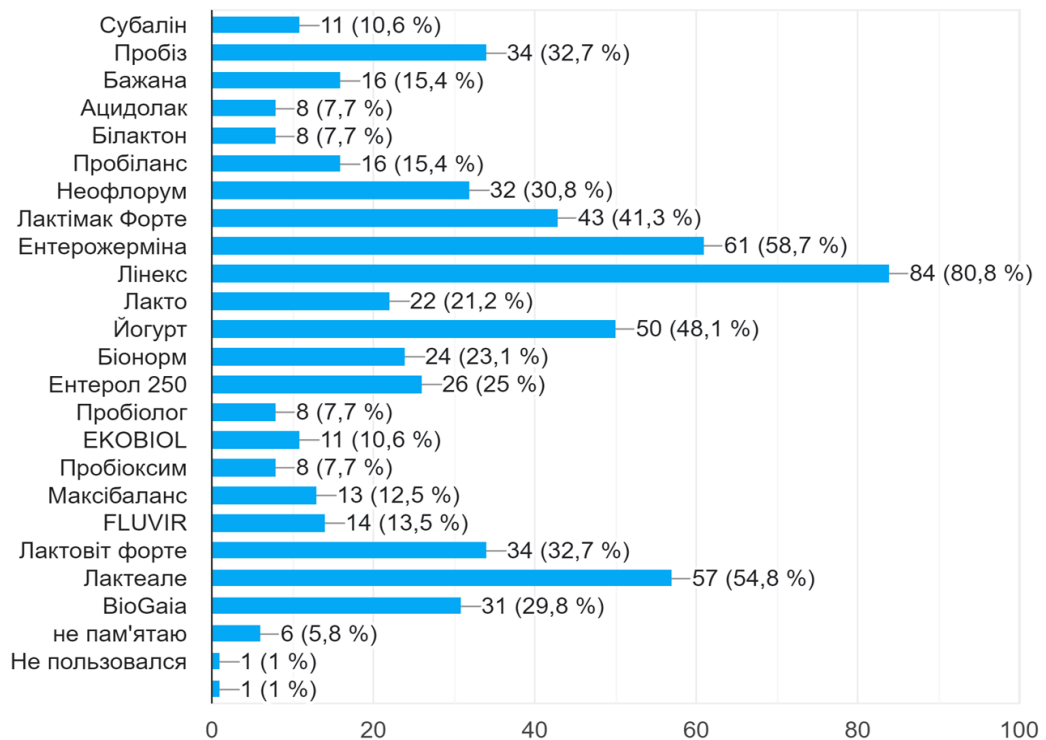


Рис. 3.7. Чи пропонуєте пробіотик, якщо лікар його не призначив.

67,3 % (70 осіб) опитаних фармацевтів пропонують пробіотик, якщо його не призначає лікар. 18,3% ( 19 осіб) інколи пропонують пробіотик. і14,4% (15 осіб) не рекомендують пробіотик взагалі.

## 8. Який пробіотик лікар виписував разом з антибіотиком ?

104 ответа



*Рис. 3.8. Який пробіотик лікар виписував разом з антибіотиком*

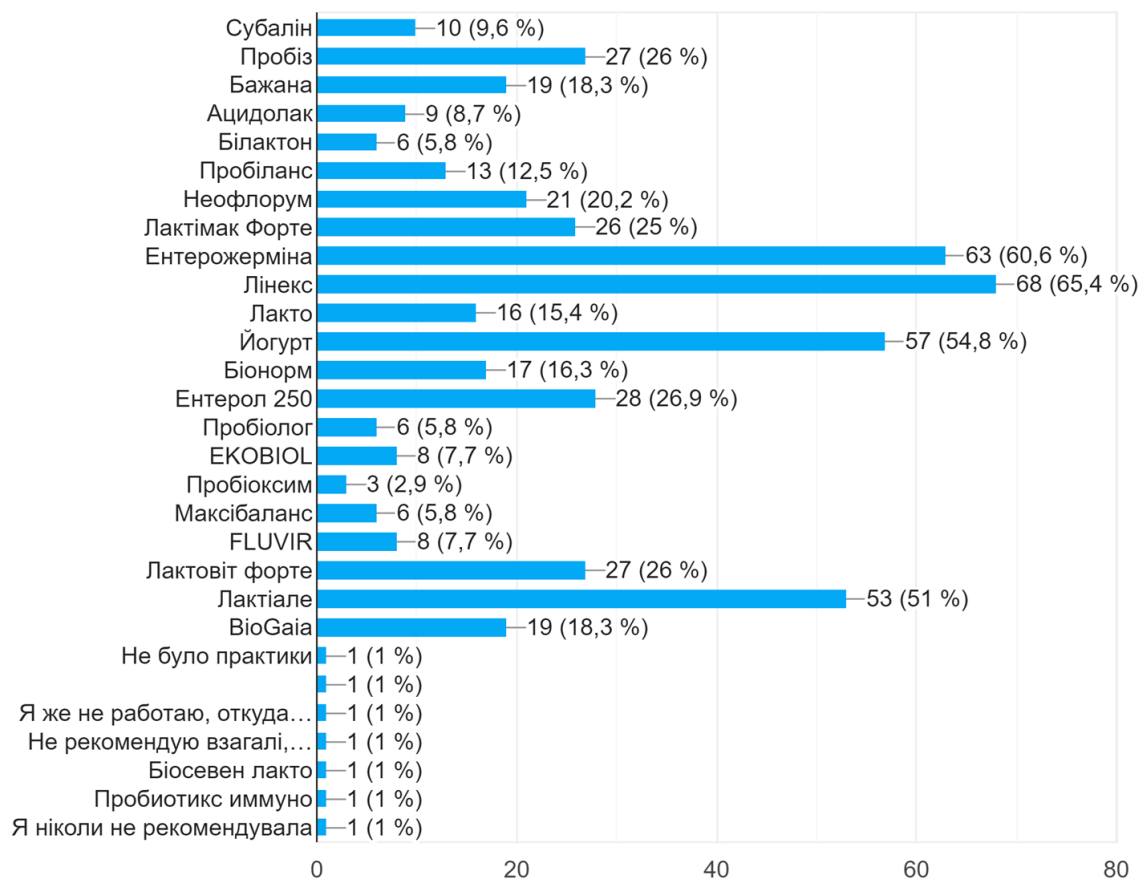
На фармакологічному ринку представлено безліч пробіотиків з різним складом: в аптеках України наявно більше 120 комерційних назв.

