

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Фармацевтичний факультет
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: Особливості фармацевтичної опіки при застосуванні тіотропію броміду при лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 108Ф2Б

226 Фармація, промислова фармація

Сінчук Сергій Анатолійович

Керівник: к.мед.н., доцент, Афанасьєва І.О.

Київ - 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА:	
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Реалії топової проблеми з нинішніх позицій хронічного обструктивного захворювання легень.....	7
1.2. Фармакотерапевтичний підхід до лікування пацієнтів з ХОЗЛ.....	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1. Вибір матеріалів дослідження.....	44
2.2. Вибір методів дослідження.....	44
РОЗДІЛ 3. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	
ЗАСТОСУВАННЯ	
3.1. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів в аптечній мережі, щодо фармацевтичної опіки тіотропію броміду.....	
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	64
ДОДАТКИ.....	69
SUMMARY.....	71

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ЛЗ - лікарський засіб

НМУ – національний медичний університет

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХПН - хронічна печінкова недостатність

ВСТУП

Актуальність.

Значне місце серед респіраторних захворювань займає хронічні обструктивні захворювання легень. За даними Інституту фтизіатрії і пульмонології АМН України до 7% населення мають бронхолітичний синдром.

При ХОЗЛ фармакотерапія, яка призначається пульмонологом повинна бути спрямована на контроль та зменшення симптомів обструкції легень, зменшення смертності пацієнтів. Для підтримуючого лікування лікарі рекомендують антихолінергічні засоби, а саме тіотропію бромід, які є препаратом тривалої дії і антагоністом мускаринового рецептору.

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – проаналізувати роль фармацевтичної опіки пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень при застосуванні тіотропію броміду.

Відповідно до поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Провести аналіз рекомендації фармацевтів щодо небажаних явищ тіотропію броміду.
2. Оцінити засоби безпеки тіотропію броміду та надати практичні пропозиції, які будуть застосовані фармацевтичними фахівцями.

Об'єкт дослідження: тіотропію броміду.

Предмет дослідження: роль фармацевтичної опіки.

Методи дослідження.

У роботі було використано:

- бібліографічний огляд (аналіз наукових джерел сучасної літератури);
- соціологічне дослідження;
- анонімне анкетування фармацевтичних працівників;

- графічні дослідження.

Новизна та значення одержаних результатів.

При проведенні результатів досліджень, вперше в даний час було, проведено аналіз анонімного опитування фармацевтів, що працюють в аптеках України, що стосується тіотропію броміду при відпусканні його пацієнтам.

Встановлено, що діючи фахівці знайоми (47,7%), що тіотропію бромід зв'язується з мускариновими рецепторами (блокує), а 40,9% - невідомі в механізмі дії цього препарату. Всі фармацевти (44 абс.; 100%) знають, що цей лікарський засіб є засобом тривалої дії, а також вони наголошували про небажанні ефекти використання тіотропію броміду. Зокрема, майже 82% відзначали сухість у роті, 70,5% - роздратування горла, а 25,0% фахівців звертали увагу на виникнення сухого кашлю. Серед опитаних фармацевтів 95,5% наголошували на особливостях застосування тіотропію - один раз, а 59,1% фахівців у ділянці фармації о використанні цього препарату на протязі лікування в один і той же час доби. При цьому всі фармацевти по відношенню до пацієнтів ставилися прихильно до особливостей застосування тіотропію броміду. 55% фармацевтів відзначали пацієнтам, що спазмолітичний ефект на гладку мускулатуру бронхів проявляється протягом тижня і 93% фахівців наголошували, що цей препарат не викликає звикання.

Практичне значення отриманих результатів.

При наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам із хронічним захворюванням легень необхідно звернути увагу фармацевтів на критерії ефективності тіотропію броміду та безпеки його фармакотерапії.

Апробація результатів випускної роботи.

Брав участь у круглому столі «Сучасні аспекти управління фармацевтичними організаціями» на III Науково-практичної інтернет - конференції з міжнародною участю: Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «навчання протягом життя (life long learning)»: наука, освіта, практика.

Публікації. Оpubліковано тези: **«ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТІВ З ТІОТРОПІЄМ БРОМІДОМ»**, 2024, сертифікат № 198 (дивись додатки), м. Харків, 23-24 жовтня.

Структура роботи.

Кількість сторінок – 72

Кількість розділів – 3

Кількість додатків – 2

Кількість рисунків – 25

Кількість таблиць - 2

Кількість використаних джерел – 33.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Реалії топової проблеми з нинішніх позицій хронічного обструктивного захворювання легень.

Епідеміологія.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) найбільш поширена проблема охорони здоров'я. В економічному та медикосоціальному є однією з основних причин смертності та захворюваності в усьому світі; страждають люди роками від цього захворювання і передчасно вмирають від його ускладнень [1].

Внаслідок впливу факторів ризику тривалого і в усьому світі старіння населення спостерігається зростання ХОЗЛ. Як однієї з провідних причин смерті, частка ХОЗЛ, збільшується постійно. У 1990 році ХОЗЛ була на шостому місці, до 2020 року переміститься на третє місце серед причин смерті. За даними останніх прогнозів до 2030 року буде четвертою причиною смерті у всьому світі. Від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і більше страждає від ХОЗЛ [2].

Поширеність ХОЗЛ більша у людей, які палять, за результатами скринінгових досліджень, ніж у тих, хто не палить. у чоловіків більше ніж у жінок. У старших за 40 років більше, ніж у молодих.

За витратами на дослідження наукові ХОЗЛ знаходиться на 13-му місці, суспільство мало знає про цю проблему [3].

Тільки у половини хворих на ХОЗЛ діагноз встановлений. ХОЗЛ має негативний економічний вплив величезний. 1/5 частина причин непрацездатності – через ХОЗЛ. Середній вік виходу на пенсію при пацієнта з ХОЗЛ 54 роки (на 11 років менше). За даними DALY - методологія, яка визначає, яку частину в загальну непрацездатність і смертність вносить медична проблема, і відображає суму років, що прожиті в непрацездатності з урахуванням тяжкості недуги та років, втрачених через передчасну смерть, ХОЗЛ займав 12-те місце з соціальних

втрат у 1990 році, припадало 2,1% втрат. За прогнозами до 2030 року це буде 7 позиція.

ХОЗЛ є причиною соціальних, медичних, економічних збитків ще більш виражений в Україні, ніж в інших країнах світу [4].

Окрема патологія ХОЗЛ у статистиці медичній загальноприйнята в Європі і світі, у Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10, рубрика J44.

В результаті поширеність бронхіту хронічного становить шосту частину поширеності хвороб органів дихання. Постійна тенденція до збільшення серед хвороб органів дихання захворюваності відзначається щодо хронічного бронхіту [5].

Лікарняна летальність і смертність в кілька разів перевищує аналогічні показники при бронхіальній астмі, пневмонії, астматичних станах. Такі тяжкі наслідки саме хронічного бронхіту обумовлені тим, що в звітність статистичну з входила також статистична звітність щодо ХОЗЛ, яке призводить до тяжких наслідків в соціальному та медичному плані – розвитку бронхообструкції тяжкої, легеневої недостатності, емфіземи, легеневого серця, інвалідності, небажаних системних ефектів, падіння якості життя і смерті передчасної [6].

В 2009 році визначення ХОЗЛ в окремому графу звітності статистичної дало відчутний результат. Виявлення ХОЗЛ у 2010 році зросло.

У будь-якого курця слід розглянути можливість хронічного обструктивного захворювання легень, який має продуктивний кашель.

Більшість курців не помічають цей симптом.

Діагноз базується на симптоматиці, анамнезі куріння та бронхообструкції, яка виявляються при спірометрії після прийому бронходилататорів.

Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ (індекс Тіффно це об'єм форсованого видиху за першу секунду/форсована життєва ємність легень) після бронходилатації становить нижче 0,70 [7].

- диференційним діагнозом є астма. ХОЗЛ і Астма можуть розвиватися одночасно, багато людей з астмою курять.
- Фізичні навантаження та припинення куріння складають основу лікування.
- Вибір препарату залежить від виникнення загострень, тяжкості симптомів, та результатів функціональних тестів легневих.
- Препарати використовуються для зменшення задишка при навантаженні, для попередження загострень.

Хронічний бронхіт: виділення мокротиння не менше 3 місяців протягом 2 років поспіль (рис. 1).



Рисунок 1. Хронічний бронхіт.

Емфізема (патологоанатомічний діагноз, збільшення альвеол в легенях,): альвеолярні стінки зруйновані і термінальні дихальні шляхи розширені (рис. 2).

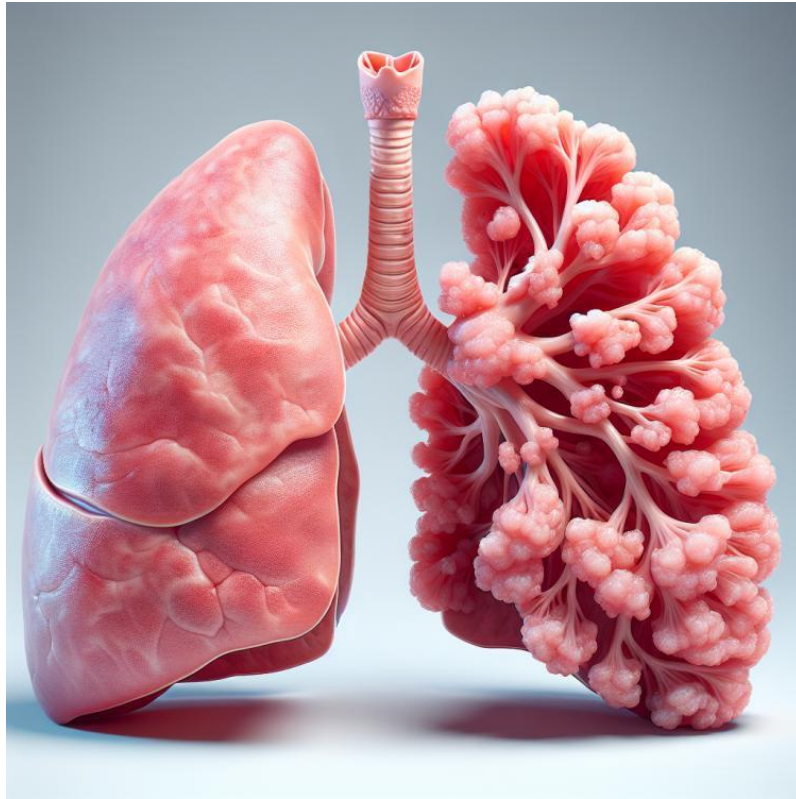


Рисунок 2. Емфізема легень.

ХОЗЛ: Хвороба, що підлягає лікуванню та профілактиці, характеризується постійною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, запаленням дихальних шляхів легень хронічного характеру внаслідок впливу газів або шкідливих частинок (рис. 3).

ХОЗЛ

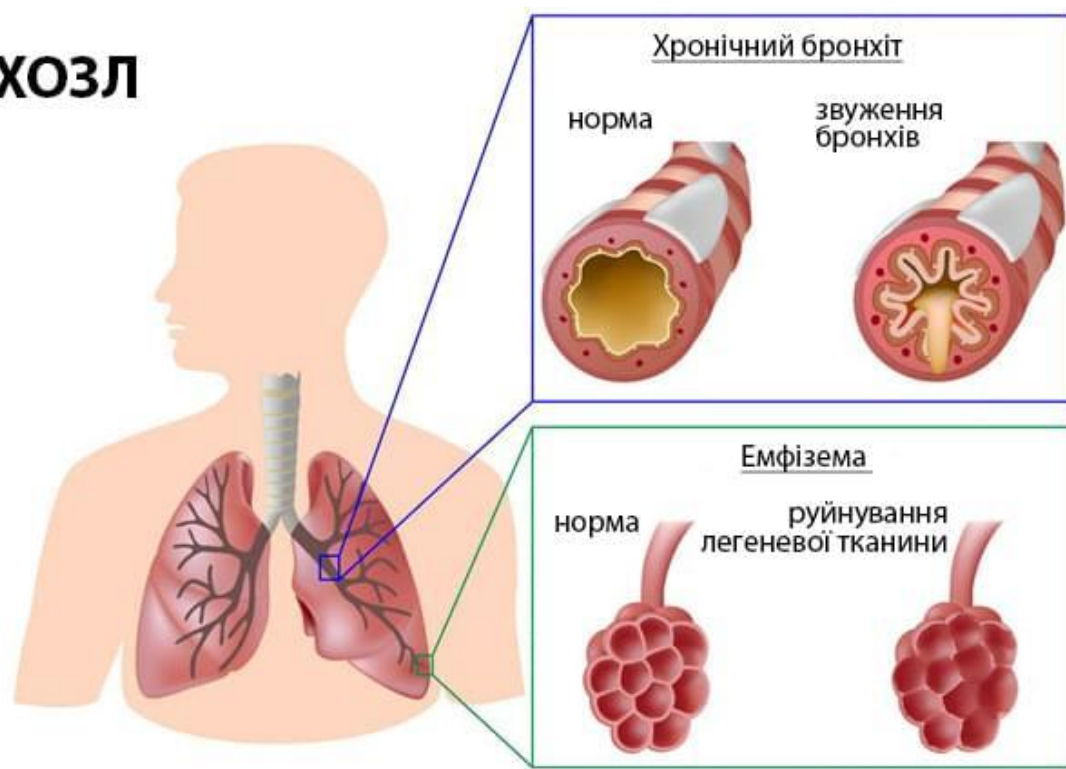


Рисунок 3. ХОЗЛ.

Інші ознаки включають емфізему та хронічний бронхіт різних ступенів тяжкості індивідуально.

Також акцент робиться на значенні фенотипів ХОЗЛ щодо лікування та прогресування захворювання [8].

Етіологія

Більшість з пацієнтів, які мають ХОЗЛ є курцями. Половина з них мають симптоми хронічного бронхіту.

Прогресування обструкції дихальних шляхів у більш ніж 25% курців протягом тривалого часу [9].

У некурця може розвинутися ХОЗЛ внаслідок забруднення повітря в приміщенні, забруднення повітря навколишнього середовища та пасивного куріння.

Рідкісною причиною ХОЗЛ може бути дефіцит альфа1-антитрипсину у пацієнтів молодого віку. слід визначити рівень в сироватці крові альфа-1-антитрипсину якщо у пацієнта до 45-річного віку розвивається ХОЗЛ (рис. 4).

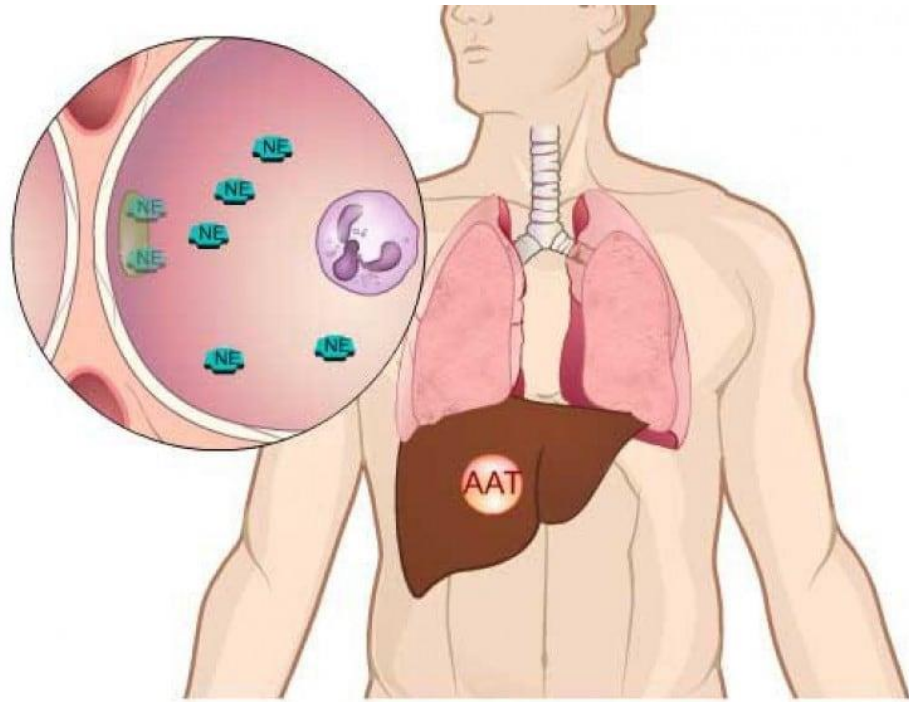


Рисунок 4. Альфа-1-антитрипсин.

Симптоми ХОЗЛ:

Кашель і мокротиння найбільш поширені симптоми.

Пацієнти страждають від посилення задишки при фізичному навантаженні.

При інфекціях дихальних шляхів симптоми загострюються.

Симптоми оцінюють за допомогою тесту ОТХ (Оціночний тест ХОЗЛ™) [10.] або шкала диспное Ради медичних досліджень модифікована (мРМД) [11] (рис. 5). Більшість пацієнтів за медичною допомогою звертаються тоді, коли хвороба вже важка.

Таблиця 1. Основні критерії для припущення діагнозу ХОЗЛ	
Задишка	Прогресує впродовж тривалого часу. Посилюється під час фізичного навантаження. Постійна
Хронічний кашель	Може бути інтермітуючим або непродуктивним. Рецидивна бронхообструкція
Хронічна продукція мокротиння	Будь-яка ознака хронічного утворення мокротиння
Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів	
Фактори ризику в анамнезі	Індивідуальні фактори (генетичні, вроджені аномалії та порушення розвитку). Куріння тютюну (у тому числі популярні місцеві форми споживання). Дим, що утворюється під час приготування їжі та опалення приміщень. Промисловий пил, пари, дим, гази та інші хімічні речовини
Сімейний анамнез ХОЗЛ і/або наявність факторів ризику в дитячому віці	Низька маса тіла під час народження, респіраторні інфекції в дитячому віці тощо
Примітка. Розглядати діагноз ХОЗЛ і проводити спірометрію за наявності будь-якого з цих критеріїв в осіб старше 40 років. Ці критерії не є діагностичними, проте наявність кількох ключових критеріїв підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ необхідним є проведення спірометрії.	

Рисунок 5. Оціночний тест ХОЗЛ.

Дані аускультатії при легкому захворюванні можуть бути в нормі та не виявляються ознаки обструкції [12].

Симптоми, які свідчать про важке ХОЗЛ:

- В кінці форсованого видиху хрип чутний внаслідок обструкції дихальних шляхів.
- При емфіземі бочкоподібна грудна клітка (Рис 7).

- При аускультації ослаблені дихальні шуми,
- При перкусії коробковий звук.
- Ціаноз через гіпоксемією.

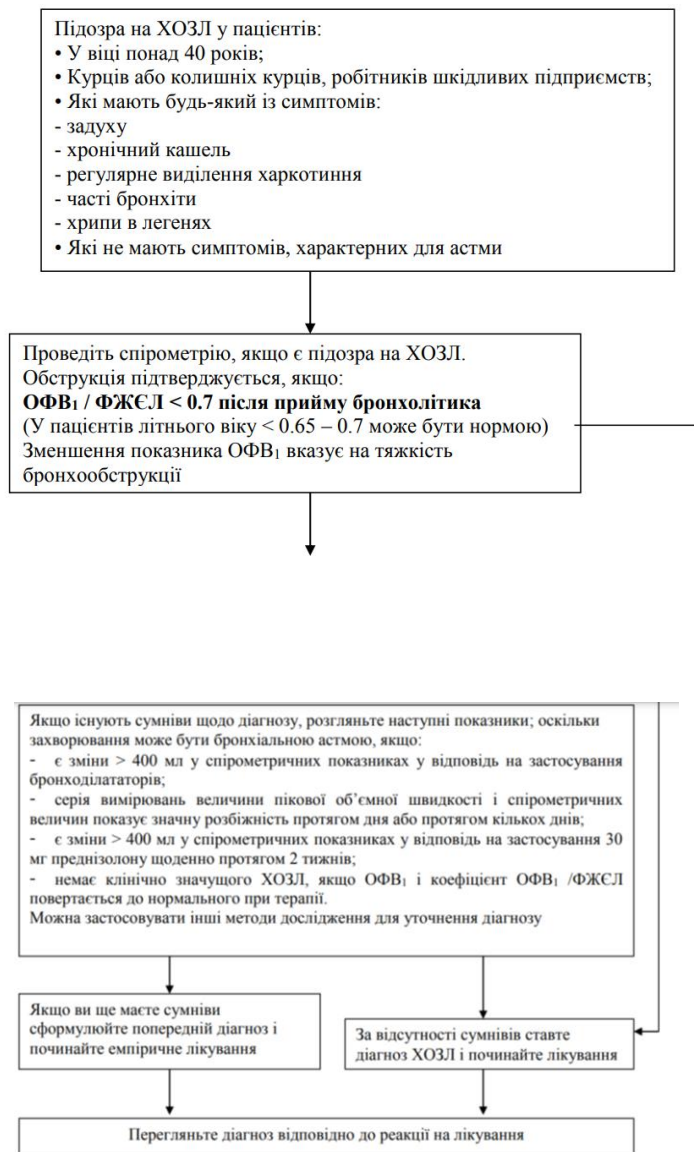


Рисунок 7. Бочкоподібна грудна клітка.

Діагностика

Алгоритм діагностики ХОЗЛ (рис. 8)

Для діагностики виконують спірометрію [13, 14] (рис.9).



Послідовність виконання дій дозволить якомога швидше встановити діагноз.

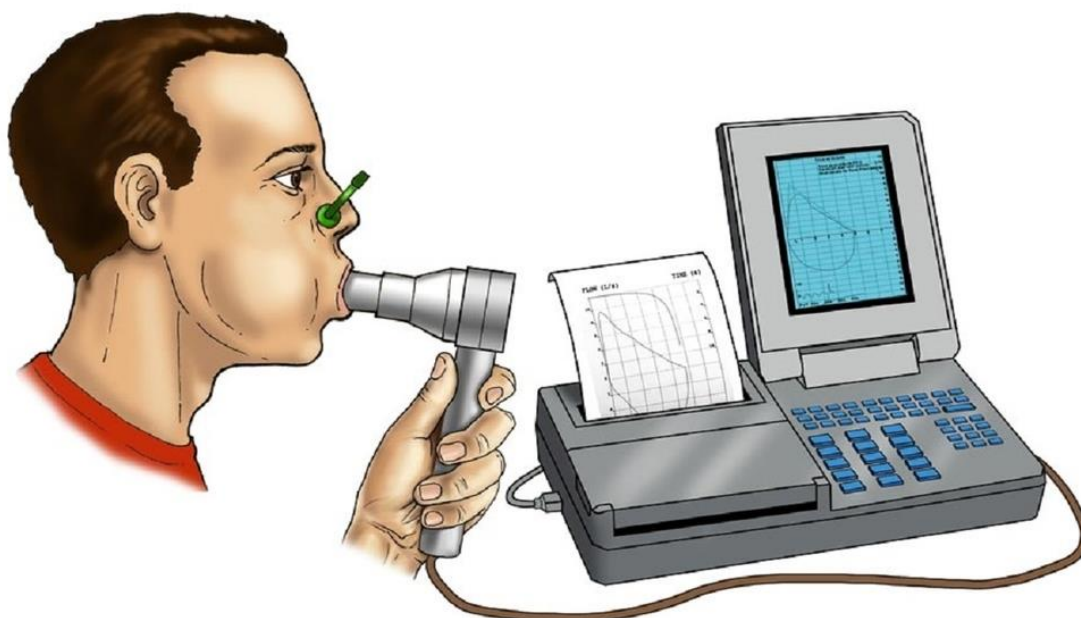


Рисунок 9. Спірометрія.

- під час спірометрії відношення об'єму форсованого видиху до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ $< -1,65$) зменшене, а після бронходилататорів відповідає ХОЗЛ. Для проведення бронходилатації використовують бета2-симпатоміметик (сальбутамол в аерозолі 400 мкг для інгаляцій).

- реакція на бронходилатацію виражена (12% і збільшення ОФВ1 на 200 мл) спостерігається у пацієнтів з бронхіальною астмою, може бути у 25–50% пацієнтів з ХОЗЛ.

- Рентгенографія грудної клітки проводять для диференційної діагностики (виключити рак легень).

Можуть бути виконані за необхідності наступні дослідження:

- Аналіз газів крові
- Пульсоксиметрія

Пульсоксиметрія проводиться для оцінки потреби кисневої терапії. Якщо у некурця сатурація кисню менше 90% у стані спокою, пацієнт потребує кисневої

терапії. Парціальний тиск кисню на пізній стадії ХОЗЛ (pO_2 артеріальний) зменшується, парціальний тиск вуглекислого газу (pCO_2 артеріальний) збільшується [15].

- Дифузійна здатність

Дифузійна здатність зменшується при ХОЗЛ якщо наявна емфізема.

- Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності виявляє навіть незначні зміни з емфіземою, це дослідження для діагностики ХОЗЛ не потрібно.

Астма і ХОЗЛ часто співіснують.

Градація тяжкості ХОЗЛ за даними спірометрії, має клінічне значення.

Швидко прогресуюча та тяжка хвороба супроводжується суб'єктивними симптомами, частими загостреннями (не менше ніж 2 рази на рік) та рівнем ОФВ1 від референтного значення нижче на 50%.

Самі по собі значення спірометрії не відображають швидкість або активність прогресування ХОЗЛ [16].

Супутні захворювання

Помірно тяжке, тяжке ХОЗЛ часто перебігає з супутніми захворюваннями. Зокрема з серцево-судинними захворюваннями, діабетом, метаболічним синдромом, депресією, остеопорозом, різними видами раку [17].

Ускладнення

Гострі:

- Повторні тривалі бактеріальні інфекції нижніх відділів дихальних шляхів
- Гостра дихальна недостатність
- Пневмоторакс

Хронічні:

- Хронічна дихальна недостатність,
- Легеневе серце.

2.1. Фармакотерапевтичний підхід до лікування пацієнтів з ХОЗЛ.

- Припинення куріння - найважливіший фактор для сприятливого прогнозу перебігу захворювання. При цьому не нормалізує функцію легень, але прогресування зниження ОФВ1 сповільнюється відповідно як у некурців.

- Фізичні вправи. Раніше недостатня увага приділялася значенню фізичних вправ, стану м'язів. Фізична активність перебіг покращує і симптоми зменшує та загострення рідше виникають.

- Харчування. недостатню масу тіла (ІМТ нижче 21) мають 25% пацієнтів, деякі пацієнти - надмірну масу тіла. Знижена маса тіла свідчить про недостатнє харчування. Слід додати калорійні і білкові нутрієнти, якщо неможливо змінити режим харчування.

- Фармакотерапія. Жоден препарат на сьогоднішній день не має підтверджених доказів впливу на перебіг захворювання (звертаємо увагу на щорічне зменшення ОФВ1) або смертність. Препарати полегшують суб'єктивні симптоми, скорочують частоту загострень.

Лікування має відповідати фенотипу пацієнта [18, 19].

Тяжкість симптомів і ступінь обструкції впливають на вибір фармакотерапії.

Основні фенотипи ХОЗЛ:

- низький ризик загострень
- високий ризик загострень
- ХОЗЛ і астма.

При незадовільній відповіді на медикаментозну терапію:

- дотримання режиму лікування
- чи кинув пацієнт курити
- правильність використання дозуючого пристрою.

Низький ризик загострень:

- $\text{ОФВ1} \geq 50\%$

- у попередньому році не більше 1 загострення
- загострення без стаціонарного лікування

Пацієнтам з незначною кількістю симптомів слід призначати бета2-симпатоміметик короткої дії, антихолінергічний препарат або їх комбінацію [20].

При недостатній ефективності бронходилататора короткої дії для покращення стану можна використати антихолінергічний препарат або бета2-симпатоміметик тривалої дії (або їх комбінацію)

антихолінергічний препарат, бета2-симпатоміметик можна комбінувати з теофіліном, але він має побічні ефекти значні.

Високий ризик загострень

- ОФВ1 < 50%
- 2 загострення за минулий рік
- Загострення із стаціонарним лікуванням

Фармакотерапія має полегшити симптоми та зменшити/полегшити загострення.

Препарати вибору: фіксоване поєднання бета2-симпатоміметика тривалої дії та інгаляційного глюкокортикоїду або антихолінергічного препарата тривалої дії.

Альтернативні методи лікування:

Комбінація двох препаратів з різною бронходилатуючою дією тривалої дії (антихолінергічний препарат та бета2-симпатоміметик) [21].