Список пробіотичних препаратів не повний, обрані самі популярні та найбільш ходові товари на фармацевтичному ринку. Вибір оптимального пробіотику має бути заснований на наявності доказів клінічної ефективності певного виду та штаму пробіотичних бактерій.

Результати анкетування показали, що лідером серед призначених лікарями пробіотиків є: Лінекс® – 80,8 %, Ентерожерміна® – 58,7%, Лактіале® – 54,8%, Йогурт – 48,1%, Лактімак Форте – 41,3%.

9. Які пробіотики рекомендуєте саме Ви пацієнтам?

104 ответа



*Рис. 3.9. Які пробіотики рекомендуєте Ви пацієнтам?*

Аналізуючи діаграму (рис. 3.9), бачимо, що рекомендації фармацевтів істотно не відрізняються від призначень лікарів. Маємо такі результати : Лінекс®-65,4%, Ентерожерміна®-60,6%, Йогурт-54,8%, Лактіале®-51%, Ентерол 250® — 26,9%.

Пробіотичний штам ідентифікується типом, видом, підвидом (якщо можливо) і буквою – цифровим позначенням специфічного штаму. Маркетингові і торгові назви науковим товариством не контролюються. Відповідно до практичних рекомендацій ВГО/ FAO, виробники пробіотиків повинні реєструвати їх штами в міжнародному депозитарії, які дають додаткові позначення штамів. Застосування визначень штамів для пробіотиків дуже важливі, бо найнадійнішим підходом до доказів ефективності пробіотиків є зв'язок позитивних впливів (наприклад, щодо кишково-шлункового тракту, про які йдеться в цих практичних рекомендаціях) зі специфічними штамами чи комбінацією штамів пробіотиків в ефективному дозуванні. Рекомендації для застосування пробіотиків, особливо в клінічних умовах, повинні пов'язувати специфічні штами із заявленими ефектами, що ґрунтуються на дослідженнях у людини. Деякі штами мають унікальні властивості (якості), що можуть відповідати за певні неврологічні, імунологічні та антимікробні ефекти.

З наукової точки зору, прийнятний опис пробіотичного продукту на етикетці повинен містити: типову і видову ідентифікацію, з номенклатурою, відповідно науковим назвам, визнаними сьогодні; призначення штаму; життєздатність кожного штаму до кінцевого терміну придатності продукту ; рекомендовані умови зберігання; безпечність за умов рекомендованого зберігання; рекомендовану дозу, яка повинна відповідати заявленому фізіологічному ефекту; точний опис фізіологічного ефекту в рамках дозволеного законом .

1. Аналіз хімічного складу препарату Лінекс®:



1 капсула містить не менше  $1,2 \cdot 10^7$  КУО антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше  $4,5 \cdot 10^6$  КУО *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*), не менше  $3,0 \cdot 10^6$  КУО *Bifidobacterium infantis*, не менше  $4,5 \cdot 10^6$  КУО *Enterococcus faecium*.

Згідно глобальної практичної рекомендації Всесвітньої Гастроентерологічної Організації для лікування антибіотикоасоційованої діареї *Lactobacillus acidophilus* разом з *Enterococcus faecium* мають другий рівень доведеності. Тобто докази, отримані з добре спланованих контрольованих досліджень без рандомізації; докази, отримані в результаті рандомізованих досліджень, які не відповідають усім критеріям, перерахованим у Рівні I. Докази, отримані в результаті добре спланованих когортних аналітичних досліджень або досліджень типу «випадок-контроль», бажано з кількох центрів або дослідницьких груп. Докази, отримані з кількох часових рядів із втручанням або без нього. Такі результати неконтрольованих випробувань також можна розглядати як цей тип доказів.

Рекомендована доза *Lactobacillus acidophilus* та *Enterococcus faecium*  $\geq 10^9$  КОЕ/г (5г двічі на добу), лікувальна чи профілактична дія антибіотикоасоційованої діареї пробіотичного штаму *Bifidobacterium infantis* не досліджена. На жаль, на етикетці не зазначено, який штам знаходиться в продукті. Виробників вказує лише групу та вид.

2. Аналіз хімічного складу препарату Ентерожерміна®: суспензія оральна, 1 флакон по 5 мл в своєму складі має спори полірезистентного штаму *Bacillus clausii* в кількості 2 млрд ( $2 \cdot 10^9$ ). Препарат має другий рівень доказовості (табл 1.2). ESPGHAN відніс цей штам до пробіотиків з недостатньою кількістю доказів щодо ефективності профілактики ААД [27-31]. Його дія доведена в комбінованій *ерадикаційній терапії* *H.pylori* [26]

3. Аналіз хімічного складу Йогурту:

1 капсула містить 2 млрд або 4 млрд активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КУО)) *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*,

*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*.

4. Аналіз хімічного складу Лактіале ®:

1 капсула містить: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* – сумарно  $1,00 \cdot 10^8$  на капсулу.

5. Аналіз хімічного складу Лактімак Форте:

1 капсула уповільненого вивільнення містить: *Lactobacillus acidophilus* 500 млн, *Lactobacillus rhamnosus* 1 млрд, *Saccharomyces boulardii* 30 млн, *Bifidobacterium lactis* 275 млн, *Bifidobacterium longum* 1 млрд, *Clostridium butyricum* 2 млн, *Bacillus clausii spores* 2 млрд, *Fructo oligosaccharides* 100 мг.

6. Аналіз хімічного складу препарату Ентерол 250 ®:

1 капсула містить *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг.

Всесвітні організації Європейське Товариство Поліклінічної Гастроентерології та Глобальний Альянс із пробіотиків, які спонсорувалися із незалежних від комерційних структур грантів, надають рекомендації, що *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 мають найвищий рівень доказовості та рекомендацій [24-26]. 26,9% фармацевтів та 25 % лікарів дотримуються гайдлайнів з рекомендаціями по профілактиці антибіотикоасоційованої діареї.

Особливості та механізми дії *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 зумовлюють виражену етіопатогенетичну антидіарейну дію, нормалізуючи мікрофлору кишечника.