Рофлуміласт може бути доданий до бронходилататорів тривалої дії, якщо пацієнт має знижену легеневу функцію (ОФВ1 < 1,5 л), хронічний бронхіт, парціальний тиск кисню в артеріальній крові 55 (виміряний в стабільній фазі захворювання при диханні повітрям кімнатним становить)

Значна нічна гіпоксемія, підтверджена оксиметрією (не результат синдрому апное сну), усувається за допомогою кисневої терапії

Значні симптоми нейропсихологічні, що усуваються кисневою терапією.

Киснева терапія дає позитивний результат ($P_{aO_2} > 8,0$ кПа) без збільшення в артеріальній крові парціального тиску діоксиду вуглецю.

Пацієнт не курить і має гарний комплаєнс.

Через небезпеку вибуху вдома не слід застосовувати пристрої відкритого вогню (камін, дров'яна піч, кахельна піч тощо).

Для домашньої кисневої терапії використовується електричний концентратор кисню. Концентратор кисню азот з атмосферного повітря видаляє і забезпечує пацієнта більш 90% чистого кисню.

Портативний рідкий кисень - для пацієнтів, які працюють та мотивовані для реабілітації із виконання фізичних вправ.

Моніторинг інструктора з реабілітації шляхом телефонних дзвінків до пацієнта є важливою частиною супроводу пацієнтів на кисневій терапії вдома [22].

Неінвазивна вентиляція.

Нічна неінвазивна вентиляція призначається, якщо пацієнт наступні симптоми:

- гіперкапнія (P_{aCO_2} більше 7 кПа), яка коригується на 20% неінвазивною вентиляцією
- повторні загострення з вентиляцією
- під час оксигенотерапії виражена гіперкапнія
- симптоми нічної гіповентиляції [23, 24].

Хірургічне лікування

Показане пацієнтам з важким ХОЗЛ.

Потрібно не курити не менше 6 місяців. Хірургічне зменшення об'єму легень відповідним чином допомагає пацієнтам. видаляються найбільш зруйновані ділянки легень під час операції у пацієнта з важкою емфіземою. Деяким пацієнтам показана трансплантація легень.

Новими способами лікування є бронхіальна спіральна емболізація та імплантація ендобронхіальних клапанів. Слабко функціонуючі гілки бронхів стискаються за допомогою металевих спіралей і підвищується еластичність легеневої тканини [25].

Алгоритм диференційної діагностики ХОЗЛ та бронхіальної астми

Характеристика діагнозу (клінічні особливості, що відрізняють ХОЗЛ від астми)	ХОЗЛ	Бронхіальна астма
Курець або колишній курець	Майже завжди	Можливо
Симптоми у віці понад 40 років	Зазвичай	Інколи
Хронічний кашель	Зазвичай	Зрідка
Порушення дихання (задуха)	Існує і прогресує	Змінюється
Пробудження вночі через переривання дихання і/ або хрипи	Зрідка	Зазвичай
Значна зміна симптомів протягом дня або день за днем	Зрідка	Зазвичай
Симптоми повільно прогресуючі Незворотні ознаки порушення бронхіальної провідності	Зазвичай	Змінюються під впливом бронходилята
Наявність алергічного анамнезу	Не характерно	Алергія, риніт та/або екзема, анамнез астми в родині

Клінічна фармакологія тіотропію броміда

Капсула з порошком для інгаляцій, яка містить тіотропію броміду моногідрату 22,5 мкг, що відповідає 18 мкг тіотропію [26].

Допоміжні речовини Лактози моногідрат мікронізований, лактози моногідрат 200М, капсули тверді желатинові: желатин, поліетиленгліколь, індиго кармін (Е 132), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)

Хімічна та міжнародна назви: 3-окса-9-азоніатрицикло [3.3.1.0^{2,4}]нонан,7-[(гідроксиди-2-тієнілацетил) окси]-9,9-диметил-, бромід моногідрат, (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β); тіотропію бромід.

Фізико-хімічні властивості: желатинові тверді капсули, що містять порошок білого кольору;

Капсули з порошком для інгаляцій йдуть в комплекті зі спеціальним пристроєм, наприклад «ХендіХейлер».

Фармакотерапевтична група. Протиастматичний лікарський засіб, застосовується інгаляційно. АТС: R03B B04.

Фармакологічні властивості.

Тіотропіум - специфічний антихолінергічний засіб тривалої дії, який має спорідненість з підтипами мускаринових рецепторів від M1 до M5.

Інгібіція M3-рецепторів у дихальних шляхах приводить до розслаблення гладкої мускулатури [27].

Зворотний та конкурентний антагонізм продемонстрований на рецепторах тваринного та людського походження. В доклінічних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* ефект бронхопротективний дозозалежний, тривав більше 24 годин. Тривалість ефекту зумовлена повільним вивільненням із M3-рецепторів, значно довший, ніж іпратропіум. Тіотропіум є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні. Як N-четвертинний антихолінергик тіотропіум демонструє терапевтичний діапазон до системних антихолінергічних ефектів. Із M2-рецепторів дисоціація є швидше, ніж M3 рецепторів в дослідженні *in vitro*.

M3 ре рецептори більш прийнятні по селективності, ніж M2 рецептори. Повільна дисоціація та висока ефективність з рецепторами корелює зі значною бронходилатацією впродовж тривалого часу у пацієнтів з ХОЗЛ. Після інгаляції тіотропіумом бронходилатація є місцевим на дихальні шляхи ефектом, не є системним [28].

В рандомізованих, подвійних-сліпих клінічних дослідженнях застосування препарату один раз на добу викликало покращання функції легень (збільшення ОФВ1 та форсованої життєвої ємкості легень) після першої дози протягом 30 хвилин. Ефект тривав 24 години, стабільний фармакодинамічний стан досягався протягом 1 тижня.

Препарат значно покращив вечірню та ранкову максимальну швидкість видиху.

Шість досліджень тривалих застосування тіотропію броміду показали, що покращання функції легень зберігається, ознаки толерантності відсутні [29].

У 105 пацієнтів з ХОЗЛ рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне випробування продемонструвало 24-годинну бронходилатацію. Не враховувалося час застосування препарату (вечір чи ранок).

В довготривалих дослідженнях (річне та шестимісячне) були досягнуті результати:

- значно зменшилась задишка; покращання стану протягом всього періоду лікування;
- зменшилась кількість загострень ХОЗЛ;
- покращилась якість життя протягом всього періоду лікування.

Плацебо-контрольоване річне дослідження показало значне скорочення кількості госпіталізованих пацієнтів з загостреннями ХОЗЛ.

Фармакокінетика.

Тіотропіум - четвертинна амонієвая сполука, погано у воді розчиняється. Застосовується тіотропіум у вигляді порошку сухого для інгаляцій. При

інгальційному застосуванні більша частина дози осідає у шлунково-кишковому тракті, менша – у легенях. Фармакокінетичні дані були отримані при застосуванні надвисоких доз (такі, що перевищують терапевтичні) [30].

Абсорбція тіотропіуму.

Після інгальції порошку сухого у здорових молодих добровольців біодоступність абсолютна становила 19,5%. Фракція є високобіодоступною, що досягає легені. Виходячи з структури хімічної сполуки (сполука четвертинна амонієва), тіотропіум абсорбується погано з травного тракту. З цієї причини вживання їжі одночасне на абсорбцію тіотропіуму не впливає. Абсолютна біодоступність тіотропіуму розчину для застосування орального становить 2-3%. Максимальна концентрація в плазмі тіотропіуму спостерігається після інгальції через 5 хвилин.

Розподіл тіотропіуму.

72% лікарського засобу зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу лікарського засобу складає 32 л/кг. При стані стабільному рівень максимальний тіотропіуму в плазмі крові у пацієнтів з ХОЗЛ становив 17-19 пг/мл через п'ять хвилин після інгальції (застосовували дозу 18 мкг), швидко знижується. Стан концентрації усталений в плазмі крові становить 3-4 пг/мл. Невідома концентрація в легенях локальна, виходячи зі способу застосування, значно вища в легенях концентрація. Не проникає тіотропіум через гематоенцефалічний бар'єр (дослідження у щурів) в значному об'ємі.

Біо трансформація тіотропіуму.

Малий ступінь біотрансформації. Виведення з сечею 74% субстанції незмінної після застосування внутрішньовенного. Складний ефір тіотропіум розпадається неферментативно до N-метилскопіну спиртового і кислоти дитієнілглікольової, які з мускариновими рецепторами не зв'язуються.

Елімінація тіотропіуму.

Період напіввиведення кінцевий елімінаційний відбувається після інгаляції на 5-6 день. Загальний кліренс 880 мл/хв. після застосування внутрішньовенно з індивідуальною внутрішньою варіабельністю 22%. При застосуванні внутрішньовенному тіотропіум виводиться здебільшого з сечею в незмінному стані (74%). Після інгаляції порошком сухим виділення становить з сечею 14% дози, залишок кишечником не абсорбується і з калом виводиться. Ренальний кліренс перевищує креатиніну кліренс тіотропіуму. Це вказує на виділення в сечу. Після щоденної постійної інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ усталений фармакокінетичний стан через 2-3 тижні досягався без кумуляції наступної.

Лінійність/нелінійність **тіотропіуму**.

Тіотропіум продемонстрував фармакокінетичні лінійні властивості в діапазоні терапевтичному після інгаляції сухим порошком, після внутрішньовенного застосування.

Фармакокінетика **тіотропіуму** у пацієнтів похилого віку.

Як і для інших лікарських засобів, які виводяться здебільшого з сечею, у пацієнтів похилого віку застосування тіотропіуму пов'язане зі зниженням кліренсу ренального як наслідок зниження функції ренальної (326 мл/хв. у пацієнтів < 58 років з ХОЗЛ у порівнянні з 163 мл/хв. у пацієнтів > 70 років з ХОЗЛ). Виведення в сечу тіотропіуму після інгаляції зменшується від 14% (у здорових молодих добровольців) до 7% (у пацієнтів з ХОЗЛ), концентрація суттєво в плазмі крові не змінюється у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ у порівнянні з внутрішньоіндивідуальною варіабельністю (в AUC 43% збільшення 0-4г після інгаляції порошком сухим).

Фармакокінетика **тіотропіуму** у пацієнтів з порушеннями ниркової функції.

Спільно з лікарськими засобами, які виводяться з сечею, ниркова недостатність пов'язана зі значним збільшенням концентрації препарату в плазмі крові та зниженням його кліренсу (як після після інгаляції порошком сухим, так

і внутрішньовенної інфузії). При порушеннях функції нирок незначних (CLCR 50-80 мл/хв), що спостерігаються у пацієнтів похилого віку, підвищується злегка концентрація тіотропіуму в плазмі крові (в AUC_{0-4г} 39% збільшення після інфузії внутрішньовенної). У пацієнтів з нирковою недостатністю з ХОЗЛ, від помірної до тяжкої (CLCR < 50 мл/хв), застосування внутрішньовенне тіотропіуму приводить до концентрації в плазмі подвоєної (в AUC_{0-4г} 82% збільшення), теж підтверджено концентрацією в плазмі крові після інгаляції порошком сухим.

Фармакокінетика **тіотропіуму** у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

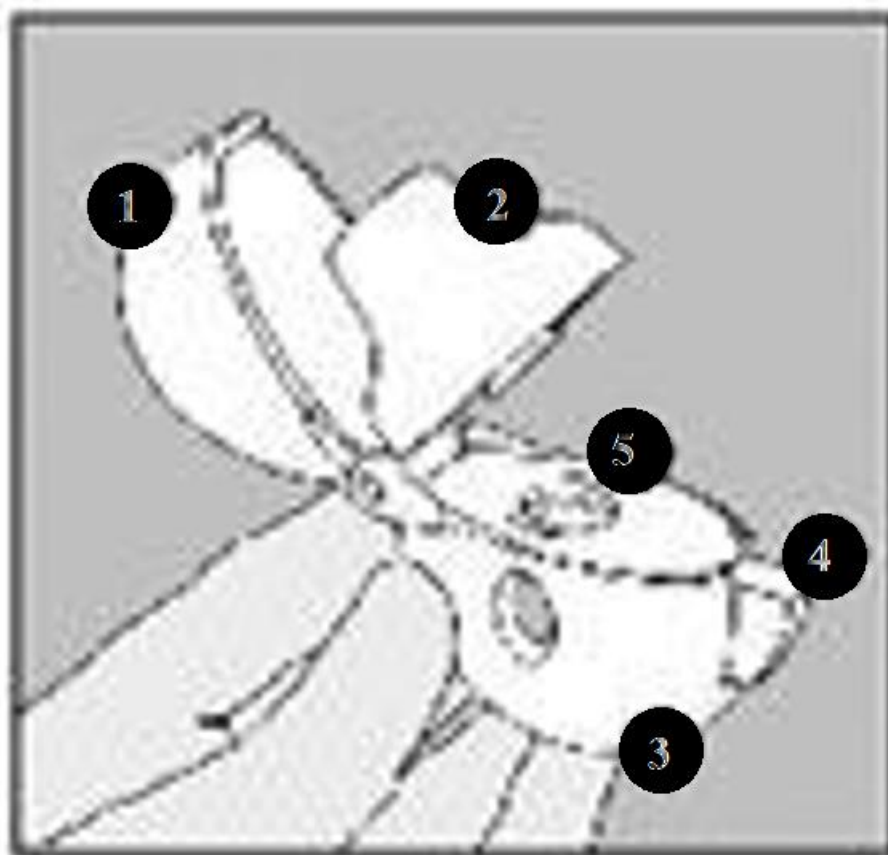
Печінкова недостатність не має впливу на фармакокінетику тіотропіуму. Виводиться тіотропіум шляхом ренальної елімінації (74% у молодих добровольців здорових) та шляхом не ферментативного простого розщеплення ефіру до неактивних фармакологічно продуктів.

Показання для застосування **тіотропіуму**.

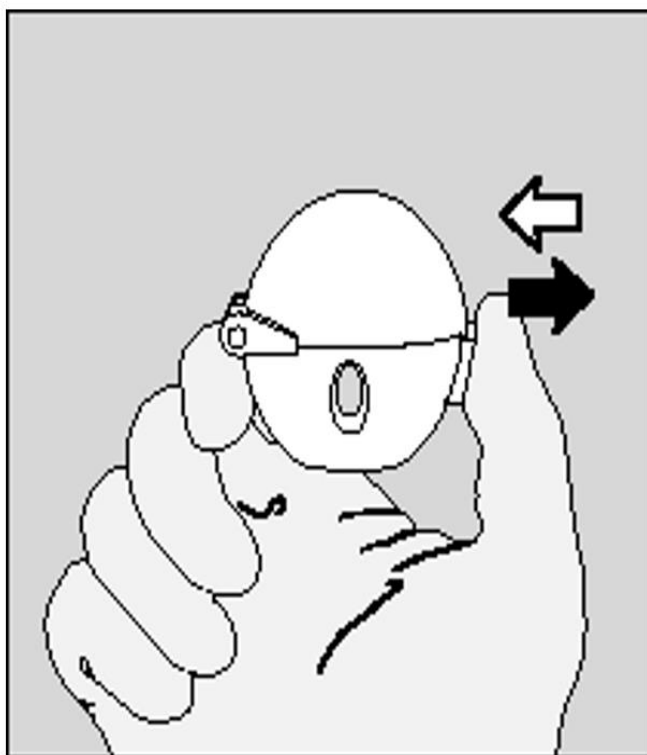
Тіотропіум призначається для терапії підтримуючої пацієнтам з ХОЗЛ, включають емфізему та хронічний бронхіт; для терапії підтримуючої при задишки при ХОЗЛ, та для профілактики загострення захворювання [31].

Спосіб застосування та дози **тіотропіуму**.

Рекомендована доза **тіотропіуму** складається з вмісту однієї капсули в день однієї інгаляції за допомогою пристрою інгаляційного ХендіХейлера® (рис.).



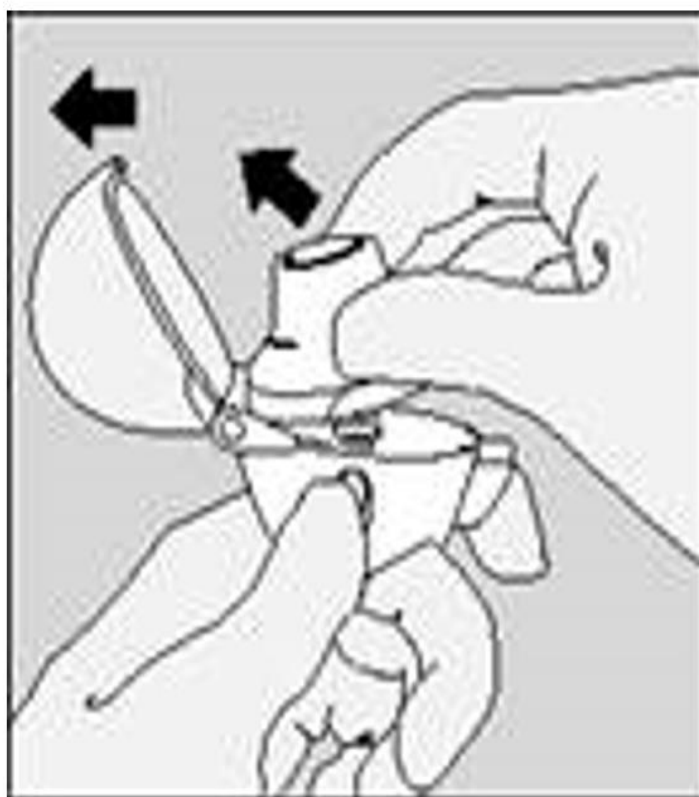
1. Пилозахисний ковпачок.
2. Мундштук.
3. Основа.
4. Кнопка для розпилення.
5. Платформа з центральною камерою.



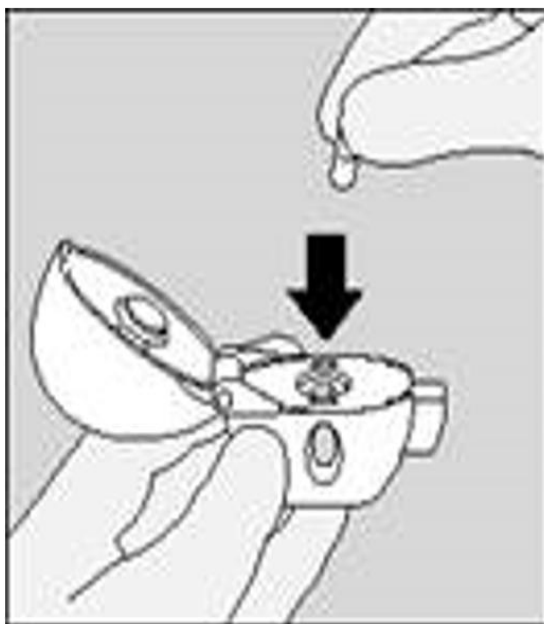
Щоб відкрити пілозахисний ковпачок, слід натиснути на кнопку для розширення до упору та відпустити.



Щоб відкрити пілозахисний ковпачок, слід натиснути на кнопку для розпилення до упору та відпустити.

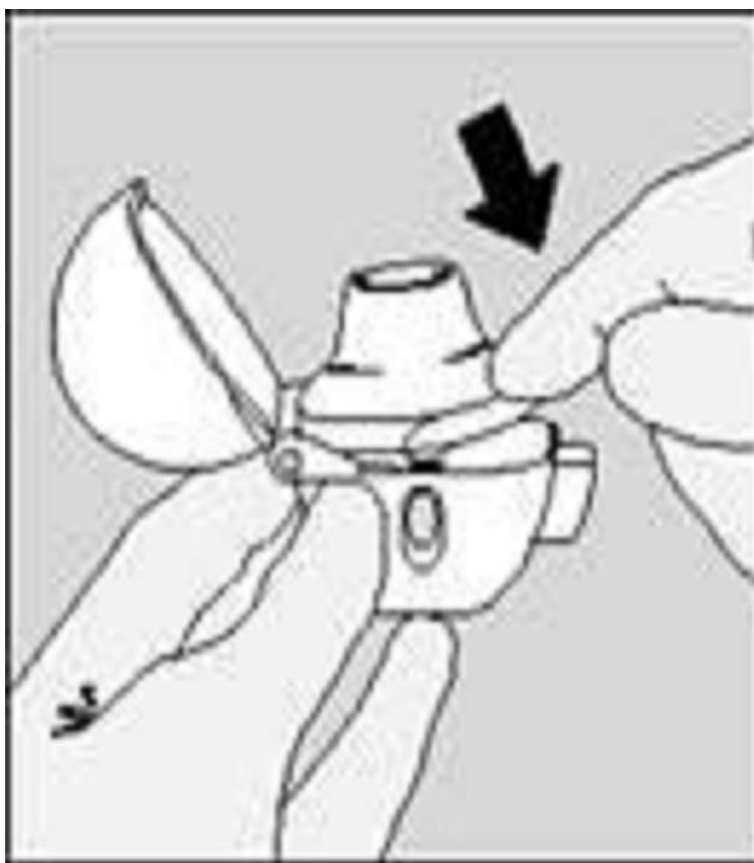


Відкрити пілозахисний ковпачок, піднявши його вгору.
Потім відкрити мундштук, піднявши його вгору.

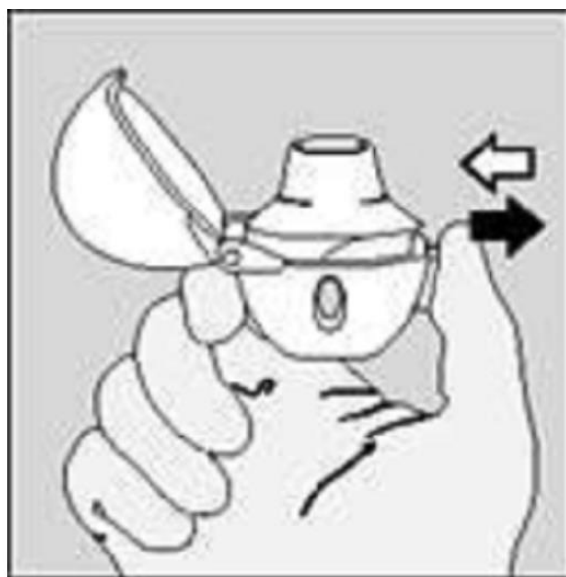


Вилучити капсулу СППРИВИ з блістера (безпосередньо перед застосуванням) та розмістити її на платформі з центральною камерою, як показано на малюнку.

Немає значення, якою стороною помістити капсулу в камеру (5).

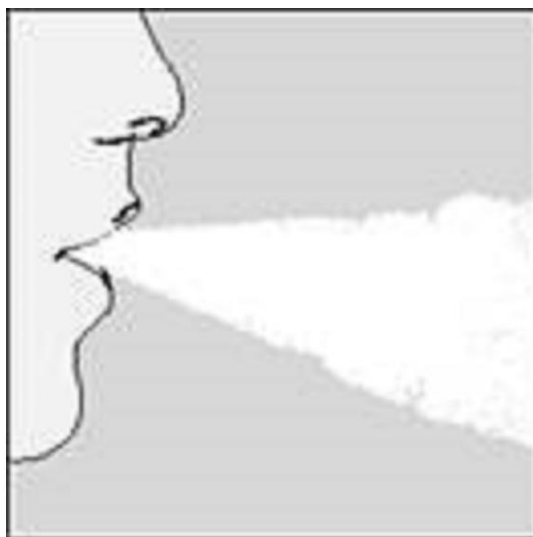


Закрити мундштук щільно до клацання, залишити пілозахисний ковпачок відкритим.

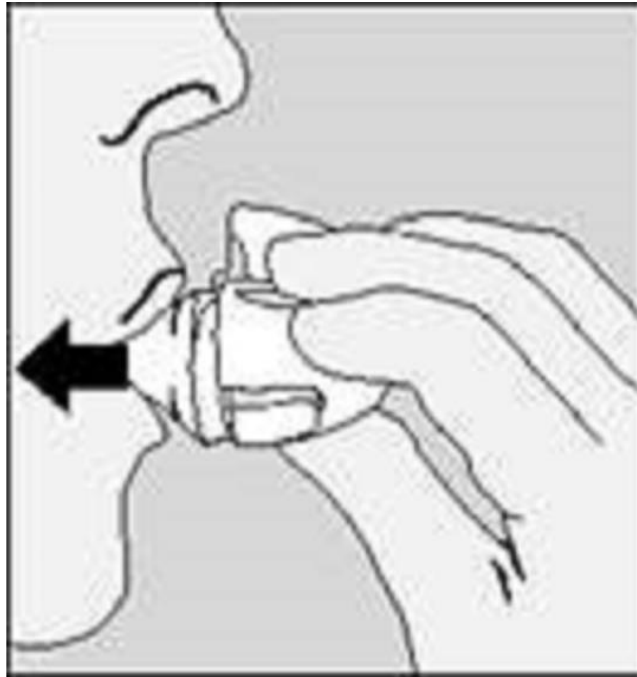


Тримати пристрій ХендіХейлер мундштуком угору і натиснути кнопку для розпилення до упору один раз і відпустити.

Це робить в оболонці капсули отвори та дає змогу вивільнитися препарату при вдиханні.



Повністю видихнути.
Важливо: не видихати у мундштук у будь-якому разі.



Підняти пристрій ХендіХейлер до рота та охопити щільно губами мундштук.

Тримати голову прямо і вдихнути повільно і глибоко, але таким чином, щоб
почути або відчувати вібрацію капсули.

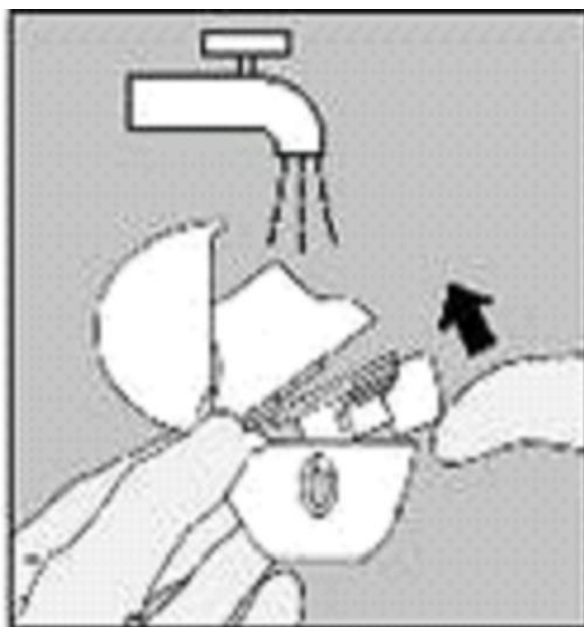
Вдихати поки легені не наповняться; потім якомога довше затримати дихання і в
той же самий час вийняти мундштук із рота.

Поновити дихання.

Повторити дії для повного випорожнення капсули.



Відкрити мундштук знову. Витягти використану капсулу і викинути.
Закрити мундштук і пилозахисний ковпачок для зберігання пристрою
ХЕНДІХЕЙЛЕР.



Очищення пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР

Чистити пристрій ХендіХейлер потрібно один раз на місяць.

Відкрити пилозахисний ковпачок і мундштук. Потім відкрити основу, піднімаючи кнопку для розпилення. Промити весь інгалятор теплою водою для видалення порошку. Ретельно висушити пристрій ХендіХейлер, промокаючи залишок води паперовою серветкою і просушуючи на повітрі, залишити при цьому пилозахисний ковпачок, мундштук і основу відкритими. Просушування на повітрі займає 24 години, отже, очищення потрібно розпочинати негайно після використання, щоб пристрій був готовий до наступного застосування. При необхідності мундштук можна очистити зовні за допомогою вологої, але не мокрої тканини.



Розкриття блістера
Відділити смуги блістера СПРИВА, розірвавши уздовж перфорації.



Розкрити (безпосередньо перед використанням) до напису «СТОП».
Якщо випадково була відкрита ще одна капсула, то її слід викинути.



Вийняти капсулу

Інгаляцію робити слід в один і той же час щоденно.

Капсули **тіотропіуму** не слід ковтати.

Пацієнти похилого віку приймати можуть **тіотропіум** згідно з рекомендованою дозою.

Пацієнти з нирковою патологією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації можуть приймати **тіотропіум** згідно дози рекомендованої. Як і з лікарськими засобами іншими, які виділяються нирками, застосування **тіотропіуму** повинно бути під медичним контролем у пацієнтів від помірної до тяжкої нирковою недостатністю.