Механізми дії:

1.Прямий антагонізм (антимікробна дія), зумовлений здатністю *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пригнічувати зріст патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, які порушують біоценоз кишечника, а саме: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*,

*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*.

2. Антитоксична дія зумовлена продукцією протеаз, які розщеплюють токсини і впливають на рецептори ентероцитів, з якими зв'язуються токсини (особливо стосовно цитотоксину А, *Clostridium difficile*).
3. Антисекреторна дія зумовлена зниженням цАМФ в ентероцитах, що призводить до зменшення секреції води та натрію у просвіті кишечника.
4. Посилення неспецифічного імунного захисту за рахунок підвищення продукції IgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів.
5. Ферментативна дія зумовлена підвищенням активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази).
6. Трофічний ефект щодо слизової оболонки тонкої кишки спостерігається за рахунок вивільнення сперміну і спермідину.

Слід окремо наголосити, що генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 до антибіотиків обґрунтовує можливість їх одночасного застосування з антибактеріальними препаратами для захисту нормального біоценозу шлунково-кишкового тракту. [35]

## 10. Чим Ви керуєтеся , коли рекомендуєте пробіотик пацієнту ?

104 ответа

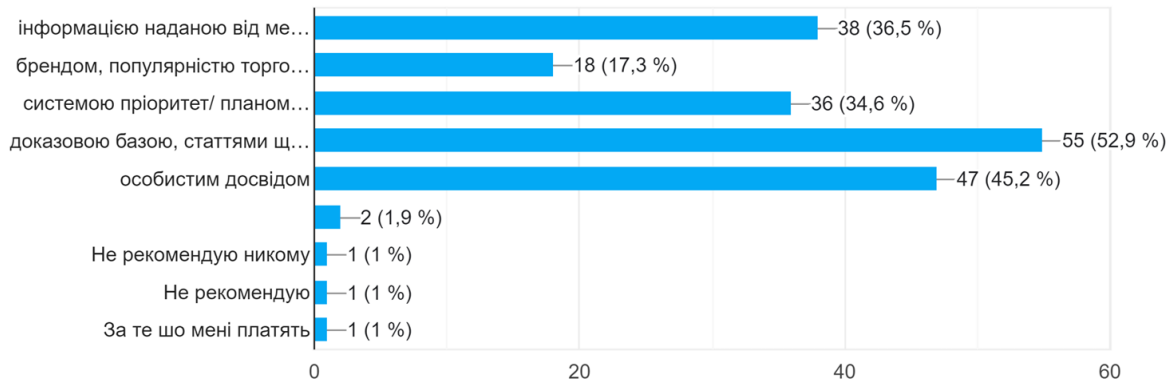


Рис.3.10. Чим ви керуєтесь,коли рекомендуєте пробіотик пацієнту.

Згідно результатів, 55 фармацевтів ( 52,9% ) стверджують, що їх рекомендації спираються на доказову базу ефективності пробіотичного штаму. 47 осіб (45,2%) керуються особистим досвідом, що не є правильним і не професійним, оскільки мікрофлора кожної людини індивідуальна, пацієнт може мати більше загрозливих факторів до розвитку антибіотикоасоційованої діареї (табл.1.1). 38 респондентів, що складає 36,5 %, рекомендують пробіотик, користуючись інформацією наданою медичним представником, який за допомогою презентації демонструє лише переваги схеми лікування того чи іншого препарату. Почувши інформацію про новий препарат від медичного представника, фармацевт зобов'язаний перевірити її, проаналізувати ефективність та безпеку.

Нажаль, більшість аптек, що становить 34,6%, працюючи за “системою пріоритет/ план продажу», перевагу надають препаратам фармацевтичної компанії з якою співпрацюють. 18 фармацевтів (17,3%) звертають увагу на бренд та популярність торгової марки. Діаграма на рис.3.8 і рис. 3.9 показує, що фармацевти та лікарі рекомендують, в першу чергу, препарати Лінекс, Ентерожерміна та Лактіале. Ці торгові бренди розкручені медичними представниками та маркетологами фармацевтичних компаній.

11. Чи знайомий Вам термін антибіотикоасоційована діарея?

104 ответа

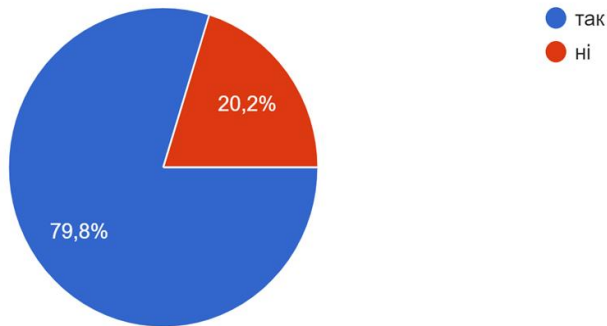


Рис.3.11. Чи знайомий вам термін антибіотикоасоційована діарея ?

Аналізуючи діаграму (рис.3.11.), можемо зробити висновок, що 79,8% (83 особи) знайомі з терміном антибіотикоасоційована діарея. 20,2 % (21 особа) потребують пояснення, для належної фармацевтичної опіки при відпуску антибіотика.

12. Що є на Вашу думку причиною антибіотикоасоційованої діареї?

102 ответа

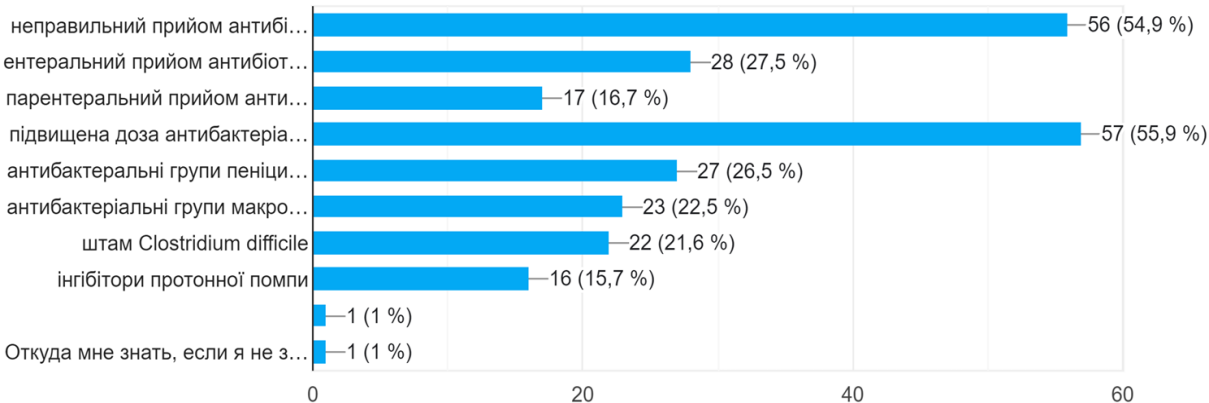


Рис.3.12. Що є на вашу думку причиною антибіотикоасоційованої діареї?