Пацієнти з печінковою недостатністю приймати можуть **тіотропіум** згідно дози рекомендованої.

Досвід застосування **тіотропіум** у дітей відсутній.

Інструкція по застосуванню.

Пристрій ХендіХейлер був розроблений спеціально для **тіотропіуму** виробника «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG», Germany. Його не слід з іншими медикаментами використовувати.

Можна ХендіХейлер застосовувати протягом року за призначенням.

Капсула наповнена лише частково.

Капсули не повинні зазнавати впливу сонячного світла, нагрівання.

Побічна дія тіотропіуму.

Побічні дії стосуються тіотропіуму та засновані на обґрунтуваннях, що підтверджують зв'язок причинний. Частота побічних ефектів вказує на побічні дії без оцінки причинного зв'язку окремо в кожному випадку. Інформація ґрунтується на даних клінічних випробувань (4), що включали 906 пацієнтів. Пацієнти приймали тіотропіум протягом року.

✓ Шлунково-кишковий тракт:

- сухість у роті, з незначна, проходить самостійно - 14%

- закріп > 1% і < 10%

✓ Респіраторна система:

місцеве подразнення і кашель, подразнення гортані - > 1% < 10%

✓ Серцево-судинна система:

- Тахікардія - > 0,1% < 1%

- Поодинокі випадки фібриляції передсердя і суправентрикулярної тахікардії у чутливих пацієнтів.

✓ Сечостатева система:

- утруднене сечовипускання

- затримка сечі (у чоловіків) - > 0,1% < 1%

✓ Алергічні реакції:

- реакції гіперчутливості,

- ангіоневротичний набряк - > 0,1% < 1%

Більшість побічних реакцій пов'язані з антихолінергічними властивостями тіотропіуму. Можуть виникнути гостра глаукома, нечіткість зору.

Як і при іншій будь-якій терапії інгаляційній, може бронхоспазм виникнути.

Протипоказання.

Інгаляційний порошок тіотропіуму пацієнтам з гіперчутливістю до атропіну, його похідних протипоказаний або до компонентів інших препаратів [32].

Передозування.

Високі дози тіотропіуму призвести можуть до симптомів антихолінергічних.

Системні побічні ефекти антихолінергічні були відсутні після дози 0,282 мг тіотропіуму у добровольців здорових.

Білатеральний кон'юнктивіт при сухості у роті у здорових добровольців спостерігався після інгаляції 141 мг тіотропіуму в день, кон'юнктивіт минає при продовженні лікування.

В дослідженнях дозування багаторазового у пацієнтів з ХОЗЛ застосування добової максимальної дози 36 мг тіотропіуму 4 тижні привело до сухості у роті.

Гостра інтоксикація при прийомі пероральному капсул тіотропіуму мало ймовірна.

Особливості застосування.

Вагітність і лактація.

Дані стосовно прийому тіотропіуму відсутні під час вагітності. Доклінічні дослідження впливу прямого або опосередкованого на перебіг вагітності не виявили, пологи, розвиток ембріона, розвиток плода, постнатальний розвиток.

Клінічні дані відсутні стосовно тіотропіуму в період лактації. На гризунах випробування показали, що кількість невелика тіотропіуму в грудне молоко виділяється.

Тіотропіум не слід застосовувати в період лактації, під час вагітності.

Тіотропіум є бронходилататором, призначається один раз на день, підтримуюча терапія, не призначений для лікування початкового нападів гострих бронхоспазму.

Після інгаляції тіотропіуму реакції гіперчутливості можуть виникнути.

Тіотропіум має з обережністю застосовуватися у пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози, закритокутовою глаукомою, обструкцією шийки міхура сечового.

Лікарські засоби, які виводяться з сечею, застосування тіотропіуму має відбуватися під контролем медичним у пацієнтів з гострою або хронічною нирковою недостатністю ($CLCR < 50$ мл/хв).

Щодо правильного застосування тіотропіуму пацієнти мають бути проінструктовані. Необхідно звернути увагу на недопустимість потрапляння в очі порошку. Ознаками глаукоми закритокутової є дискомфорт, біль в очах, зору неясність, відчуття появи кольорових плям перед очами чи ореола з почервонінням ока (гіперемія кон'юнктиви, рогівки). При появі симптомів наведених слід звернутися по медичну допомогу.

Тіотропіумом не користуватися більше 1 разу на день.

Капсули застосовуються тільки зі спеціальним пристроєм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Застосування тіотропіуму з іншими лікарськими засобами антихолінергетиками не рекомендується.

З іншими лікарськими засобами формальні дослідження взаємодії не проводилися, порошок інгаляційний тіотропіуму сумісно застосовувався з

іншими препаратами (бронходилататори симпатоміметичні, інгаляційні і оральні стероїди, метилксантини) без побічних реакцій [33].

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C, захищати від сонячних прямих променів, морозу, тепла. Термін зберігання 24 місяці. Після першого розкриття стріпа блістера за 9 днів використати.

Умови відпуску тіотропіуму.

За рецептом.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір матеріалів дослідження.

У розділі дана характеристика матеріалів дослідження та основні методи, які були якісно використані щодо написання кваліфікаційної випускної роботи.

Матеріалом для роботи: фармацевтична опіка при застосуванні тіотропію броміду при хронічних обструктивних захворюваннях легень, служив об'єкт та предмет дослідження.

Було створено алгоритм дій, який включав відповіді на поставлені питання 44 фармацевтичним фахівцям, які здійснювали фармацевтичну допомогу пацієнтів за літній та осінній проміжок часу 2024 року.

- Україна
- 14 аптечних мереж
- 44 фармацевтів
- Літо-осінь
- 2024 рік

2.2. Вибір методів дослідження.

Використані наступні методи:

- бібліографічний огляд: аналіз наукових джерел сучасної літератури за останні 5 років, які включали в себе наукометричну базу даних з журналів PubMed, Scopus, Web of Science (рис. 2.10)

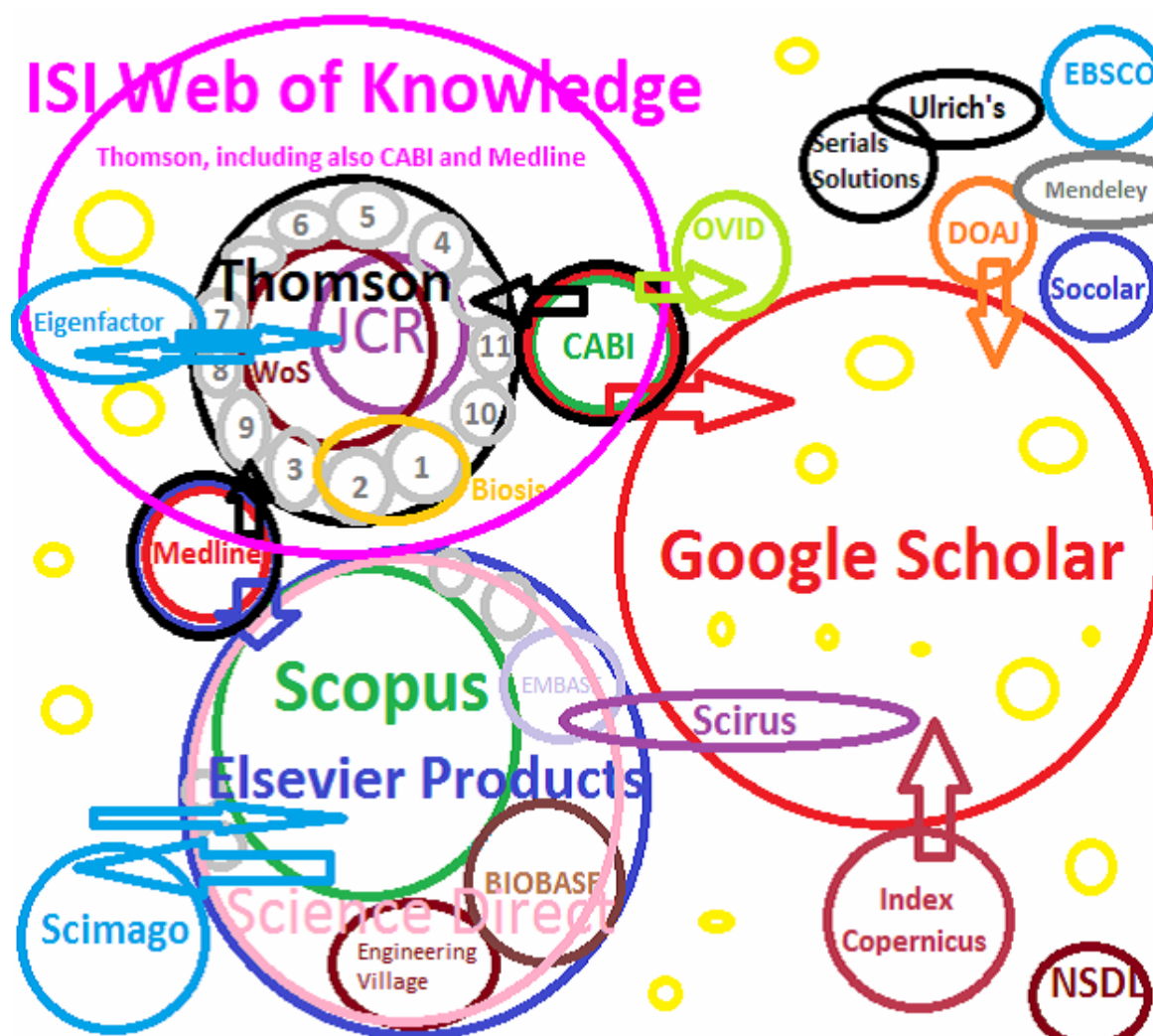


Рисунок 2.10. Схематичне зображення міжнародних наукових баз.

- соціологічне дослідження: послідовних методологічних процедур, які спрямовані на отримання думки фахівця фармації про тіотропію броміду (рис. 2.11);



Рисунок 2.11. Схематичне зображення соціологічного дослідження.

- анонімне анкетування фармацевтичних працівників (табл. 2.1);

Таблиця 2.1.

Анкета для фармацевтичних фахівців аптек щодо тіотропію броміду (думка спеціалістів мережи аптек України)

1. Тіотропію бромід є антихолінергічним агентом?	❖ короткої дії ❖ тривалої дії ❖ не знаю
2. Тіотропію бромід інгібує рецептори:	❖ дофамінові (D) ❖ серотонінові (5-НТ) ❖ мускаринові (M) ❖ адренергічні ❖ не знаю

3. Чи відома Вам, що фармакодинамічний стан при прийомі тіотропію броміду досягається протягом:	❖ доби ❖ тижня ❖ двох тижнів ❖ не знаю
4. Чи відома Вам, що тіотропію бромід не викликає толерантності	❖ так ❖ ні
5. Ви відпускаєте тіотропію броміду шляхом:	❖ за рецептом-повна вартість ❖ реімбурсації «Доступні ліки»
6. Чи надаєте Ви рекомендації щодо небажаних реакції застосування тіотропію броміду?	❖ так ❖ ні
7. Якщо відповідь: ТАК, то які пропозиції Ви надаєте:	❖ сухість у порожнині рота ❖ подразнення гортані ❖ носова кровотеча ❖ нечіткість зору
8. Чи надаєте Ви рекомендації щодо особливостях застосування тіотропію броміду?	❖ так ❖ ні
9. Якщо відповідь: ТАК, то призначати потрібно тіотропію броміду:	❖ один раз на добу ❖ два рази на добу ❖ три рази на добу
10. Якщо відповідь: ТАК, то призначати потрібно тіотропію броміду:	❖ коли прийдеться протягом доби ❖ в один і той же час доби

	❖ перед початком нападом задухи
11. Якщо відповідь: ТАК, то призначати потрібно тіотропію броміду тільки для підтримуючого лікування ХОЗЛ?	❖ так ❖ ні
12. Чи відома Вам протипоказання для призначення тіотропію броміду?	❖ так ❖ ні
13. Чи відома Вам, що дозування тіотропію броміду для особливих пацієнтів (ниркова/печінкова/ похилий вік) не змінюється?	❖ так ❖ ні
14. З яких джерел Ви використовуєте інформацію щодо тіотропію броміду?	❖ інструкції до медичного застосування ❖ наукові статті/підручники ❖ інформацію від медичних представників колеги

Анкета створена наприкінці весни під керівництвом наукового керівника на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ у 2024 році.

- графічні методи, які дозволяють побачити та проаналізувати отримані результати дослідження.

Анонімне анкетування зроблено у google формі (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження").

Створено алгоритм/дизайн дослідження, який представлений на рисунку 2.12.



Рисунок 2.12. Дизайн дослідження фармацевтів.

Графічне подання отриманої інформації стосовно теми роботи також відноситься до методу дослідження, які призначений для відображення відомостей фармацевтів щодо тіотропію броміду.

РОЗДІЛ 3. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯ

3.1. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів в аптечній мережі, щодо фармацевтичної опіки тіотропію броміду.

В клінічній медицині тіотропію бромід є антихолінергічним агентом. Він має спорідненість з мускоринових рецепторів (різні підтипи – М), тому його називають ще антимускариновим агентом (табл. 3.2). Інгібіція у дихальних шляхах М3-рецепторів викликає зняття бронхоспазму (розслаблення мускулатури легень). Цей дозозалежний ефект тіотропію відбувається на протязі 24 годин, а період напіврозпаду його відповідно довший (рис. 3.13).

- ❖ дофамінові (D): n=0
- ❖ серотонінові (5-НТ): n=0
- ❖ мускаринові (М): n=21 (47,7%)
- ❖ адренергічні: n=5 (11,4%)
- ❖ не знаю: n=18 (40,9%)

Таблиця 3.2.

Аналіз результатів думок 44 фармацевтів щодо
механізму дії тіотропію броміду

Зв'язок з $\wedge$ рецепторами	Кількість відповідей фармацевтів	
	абс	%
$\wedge$		
дофаміновими (D)	0	-
серотоніновими (5-НТ)	0	-
мускариновими (М)	21	47,7%
адренергічними	5	11,4%
не знаю	18	40,9%
Всього	44	100

- ❖ короткої дії: n=0

❖ тривалої дії: $n=44$ (100%)

❖ не знаю: $n=0$

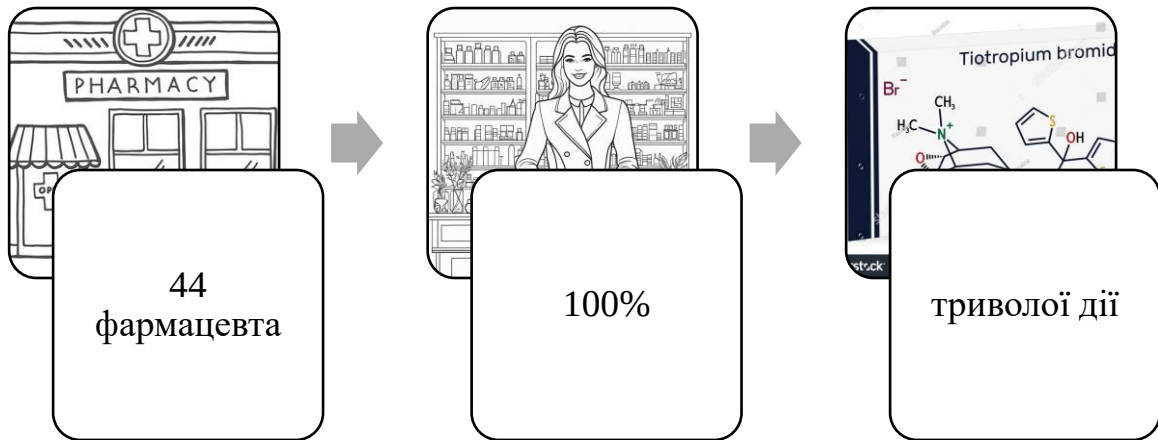


Рисунок 3.13. Аналіз результатів думки 44 фармацевтів щодо тривалості дії тіотропію броміду.

Тіотропію броміду при застосуванні інгаляційним шляхом з метою зняття бронхоспазму діє тільки місцево на легеневу систему. Ефект настає через 30 хвилин після прийняття пацієнтами дози препарату та терапевтичний діапазон до появи нападу загострення ХОЗЛ, бронхіальної астми, становить одну добу.

При відпуску тіотропію броміду, всі фармацевти (44 абс.; 100%) надавали застереження щодо прийому цього препарату (рис. 3.14).

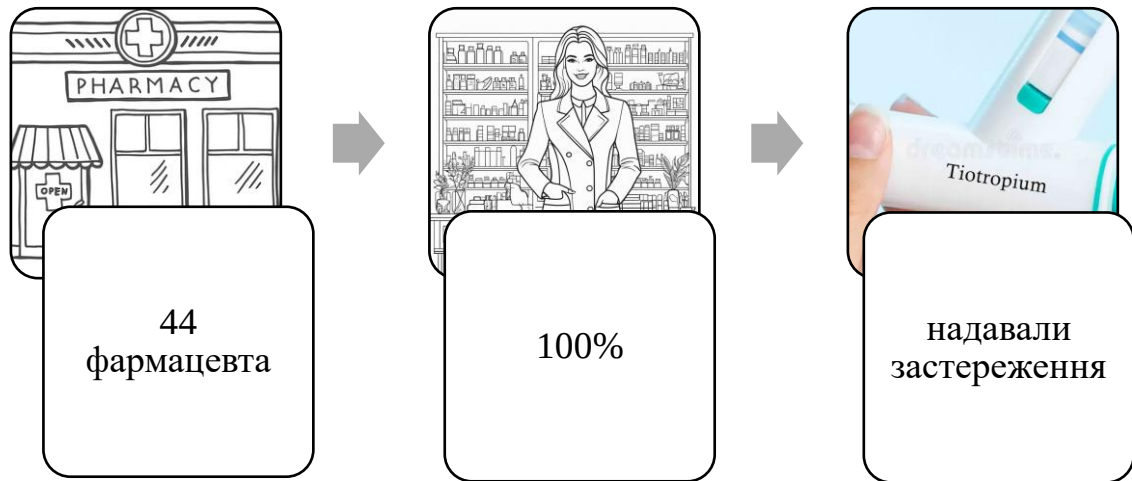


Рисунок 3.14. Аналітичний звіт 44 фармацевтів про небажаних ефектів щодо використання пацієнтами тіотропію броміду.

Серед побічних явищ найбільш частіше фахівці у ділянці фармації наголошували про (рис. 3.15):

- ❖ сухість у порожнині рота: $n=36$ фармацевтів (81,8%);
- ❖ подразненні гортані: $n=31$ фахівець (70,5%);
- ❖ носової кровотечі: $n=0$
- ❖ нечіткості зору: $n=0$
- ❖ сухому кашлі: $n=11$ спеціалістів у ділянки фармації (25,0%);

Після використання інгаляційного тіотропію, може бути виникнення спазм бронхів (4 абс.; 9,1%).

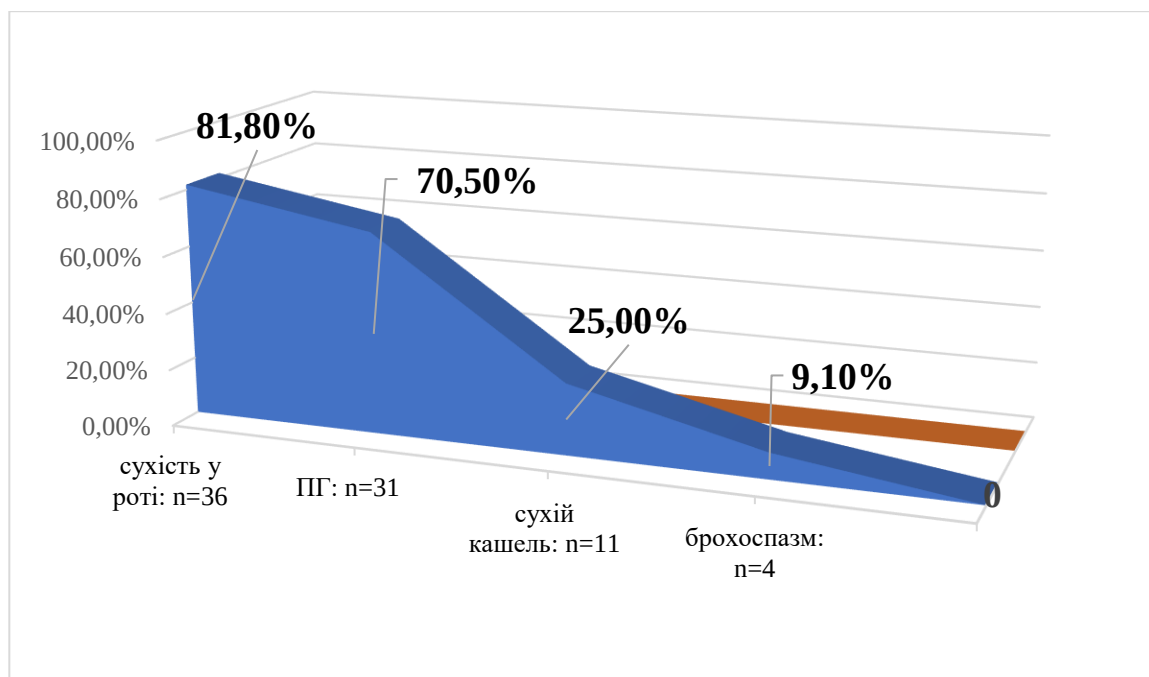


Рисунок 3.15. Аналітичний звіт 44 фармацевтів про різновид небажаних реакцій пацієнта щодо використання пацієнтами тіотропію броміду.

Примітка: оскільки респонденти зазначали декілька відповідей, то підсумок відповідей не становить 100%.

За результатами опитування встановлено, що 44 фармацевта (100%) зазначали про заходи безпеки тіотропію броміду щодо ХОЗЛ (рис. 3.16).

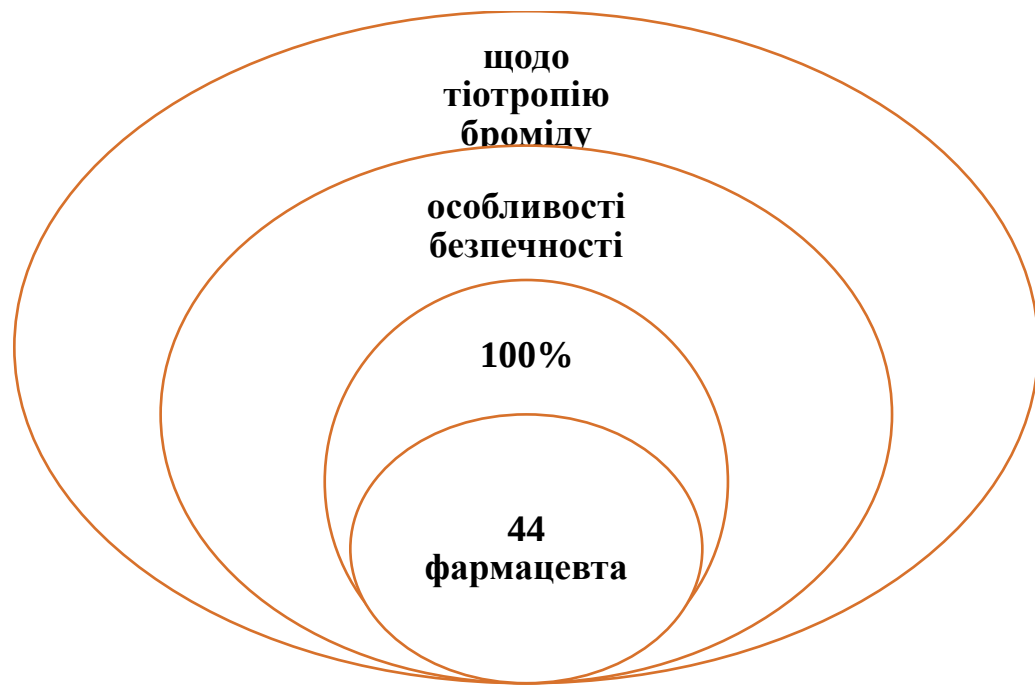


Рисунок 3.16. Аналітичний звіт 44 фармацевтів, які відзначали особливості застосування тіотропію броміду.

Щодо заходів безпеки тіотропію броміду, які наголошували пацієнтам 44 фармацевта:

- 95,5% (42 абс.) акцентували на вживанні препарату один раз на добу (рис. 3.17);
- 59,1% аптечних фахівців (26 абс.) звернули свою увагу на те, що використання тіотропію необхідно в один і той же час доби (рис. 3.18).

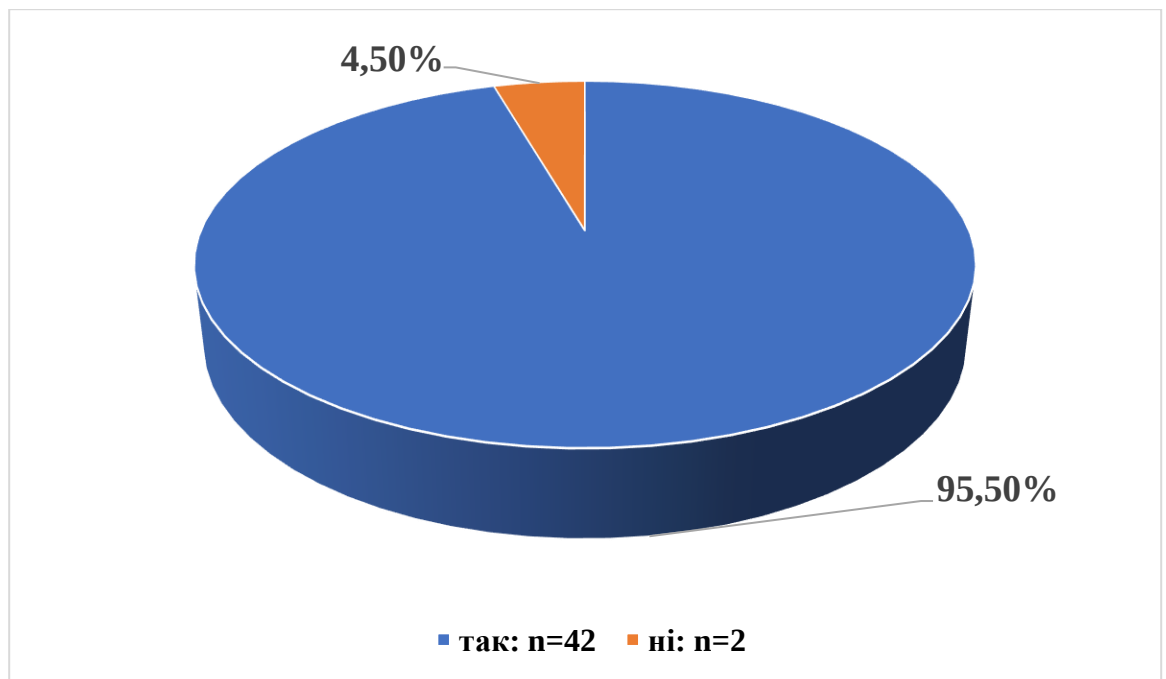


Рисунок 3.17. Аналітичний звіт 44 фармацевтів, які відзначали особливості застосування тіотропію броміду стосовно кратності прийому.