Більшість фармацевтів знайомі з терміном антибіотикоасоційована діарея, але плутають причину виникнення та фактор ризику. До факторів ризику відносять: неправильний прийом АБП (54,9%), антибактеріальні

групи пеніцилінів (26,5%) та макролідів (22,5%), інгібітори протонної помпи (15,7% опитувальних).

Спосіб введення та дозування антибактеріального препарату на прогресивність ААД не відіграє особливої ролі. Хибні думки, що основною причиною розвитку антибіотикоасоційованої діареї є :

1. підвищена доза АБП - 55,9%;
  2. ентеральний прийом - 27,5%;
  3. парентеральний прийом - 16,7%.
- 1% не знають відповіді на це запитання.

Причиною антибіотикоасоційованої діареї є пригнічення нормальної мікрофлори кишечника антибіотиками, що призводить до аномального підвищення кількості *C. difficile*. 21,6 % відповіли на це запитання вірно.

13. В якій кількості потрібно вживати пробіотик?

102 ответа

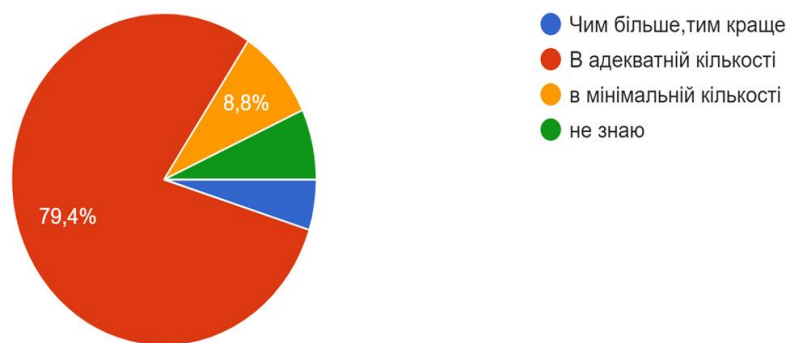


Рис.3.13. В якій кількості потрібно вживати пробіотик?

Якість пробіотичних продуктів залежить від зацікавленості виробника. Більшість продуктів виробляється не за фармацевтичними стандартами, а регулюючі органи влади можуть пропустити відповідність цим стандартам якості. Це особливо важливо для якості пробіотиків, призначених для підтримки життєздатності (що підтверджується одиницями, які утворюють колонії, КОЕ) до закінчення терміну придатності продукту, і використання

сучасної номенклатури для ідентифікації типу, виду і штаму всіх організмів, наявних у продукті. Доза, необхідна для пробіотика, дуже варіює в залежності від штаму і продукту. Хоча чимало безрецептурних засобів містять 1-10 мільярдів КОЕ/дозу, певні продукти довели свою ефективність за нижчого дозування, водночас деякі інші потребують і значно вищого. Визначити загальне дозування, необхідне для пробіотиків, неможливо, воно повинно базуватися на результатах досліджень на людині, у якої підтвердили позитивні ефекти щодо стану здоров'я.

Згідно визначення, пробіотики - живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях, позитивно впливають на стан здоров'я господаря [34,34].

Термін “пробіотик” повинен використовуватися лише для живих мікробів, які мають позитивний вплив на стан здоров'я у контрольованих клінічних дослідженнях на людині. 81 спеціаліст ( 79,4% ) відповіли вірно; 9 ( 8,8%) відповіли, що для максимального терапевтичного ефекту пробіотики потрібно вживати в мінімальній кількості; 5 осіб (4,9%) відповіли, що чим більше вживаєш пробіотичних бактерій, тим краще ; 7 осіб (6,9%) не знають відповіді на це питання.

#### 14. Який штам пробіотиків є найбільш ефективним в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї?

102 ответа

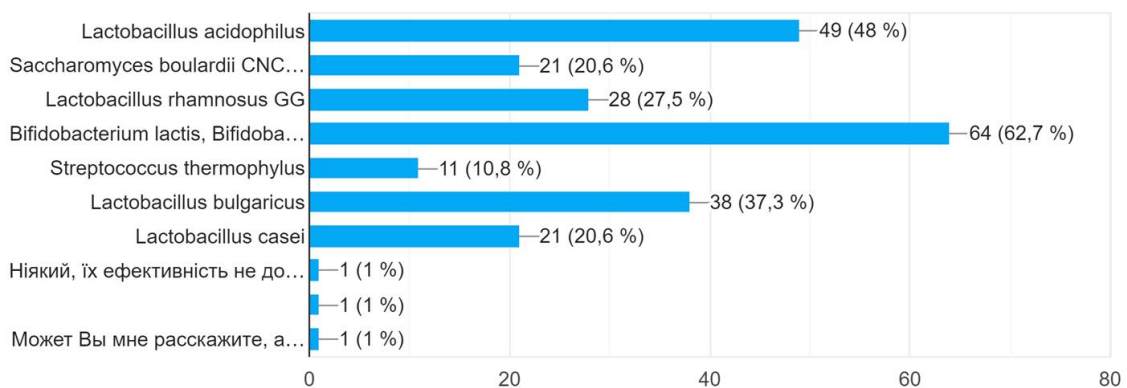


Рис. 3.14. Який штам пробіотиків є найбільш ефективним в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї?