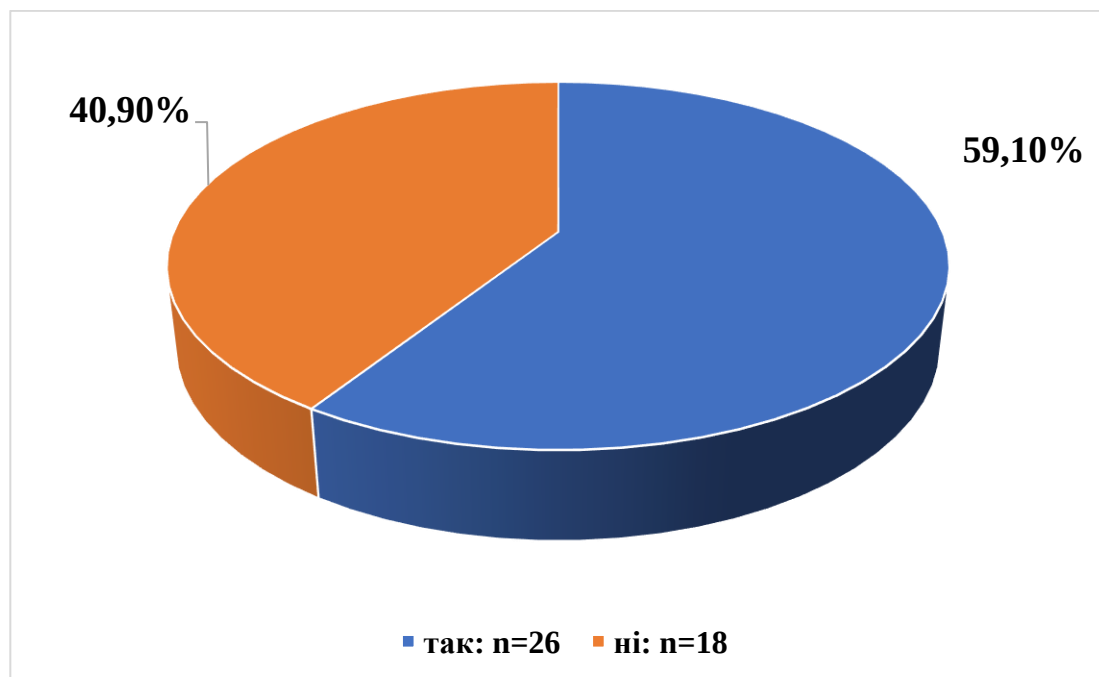


Рисунок 3.18. Аналітичний звіт 44 фармацевтів, які відзначали особливості застосування тіотропію броміду стосовно часу прийому на протязі доби.

Також, фармацевти відзначали при відпусканні тіотропію, що бронхолітичний ефект проявляється у пацієнтів через тиждень і він не викликає на протязі життя звикання (24 абс.; 54,5% та 41 абс.; 93,2%).

Виявлені результати дослідження зображені на рисунках 3.19 і 3.20.

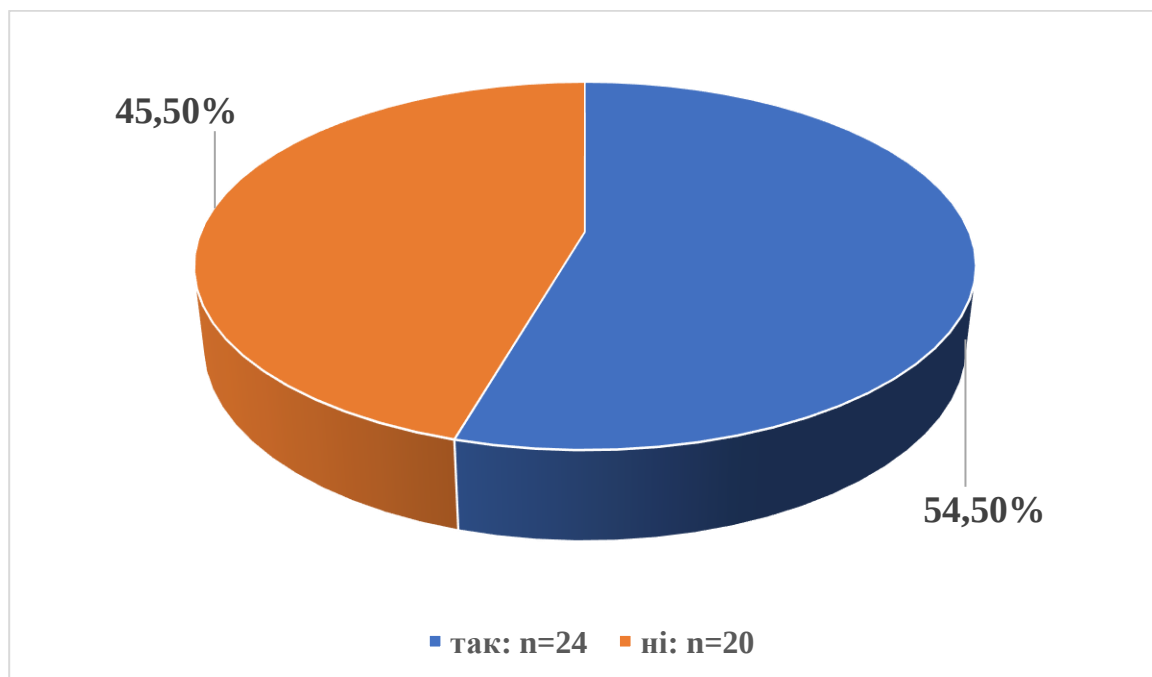


Рисунок 3.19. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо фармакодинамічної дії тіотропію броміду.

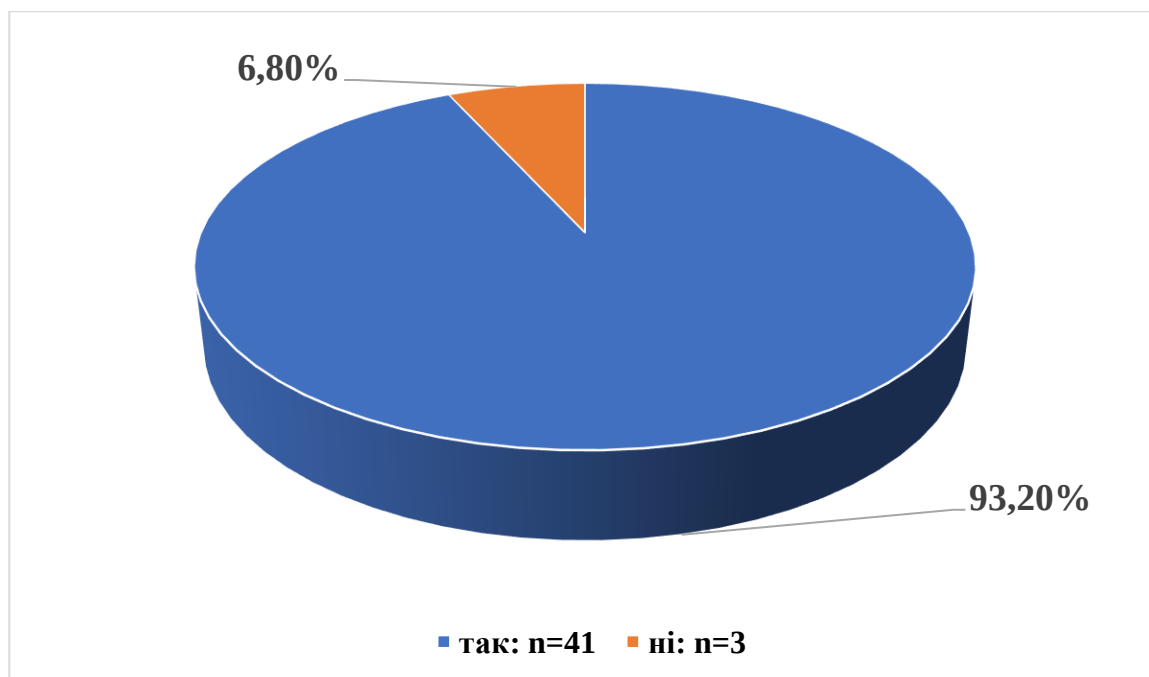


Рисунок 3.20. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо толерантності тіотропію броміду.

При чому, 75% фармацевтичних працівників попереджали пацієнтів, що тіотропію бромід потрібно використовувати тільки для підтримуючої терапії хронічного обструктивного захворювання легень (рис. 3.21).

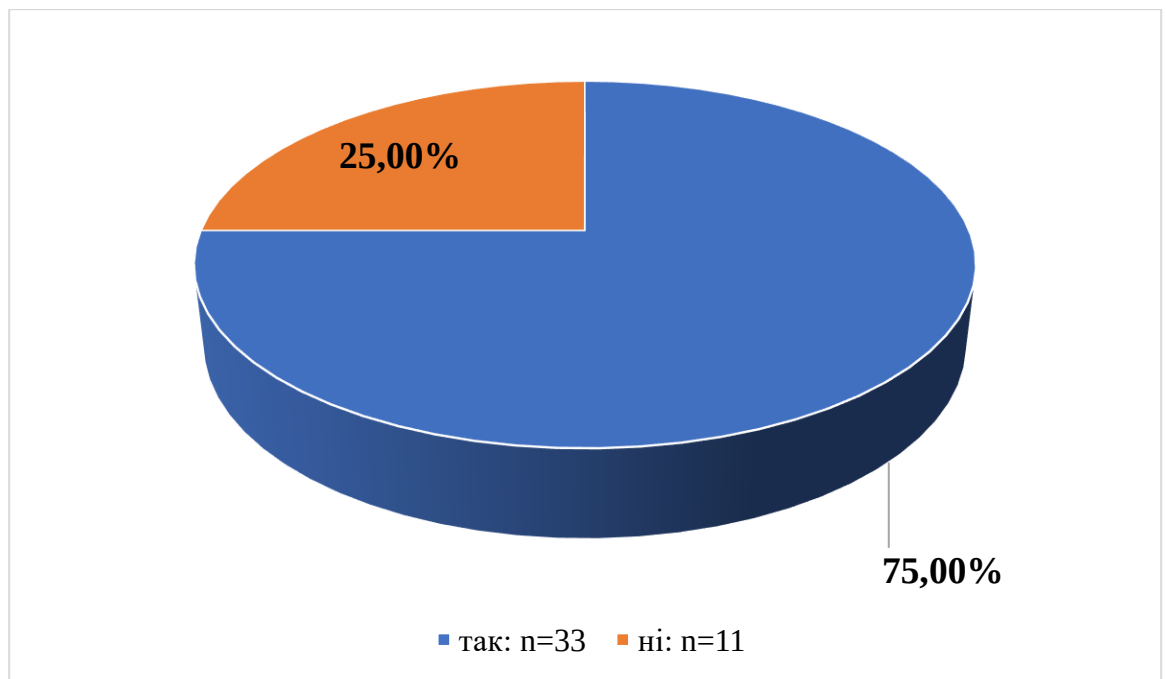


Рисунок 3.21. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо тіотропію броміду, якій використовується для підтримуючий бронхолітичний дії при ХОЗЛ.

Відповідно, протипоказанням до використання тіотропію броміду, буде напад бронхоспазму, а також пацієнти з підвищеною чутливістю до препаратів, які інгібують М-холінорецептори, тобто похідні атропіну (рис. 3.22).



Рисунок 3.22. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо протипоказань до тіотропію броміду.

У дослідженнях фармацевти не зустрічали пацієнтів з ХНН та ХПН, але, спираючись на інструкцію МОЗ, у цих респондентів дані відсутні (рис. 3.23).



Рисунок 3.23. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо використання тіотропію броміду особливим пацієнтам.

70,5% (31 абс.) спеціалістів фармації відпускали ЛЗ: тіотропію шляхом реімбурсації, а за повну вартість лише – 13 фахівців (рис. 3.24).

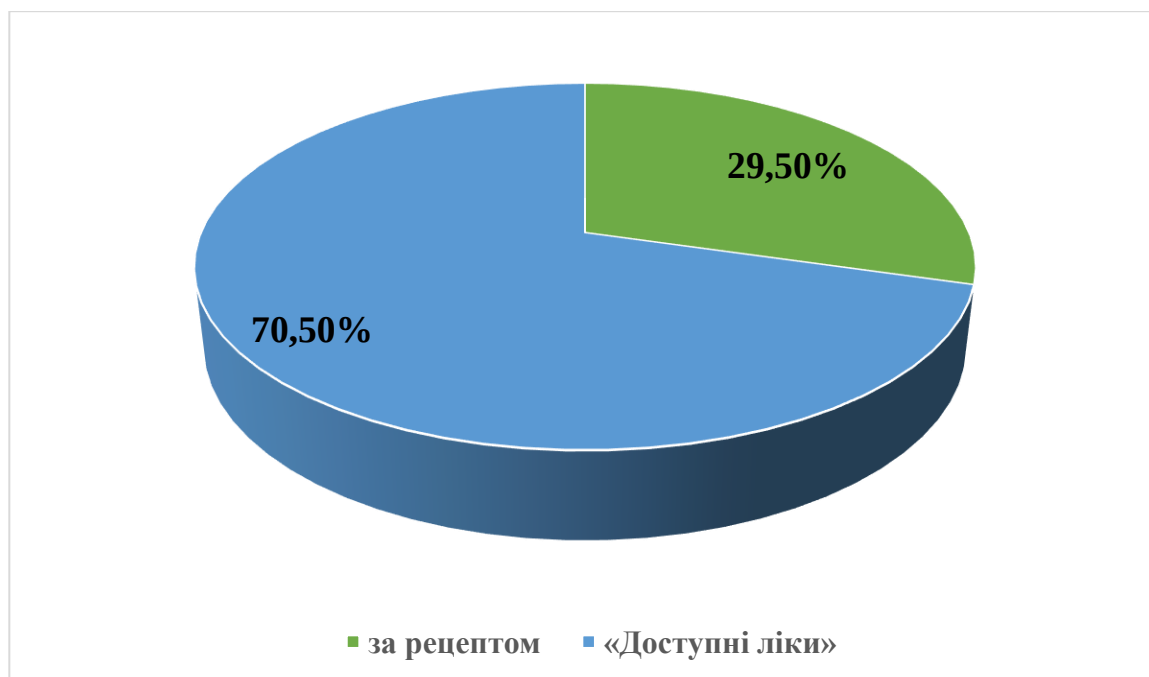


Рисунок 3.24. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо відпуску тіотропію броміду.

У сучасній пульмонології тіотропій є досить популярним препаратом, який використовується пацієнтами з обструктивними захворюваннями легень. Після ідентифікації лікарем таких пацієнтів, вони ідуть в аптеку де фармацевт, які здійснює комплаєнс, надає поради стосовно тіотропію броміду (рис. 3.25).

- ❖ інструкції до медичного застосування (n=42; 95,5%)
- ❖ наукові статті/підручники (n=16; 36,4%)
- ❖ інформацію від медичних представників (n=3; 6,8%)
- ❖ колеги (n=27; 61,4%)

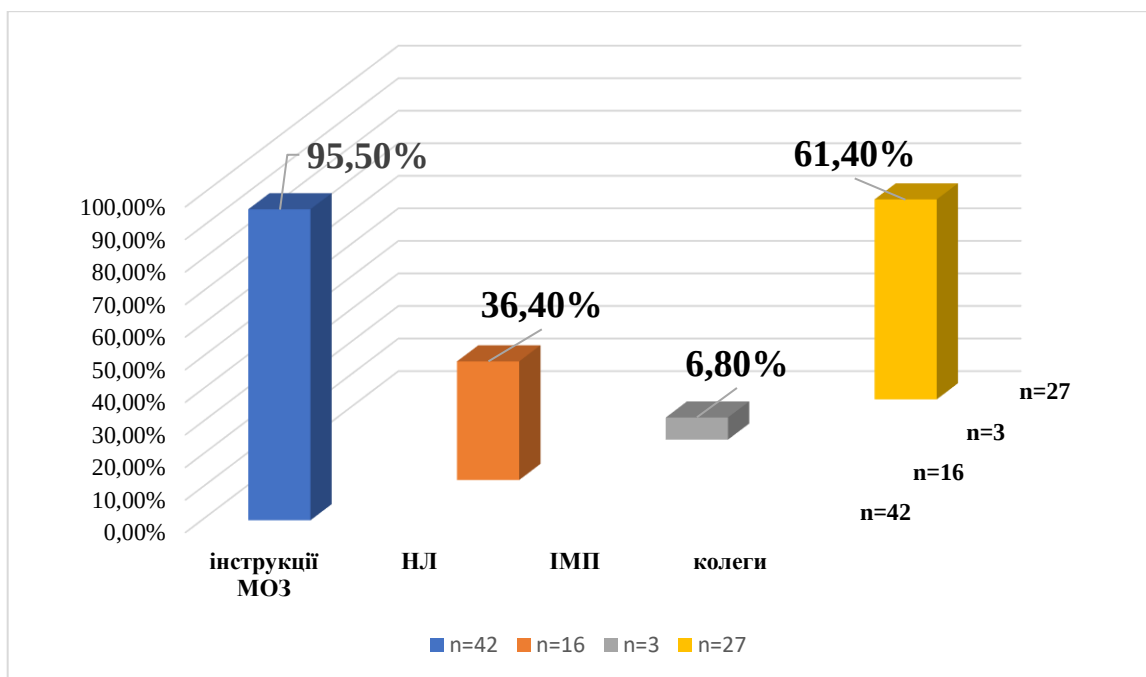


Рисунок 3.25. Аналітичний звіт 44 фармацевтів щодо джерел інформації стосовно тіотропію броміду.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки фармацевти зазначали декілька відповідей.

Таким, чином, вперше отримано дані про роль фармацевтичних фахівців щодо тіотропію броміду при хронічному обструктивному бронхіті.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Ретроспективне дослідження фармацевтичних фахівців показало, що всі вони надають рекомендації щодо можливих несприятливих реакцій тіотропії броміду, оскільки його застосування потребує тривалого періоду часу. Так, про сухість у ротовій порожнині попереджали 81,8% фармацевта після його застосування, а 70,5% – акцентували увагу пацієнтів на подразненні горла.

2. Виявлено, що 95,5% фармацевтів давали пораду про особливості застосування тіотропію броміду, а саме один раз на добу; 59,1% їх зазначали, що потрібно приймати в один і той самий час. Також, 54,5% фахівців фармації наголошували, що стабільний фармакодинамічний стан пацієнта розвивається протягом тижня і при використанні тіотропію не відбувається толерантності (93,2%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

При наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам із хронічним захворюванням легень необхідно звернути увагу фармацевтів на критерії ефективності тіотропію броміду та безпеки його фармакотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. [Chronic obstructive pulmonary disease.](#) Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Lancet. 2022 Jun 11;399(10342):2227-2242. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6. Epub 2022 May 6.
2. [Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.](#) Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Annu Rev Med. 2021 Jan 27;72:119-134. doi: 10.1146/annurev-med-080919-112707.
3. [Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations.](#) Ritchie AI, Wedzicha JA. Clin Chest Med. 2020 Sep;41(3):421-438. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
4. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease.](#) Labaki WW, Rosenberg SR. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):ITC17-ITC32. doi: 10.7326/AITC202008040.
5. [Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment.](#) Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):497-511. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3. Epub 2022 Apr 12.
6. [Analyses of Factors Associated with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review.](#) Qian Y, Cai C, Sun M, Lv D, Zhao Y. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Nov 24;18:2707-2723. doi: 10.2147/COPD.S433183. eCollection 2023.
7. GOLD 2018 [веб|http://www.goldcopd.com/]
8. ["Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art."](#) Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica RJA, Botnaru V, Siafakas N. Pulmonology. 2020 Mar-Apr;26(2):95-100. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.006. Epub 2019 Nov 15.

9. [Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits.](#) Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, Singanayagam A, Dransfield MT, Jensen JS, Vestbo J. *Thorax*. 2020 Jun;75(6):520-527. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214484. Epub 2020 Mar 26.
10. <http://www.catestonline>
11. <http://www.terveysportti>
12. [Chronic obstructive pulmonary disease research by using big data.](#) Rhee CK. *Clin Respir J*. 2021 Mar;15(3):257-263. doi: 10.1111/crj.13305. Epub 2020 Nov 30.
13. [Office Spirometry: Indications and Interpretation.](#) Langan RC, Goodbred AJ. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 15;101(6):362-368.
14. [Spirometry: The Indefinite Search for Gold.](#) Wouters EFM, Breyer-Kohansal R. *Chest*. 2022 Mar;161(3):593-594. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.004.
15. [Chronic Dyspnea: Diagnosis and Evaluation.](#) Budhwar N, Syed Z. *Am Fam Physician*. 2020 May 1;101(9):542-548.
16. [Respiratory Care Management of COPD Exacerbations.](#) Hess DR. *Respir Care*. 2023 Jun;68(6):821-837. doi: 10.4187/respcare.11069.
17. [Continuous Monitoring of Pulse Oximetry During the 6-Minute Walk Test Improves Clinical Outcomes Prediction in COPD.](#) Batista KS, Cézar ID, Benedetto IG, C da Silva RM, Wagner LE, Pereira da Silva D, Sanches PR, Gazzana MB, Knorst MM, de-Torres JP, Neder JA, Berton DC. *Respir Care*. 2023 Jan;68(1):92-100. doi: 10.4187/respcare.10091. Epub 2022 Sep 27.
18. [COPD and biologic treatment: state of the art.](#) Ferri S, Paoletti G, Pelaia C, Heffler E, Canonica GW, Puggioni F. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023 Aug 1;23(4):309-318. doi: 10.1097/ACI.0000000000000920. Epub 2023 Jun 20.

19. [Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations.](#) Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. *Respir Med.* 2020 May;166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32250871 **Free article.** Review.
20. [Sympathomimetics.](#) Horowitz AJ, Frey D, Denault D, Smith T. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31536204 **Free Books & Documents.**
21. [Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD.](#) Heo YA. *Drugs.* 2021 Aug;81(12):1411-1422. doi: 10.1007/s40265-021-01562-6. Epub 2021 Aug 3.
22. [Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol \(FF/UMEC/VI\) Triple Therapy Compared with Other Therapies for the Treatment of COPD: A Network Meta-Analysis.](#) Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, Agarwal J, Nassim M, Sharma R, Compton C, Vogelmeier CF, Han MK, Halpin DMG. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):3957-3978. doi: 10.1007/s12325-022-02231-0. Epub 2022 Jul 17.
23. [High-intensity non-invasive ventilation during exercise-training versus without in people with very severe COPD and chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial.](#) Schneeberger T, Dennis CJ, Jarosch I, Leidl D, Stegemann A, Gloeckl R, Hitzl W, Leidinger M, Schoenheit-Kenn U, Criée CP, Koczulla AR, Kenn K. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Nov 22;10(1):e001913. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001913.
24. [Telemonitoring in Non-invasive Ventilation.](#) Khirani S, Patout M, Arnal JM. *Sleep Med Clin.* 2024 Sep;19(3):443-460. doi: 10.1016/j.jsmc.2024.04.007. Epub 2024 May 28.
25. Mattay RR, Shlansky-Goldberg R, Pukenas BA. *CVIR Endovasc.* 2021 Jan 5;4(1):4. doi: 10.1186/s42155-020-00200-8.

26. [Healthcare Resource Utilization, Cost and Clinical Outcomes in Patients Diagnosed with COPD Initiating Tiotropium Bromide/Olodaterol versus Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Based on Exacerbation History.](#) Sethi S, Clark B, Bengtson LGS, Buysman EK, Palli S, Sargent A, Shaikh A, Ferguson GT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Apr 19;18:625-641. doi: 10.2147/COPD.S386962. eCollection 2023.
27. [Tiotropium reduces clinically important deterioration in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: A post hoc analysis of the Tie-COPD study.](#) Wu F, Dai C, Zhou Y, Deng Z, Wang Z, Li X, Chen S, Guan W, Zhong N, Ran P. *Respir Med*. 2024 Feb;222:107527. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107527. Epub 2024 Jan 8.
28. [Effect of Tiotropium on eye findings in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.](#) Aksoy HB, Koç H. *BMC Pulm Med*. 2024 Aug 28;24(1):418. doi: 10.1186/s12890-024-03240-1. PMID: 39198799 **Free PMC article**.
29. [Tiotropium Bromide Attenuates Mucus Hypersecretion in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.](#) Yu S, Zhang C, Yan Z, Fang Q, Gao X. *Comput Math Methods Med*. 2021 Oct 5;2021:1341644. doi: 10.1155/2021/1341644. eCollection 2021.
30. [A placebo-controlled, crossover trial to investigate the efficacy of tiotropium bromide or placebo added to usual care in stable symptomatic post-hematopoietic stem cell transplantation \(HSCT\) bronchiolitis obliterans syndrome \(BOS\).](#) Dini N, Khoshbin AP, Aliannejad R, Bakhshandeh H, Najafizadeh K, Mehdizadeh M, Amini S. *Trials*. 2024 Apr 6;25(1):243. doi: 10.1186/s13063-024-08051-7.
31. [Comparative Efficacy of Umeclidinium/Vilanterol Versus Other Bronchodilators for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Network Meta-Analysis.](#)

32. [Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease - a review of clinical development.](#)Anzueto A, Miravittles M. *Respir Res.* 2020 Jul 29;21(1):199. doi: 10.1186/s12931-020-01407-y.
33. [Effectiveness and Safety of COPD Maintenance Therapy with Tiotropium/Olodaterol versus LABA/ICS in a US Claims Database.](#)Quint JK, Montonen J, Esposito DB, He X, Koerner L, Wallace L, de la Hoz A, Miravittles M. *Adv Ther.* 2021 May;38(5):2249-2270. doi: 10.1007/s12325-021-01646-5. Epub 2021 Mar 15.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ОРГАНІЗАЦІЇ, ЕКОНОМІКИ ТА УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

III Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю

ПІДГОТОВКА СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ В РАМКАХ КОНЦЕПЦІЇ «НАВЧАННЯ
ПРОТЯГОМ ЖИТТЯ (LIFE LONG LEARNING)»: НАУКА, ОСВІТА, ПРАКТИКА

СЕРТИФІКАТ № 198

Даний сертифікат засвідчує, що

Сінчук Сергій Анатолійович

брав(ла) участь у круглому столі «Сучасні аспекти управління фармацевтичними
організаціями» за програмою обсягом 6 годин / 0,2 кредити ЄКТС

Досягнуті результати навчання: демонструвати інноваційність та лідерство у професійній діяльності,
результатом яких є підвищення мотивації та здатності до навчання та професійного розвитку; здійснювати
адаптацію та модифікацію існуючих наукових підходів до конкретних ситуацій професійної діяльності.

В. о. ректора НФаУ,
доктор фармацевтичних наук, професор



Алла КОТВИЦЬКА

м. Харків, 23-24 жовтня 2024 р.

3. Чи відома Вам, що фармакодинамічний стан при прийомі тіотропію броміду досягається протягом:

☐ в доби

☐ в тижня

☐ в двох тижнів

☐ в не знаю

☐ Вариант 1

4. Чи відома Вам, що тіотропію бромід не викликає толерантності

☐ в так

SUMMARY

Sinchuk Serhii Anatoliyovych

FEATURES OF PHARMACEUTICAL CARE WHEN USING TIOTROPIUM BROMIDE IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Department: Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Supervisor: Associate Professor Afanasieva

Keywords: tiotropium bromide, pharmaceutical care, patient

Introduction. In chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy prescribed by a pulmonologist should be aimed at controlling and reducing symptoms of pulmonary obstruction, reducing patient mortality. For maintenance treatment, doctors recommend anticholinergics, namely tiotropium bromide, which is a long-acting drug and a muscarinic receptor antagonist. The aim of the work is to analyze the role of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease when using tiotropium bromide.

Materials and methods. An action algorithm was created, which included answers to questions posed to 44 pharmaceutical specialists who provided pharmaceutical care to patients during the summer and autumn period of 2024.

Results. When conducting research results, for the first time, an anonymous survey of pharmacists working in pharmacies in Ukraine was analyzed regarding tiotropium bromide when dispensing it to patients.

It was found that the current specialists are familiar (47.7%) that tiotropium bromide binds to muscarinic receptors (blocks), and 40.9% are unaware of the mechanism of action of this drug. All pharmacists (44 abs.; 100%) know that this drug is a long-acting agent, and they also emphasized the undesirable effects of using tiotropium bromide. In particular, almost 82% noted dry mouth, 70.5% - throat irritation, and 25.0% of specialists paid attention to the occurrence of dry cough. Among the surveyed pharmacists, 95.5% emphasized the features of tiotropium use -

once, and 59.1% of pharmacy specialists emphasized the use of this drug during treatment at the same time of day. At the same time, all pharmacists were favorable towards patients regarding the features of tiotropium bromide use. 55% of pharmacists noted to patients that the antispasmodic effect on bronchial smooth muscle is manifested within a week and 93% of specialists emphasized that this drug is not addictive.

Conclusions. A retrospective study of pharmaceutical specialists showed that they all provide recommendations on possible adverse reactions to tiotropium bromide, since its use requires a long period of time. Thus, 81.8% of pharmacists warned about dry mouth after its use, and 70.5% focused on throat irritation. It was found that 95.5% of pharmacists gave advice on the specifics of using tiotropium bromide, namely once a day; 59.1% of them noted that it should be taken at the same time. Also, 54.5% of pharmacy specialists emphasized that a stable pharmacodynamic state of the patient develops within a week and when using tiotropium, tolerance does not occur (93.2%).