Запитання 14 було нами сформовано таким чином, щоб виявити, чи розуміють фармацевти, як ідентифікується пробіотичний штам. Ми навмисно в переліку пробіотичних штамів вказали лише тип, вид, і тільки для *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 та *Lactobacillus rhamnosus* GG додали ще специфічність штаму. Лише 20,6 і 27,5 % назвали ці пробіотичні штами самими ефективними. Решта вважають, що ефективними є *Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium lactis*, хоча в рекомендаціях чітко вказана видоспецифічність і без неї неможливо говорити про ефективність взагалі.

Високу оцінку ефективності, перший рівень доказовості в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї та другий рівень доказовості в профілактиці *Clostridium difficile*–асоційованої діареї (чи профілактика рецидиву) мають: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в дозуванні  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/капсула 250 мг два рази на день; *Lactobacillus rhamnosus* GG в дозуванні  $10^{10}$  КОЕ/капсула двічі на день ; *Lactobacillus acidophilus* CL1285 і *L. casei* (Bio-K+ CL1285) в дозуванні  $\geq 10^{10}$  КОЕ щоденно; Йогурт з *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, і *Streptococcus thermophilus* в дозуванні  $\geq 10^{10}$  КОЕ щоденно. [31] [32]

Отже, відповідь , що ефективність недоведена є хибною (1%).

15. Чи надаєте рекомендації при відпуску пробіотиків?

104 ответа

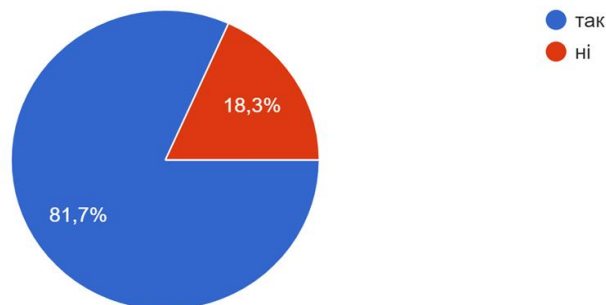




Рис.3.15. Чи надаєте рекомендації при відпуску пробіотиків?

Фармацевт зобов'язаний надавати інформацію щодо лікарських препаратів для відповідального самолікування дисбактеріозу. Препарати Хілак і Хілак Форте не рекомендовано приймати з молоком та іншими молочними продуктами. Препарати Хілак і Хілак Форте не можна застосовувати без попереднього розведення водою. Неприпустимий одночасний прийом пробіотиків з антацидами, ферментними препаратами, а також лікарськими засобами лужної природи. Прийом Ентеролу 250 не можна поєднувати з протигрибковими препаратами системної дії. Препарати лактобактерій рекомендовано запивати молоком. Будь-які пробіотики не рекомендовано запивати гарячими напоями. Будь-які пробіотики не рекомендовано приймати одночасно з алкоголем.

81,7% (85 спеціалістів) надають рекомендації при відпуску пробіотиків, 18,3% (19 осіб) не інформують пацієнтів.

16. Лікарські препарати, що містять лактобактерії, рекомендовано запивати ...?

104 ответа

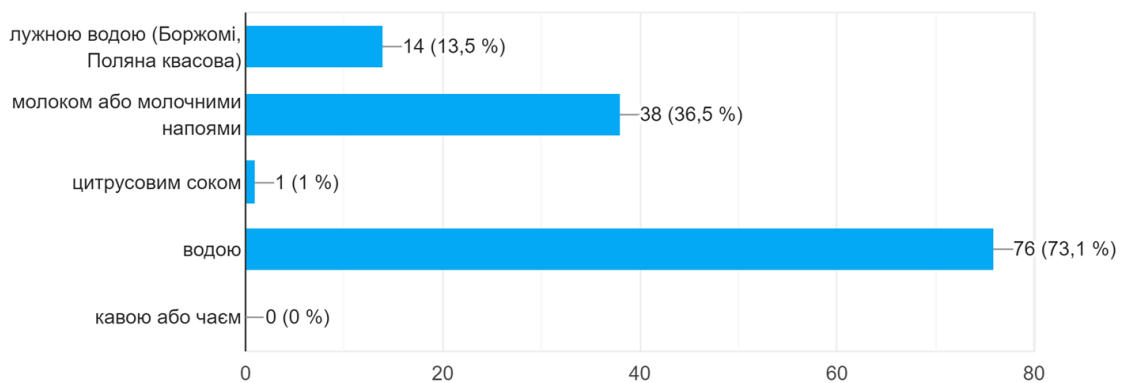


Рис.3.16. Чи надаєте рекомендації при відпуску пробіотиків?

Згідно відповідей до 16 питання ( рис 3.16.), можемо зробити висновок: 13,5 % опитаних вважають, що запивати пробіотики потрібно лужною водою, але вживання пробіотичних препаратів є недопустимим разом з препаратами лужної природи;

36,5% відповіли, що потрібно запивати молоком або молочними напоями;

73,1%- водою;

1% вважає, що можна запивати цитрусовим соком.

### **Висновки до розділу 3**

Пробіотики кардинально відрізняються за своїм впливом на здоров'я. Тому потрібно призначати лише ті пробіотики, які пройшли клінічні дослідження та задокументовано їх вплив на здоров'я, також необхідна точна ідентифікація мікроорганізмів до рівня штаму. Пробіотичні продукти повинні піддаватися систематичним процедурам контролю якості відповідними органами для підтвердження життєздатності та ідентифікації рівня штаму активного інгредієнта (штаму або штамів). Результати цих оцінок мають бути оприлюднені. Препарати Лінекс, Лактіале, Лактімак Форте, Йогурт не мають достатньої кількості пробіотичних бактерій для лікування та профілактики антибіотикоасоційованої діареї. Виробники не вказують видоспецифічність штамів, які використовують. Ефективність більшості штамів не було доведено взагалі. 26,9% фармацевтів та 25 % лікарів дотримуються гайдлайнів з рекомендаціями по профілактиці антибіотикоасоційованої діареї, тому що препаратом вибору є Ентерол 250, в склад якого входять *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Це єдиний пробіотик на фармацевтичному ринку України, який має доведену ефективність, але фармацевти, здійснюючи фармацевтичну опіку спираються на особистий довід та рекламу від медичних представників.

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі проведено теоретичне і експериментальне дослідження, спрямоване на пошук вирішення актуальної проблеми терапії – доцільність призначення пробіотиків для профілактики ААД.

1. У ході проведення дослідження було сформовано перелік питань у вигляді гугл-анкети, яке дозволило провести статистичний аналіз рекомендацій фармацевтами пробіотиків в якості профілактичного лікування ААД.

2. Проведено анкетування шляхом поширення анкети серед різних вікових категорій та зроблено його статистичний аналіз. Під час збору результатів отримано 104 відповіді.

Згідно рекомендацій Всесвітньої Гастроентерологічної Організації до переліку пробіотику з рівнем доказовості 1 по профілактиці ААД та *C.difficile* – асоційованої діареї входять *Saccharomyces boulardii* CNCM 1-745 в дозі  $5 \cdot 10^9$  КОЕ/ капсула 250 мг два рази на добу та *Lactobacillus rhamnosus* GG в дозуванні  $10^{10}$  КОЕ/капсула два рази на добу.

Єдиний пробіотик на українському фармацевтичному ринку, ефективний для профілактики та лікування ААД – Ентерол 250, до складу якого входять *Saccharomyces boulardii* CNCM 1-745.

Слід застосовувати лише ті пробіотики, виробники яких мають урегульований контроль якості та ефективність яких перевірена клінічно.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Макаренко О. М., Петров П. І., Лугіна С. В. Сучасний погляд на проблему профілактики та лікування дисбактеріозу. Вісник ВДНЗУ 131 «Українська медична стоматологічна академія». 2016. Т. 16, Вип. 2 (54). С. 294–300.
2. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients / M. Sartelli et al. *World J. Emerg. Surg.* 2019. № 14. Art. 8. URL: <https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-019-0228-3> (Date of access: 12.03.2023).
3. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands / V. Agamennone et al. *BMC Gastroenterol.* 2018. Vol. 18, № 103. URL: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0831-x> (Date of access: 01.02.2023).
4. Abdel-Daim A., Hassouna N., Hafez M., Ashor M. S., Aboulwafa M. M. Antagonistic activity of *Lactobacillus* isolates against *Salmonella typhi* in vitro. *Biomed Res Int.* 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/680605> (Date of access: 12.03.2023).
5. Abou Chakra C. N., Pepin J., Sirard S., Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014. 9. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098400> (Date of access: 10.02.2023).
6. Ahmad G., Mahdi E. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 2017. № 7 (4). P. 433–440.
7. Alikhani M. Y., Shahcheraghi F., Khodaparast S., Mozaffari Nejad A. S., Moghadam M. K, Mousavi S. F. Molecular characterisation of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Arab. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 17, № 2. P. 95–101.

8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation / American Gastroenterological Association ; A. E Bharucha et al. *Gastroenterol.* 2013. № 144. P. 211–217.

9. Bjarnason I., Scarpignato C. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology.* 2018. № 154. P. 500–514.

10. Black C. J., Ford A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. № 17 (8). P. 473–486.

11. Buono J. L., Carson R. T., Flores N. M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual. Life Outcomes.* 2017. № 15 (1). URL: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-017-0611-2> (Date of access: 14.03.2023).

12. Butler C. C., Duncan D., Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ.* 2012. № 344. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.e682> (Date of access: 17.03.2023).

13. Cai J., Zhao C., Zhang Y., Zhao M., Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018. № 6. P. 169–180.

14. Carnosol and carnosic acids from *Salvia officinalis* inhibit microsomal prostaglandin E2 synthase-1 / J. Bauer et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 342, № 1. P. 169–176. 71. Characterization of the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* in the Healthy Mucosal Immune System / L. E. Hudson et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, № 4. e0153351. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153351> (Date of access: 16.04.2023).

15. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Gangulyt S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for

prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J. Assoc. Physicians.* 2013. Vol. 61, № 10. P. 708–712.

16. Clinical T Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and 138 Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L. C. McDonald et al. *Clinical Infectious Diseases.* 2018. Vol. 66, № 7. P. 45.

17. Conway P. L., Goldin B. R., Gorbach S. L. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J. Dairy Sci.* 1987. № 70. P. 1– 12. 77. Czerucka D., Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, № 18. P. 2188–2203.

18. Davoodabadi A., Soltan Dallal M. M., Lashani E., Tajabadi Ebrahimi M. Antimicrobial Activity of *Lactobacillus* spp. Isolated From Fecal Flora of Healthy Breast-Fed Infants Against Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015, Vol. 8, № 12. e27852. DOI: <https://doi.org/10.5812/jjm.27852> (Date of access: 20.04.2023).

19. Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D. D., Hernandez A. V., Donskey C. J., Fraser T. G. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2015. Vol. 36, № 4. P. 452–460.

20. Deshpande G.C., Rao S.C., Keil A.D., Patole S.K. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011 Aug 2;9:92. DOI: 10.1186/1741-7015-9-92.

21. Evans C. T., Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection with Probiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60, Suppl. 2. P. S122–S128.

22. Evans M., Salewski R., Christman M., Girard S., Tompkins T. Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of 140 antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition.* 2016. Vol. 116, № 1. P. 94– 103.

23. Fox M. J., Ahuja K. D., Robertson I. K., Ball M. J., Eri R. D. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5, № 1. e006474. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006474> (Date of access: 16.01.2023).

24. Frändemark A., Törnblom H., Jakobsson S., Sofie Jakobsson, Magnus Simrén. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem. *Am. J. Gastroenterol*. 2018. № 113. P. 1540–1549.

25. Gan T. J. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*. 2010. Vol. 26, № 7. P. 1715–1731.

26. Ghorban A., Esmaeilzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2017. Vol. 7, Iss. 4. P. 433–440. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411017300056> (Date of access: 16.03.2023).

27. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis / P. Oka et al. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020. № 5 (10). P. 908–917. 141.

28. Goldenberg J. Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C. K. F., Beardsley J., Mertz D., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4> URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub4/full> (Date of access: 15.01.2023).

29. Gorczyca P., Manniello M. NSAIDs: Balancing the Risks and Benefits. *US Pharmacist*. 2016. Vol. 41. № 3. P. 24–27. 100. Goudarzi M., Goudarzi H., Rashidan M. Probiotics: an update on mechanisms of action and clinical applications. *Novel Biomed*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 22–30.

30. Grzegorzcyk, Matkowski A., Wysokińska H. Antioxidant activity of extracts from in vitro cultures of *Salvia officinalis* L. *Food Chemistry*. Volume 104, Issue 2, 2007, P. 536-541.

31. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004827.pub5> (Date of access:10.03.2023).

32. McFarland L. V., Ozen M., Dinleyici E. C., Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, № 11. P. 3078–3104.

33. McGiff J. C., Wong P.-Y. Prostaglandins and Renal Function: Implication for the Activity of Diuretic Agents. *ACS Symposium Series*. 1978. Vol. 83. P. 1–11.

34. Mills J. P., Rao K., Young V. B. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2018. Vol. 34, № 1. P. 3–10.

35. O'Shea E. F., Cotter P. D., Stanton C., Ross R. P., Hill C. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int. J. Food Microbiol*. 2012. № 152. P. 189–205.

36. Pérez-Cobas A. E., Moya A., Gosalbes M. J., Latorre A. Colonization Resistance of the Gut Microbiota against *Clostridium difficile*. *Antibiotics*. 2015. № 4. P. 337–357.

37. Philpott H., Gibson P., Thien F. Irritable bowel syndrome – an inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac. Allergy*. 2011. № 1. P. 36–42.

38. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.

39. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during



*Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 15;25(2):155–68.

40. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project // *Nature.* — 2007. — 449(7164). — P. 804-810.

## **ДОДАТКИ**

---

**ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ В СУЧАСНОМУ СВІТІ**

Шостенко К.В.

Науковий керівник: Цеменко К.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

k-cemenko@ukr.net

**Вступ.** Антибіотикоасоційована діарея (ААД), один із найбільш частих небажаних ефектів, розвивається у 5–35 % пацієнтів на тлі лікування антибіотиками або протягом 8 тижнів після їх відміни. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) найчастіше є етіологічним фактором ААД. Розвиток цього виду інфекції може призвести до таких тяжких ускладнень, як псевдомембранозний коліт. Цей стан важко піддається лікуванню та може завершитись стійкою інвалідизацією пацієнтів працездатного віку. На фармакологічному ринку представлено безліч пробіотиків з різним складом: в аптеках України наявно більше 120 комерційних назв. Разом з тим, за даними ESPGHAN, лише два пробіотичні штами володіють доведеною ефективністю щодо профілактики розвитку антибіотикоасоційованої діареї для дорослих: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 та *Lactobacillus rhamnosus* GG.

**Мета дослідження.** Статистичне дослідження призначення та рекомендації пробіотиків лікарями та фармацевтами з метою профілактики та лікування ААД.

**Матеріали та методи.** Анкетування фармацевтів різних мереж аптек та міст України, щодо вибору у призначенні пробіотиків в профілактиці та лікуванні ААД, їх рівня обізнаності стосовно лікування та профілактики ААД. Анкета розповсюджувалась у вигляді вигляді гугл-анкети в різних соціальних мережах.

**Результати дослідження.** Одночасне застосування антибіотиків та пробіотиків для профілактики ААД показало значні статистичні відмінності порівняно із застосуванням

плацебо. Використання пробіотиків може знизити захворюваність на діарею, викликану *C. difficile*, на 44%, іншими варіантами діарей – на 71%.

**Висновки.** Кожен ефект від пробіотиків є штамоспецифічним, тобто доведений для конкретного штаму пробіотиків, і його в жодному разі не можна екстраполювати на інший штам. Тому, щоб терапія пробіотиком була ефективною, пацієнту слід призначати тільки ті штами, для яких ефективність була чітко доведена. При виборі пробіотику слід враховувати не тільки тип, вид, підвид, а й буквено-цифрове позначення специфічного штаму.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



# СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Шостенко К.В.**

**Науковий керівник: Цеменко К.В.**

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра фармакології та фармакотерапії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач(ка) кафедри**  
фармакології та  
фармакотерапії  
Сергій ШТРИГОЛЬ

« 21 » вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Катерини ШОСТЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці антибіотикоасоційованої діареї»  
керівник кваліфікаційної роботи: Карина ЦЕМЕНКО, к.фарм.н., асистент,  
затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: публікації, присвячені статистичному аналізу використання пробіотиків для терапії та профілактики антибіотикоасоційованої діареї.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):  
поширення антибіотикоасоційованої діареї в світі та Україні, перспективи вивчення препаратів для лікування ААД, сучасні пробіотики для лікування ААД: особливості дії, переваги та недоліки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
  - таблиці-3.
  - рисунки-17

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.2022	21.09.2022
Розділ 2	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	15.11.2022	15.11.2022
Розділ 3	Карина ЦЕМЕНКО, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії	15.02.2023	15.02.2023

7. Дата видачі завдання: « 21 » 09 2022 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз літературних джерел (оформлення розділу 1)	Вересень-листопад 2022	<b>виконано</b>
2	Розробка питань на анкетування та оформлення гугл-форми	16.11.2022-23.11.2022	<b>виконано</b>
3	Розповсюдження анкети через месенджери та соціальні мережі серед практикуючий косметологів України та збір відповідей анкетування	23.11 2022.-13.02.2023	<b>виконано</b>
4	Обробка та аналіз даних, отриманих під час анкетування	Лютий-березень 2023	<b>виконано</b>
5	Оформлення кваліфікаційної роботи	Березень-квітень 2023	<b>виконано</b>
6	Подання роботи науковому керівнику та отримання від нього відгуку	3 квітня 2023	<b>виконано</b>
7	Подання кваліфікаційної роботи для рецензування, отримання рецензії	11 квітня 2023	<b>виконано</b>
8	Попередній захист кваліфікаційної роботи на засіданні кафедри	28 квітня 2023	<b>виконано</b>
9	Офіційний захист кваліфікаційної роботи на засіданні Екзаменаційної комісії червень 2022 р.	Червень 2022 (відповідно до розкладу)	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Катерина ШОСТЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Карина ЦЕМЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 березня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Шостенко Катерина Вадимівна	Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці антибіотико-асоційованої діареї	The role of probiotics in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea	ас. Цеменко К. В.	проф. Кошовий О. М.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату  
Фоменко

Н. В.

## ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти № 112751 від «30 » квітня 2023 р.**

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Шостенко Катерини Вадимівни, 5 курсу, 9 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці антибіотико-асоційованої діареї / The role of probiotics in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**1%**

**19%**



**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Катерини ШОСТЕНКО**

**на тему: «Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці  
антибіотикоасоційованої діареї».**

**Актуальність теми.** Учасники глобального проекту «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project, США; європейський проект Meta HIT), фундамент яких поклав концепцію кишкового мікробіому, реалізували у своїх дослідженнях міжнародного консорціуму, що певні зміни в структурі мікробіому пов'язані, зокрема, з неконтрольним прийомом антибактеріальних препаратів. Безумовно, науковцям ще тільки належить встановити та оцінити роль бактеріального геному та його вплив на метаболізм організму. Сучасні дані світової статистики показують, що небажані явища, які виникають при використанні антибактеріальних препаратів, - одна з основних проблем безпеки протимікробної терапії.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися на ХХІХ Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів». За результатами роботи опубліковані тези. В ході проведення такого статистичного аналізу було встановлено, що в цілому опитані респонденти, серед яких були фармацевти з різним рівнем освіти та різним досвідом роботи знайомі з проблемою діареї на фоні прийому антибіотиків, але фактично не використовують у своїй роботі пробіотичні штами, які мають доказовість своєї ефективності в якості профілактичного лікування антибіотикоасоційованої діареї.

**Оцінка роботи.** Структура кваліфікаційної роботи є логічною й виваженою, зумовленою характером визначеної проблеми, глибиною та змістовністю розв’язання поставлених завдань, що розкриваються у шести розділах дисертації. Дослідження побудовані так, щоб експериментально перевірити зміст і методику розроблених у результаті рекомендацій

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Катерини ШОСТЕНКО «Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці антибіотикоасоційованої діареї» є самостійною завершеною роботою, яка містить нові наукові результати й за своїм обсягом, обґрунтованістю проведених досліджень, науковою значущістю одержаних результатів відповідає умовам, які пред’являються до кваліфікаційних робіт, а її автор заслуговує на захист такої роботи.

Науковий керівник

\_\_\_\_\_

Карина ЦЕМЕНКО

«3» квітня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

**Катерини ШОСТЕНКО**

на тему: **«Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці  
антибіотикоасоційованої діареї».**

**Актуальність теми.** Антибіотикоасоційована діарея є частим ускладненням антибіотикотерапії, тому її окремо розглядають як одну з патогенезів синдрому гострої діареї. Доцільність такого виділення визначається, в першу чергу, вказівкою на тригерну роль антибактеріальної терапії, обумовлена неоднорідністю причин та механізмів ураження шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) і, відповідно, відмінною маніфестацією клінічних проявів. За даними епідеміологічних досліджень, у США та Канаді небажані медикаментозні реакції виходять на 5–6-те місце в структурі смертності. Антибіотики зумовлюють 25–30 % цих реакцій.

**Теоретичний рівень роботи.** Здобувачка Катерина ШОСТЕНКО логічно обґрунтовує вибір теми, об'єкт і предмет дослідження в адекватних категоріальних формах, характеризує використані методи, наукову новизну та практичне значення результатів, особистий внесок. Структура даної роботи є логічною, зумовленою характером актуальної проблеми, розумінням мети та завдань кваліфікаційної роботи, розв'язання поставлених завдань, що розкриваються у чотирьох розділах роботи.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Подальше експериментальне дослідження щодо профілактики ААД..

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Матеріали даної роботи викладалися та обговорювалися на ХХІХ Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів». За результатами

роботи опубліковані тези. У роботі вперше проведене статистичний аналіз використання різних пробіотичних штамів в профілактиці ААД.

**Недоліки роботи.** В ході статистичного аналізу було виявлено, що населення України для боротьби зі стресом використовують препарати хімічного синтезу, які мають велику кількість побічних ефектів, які здобувач не аналізував, а це має велике значення в подальшій стратегії лікування.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** У кваліфікаційній роботі проведено теоретичне та статистичне дослідження, спрямовані на пошук вирішення актуальної проблеми фармакотерапії тривожних розладів – доцільність та частота застосування препаратів синтетичного та рослинного походження у терапії подібних станів. Кваліфікаційна робота Катерини ШОСТЕНКО «Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці антибіотикоасоційованої діареї» є самостійною завершеною роботою, яка містить нові наукові результати й за своїм обсягом, обґрунтованістю проведених досліджень, науковою значущістю одержаних результатів відповідає умовам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, а її автор заслуговує на захист такої роботи

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Олег КОШОВИЙ

«10» квітня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу № 14**

**від 11 квітня 2023 року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав. каф. проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В, проф. Бутко Я.О., проф. Щокіна К.Г., доц. Белік Г.В., доц. Рябова О.О., доц. Жаботинська Н.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Савохіна М.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Адлер Б.А., Чубар`ян Ю.І., Барзак Д.Т., Краснораменська О.В., Шульга Ю.М., Рубан Я.В., Суровцева Д.О., Леонова Я.І., Заворотько Д.І., Вороніна А.О., Давидов Е.М., Шостенко К.В., Дібт Шараф Еддін, Жудат Ікрам, Алауі Абдаллауі Яссін, Буррус Ахлам, Ель Хамді Мохаммед, Меллоукі Хамза, Іфтахі Яссін, Карім Ашраф, Айнау Умайма, Елбадауі Хажар, Ель Хайель Хаджар, Толбі Ель Мехді, Беналлал Зінеб, Бенсаїд Мохаммед, Ел-Жамаї Сальма, Ельбахаджі Раїхана, Бензід Ясіне, Кадді Каутар.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Шостенко Катерину Вадимівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці антибіотико-асоційованої діареї».

**УХВАЛИЛИ:**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Шостенко Катерина Вадимівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології

та фармакотерапії, проф. \_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології

та фармакотерапії, ас. \_\_\_\_\_

Кононенко А.В.

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Катерина ШОСТЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Роль пробіотиків в лікуванні та профілактиці антибіотикоасоційованої діареї».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Володимир ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Катерина ШОСТЕНКО у повному обсязі виконала кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і допускається до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Карина ЦЕМЕНКО

« 3 » квітня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Катерина ШОСТЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
фармакології та фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ

«11» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« 16 » червня 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ Лена ДАВТЯН /