

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**Фармацевтична опіка при застосуванні мелатоніну у пацієнтів з**
безсонням»

Виконала: здобувачка вищої освіти

3 курсу, групи Б2А

Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітня програма «Фармація»

Христич Катерина Петрівна

Керівник: к.біол.н., доц. Темірова О.А.

Рецензент: к.фарм.н., доц. Саханда І.В.

Київ 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	7
Розділ 1. Клініко-фармакологічна характеристика мелатоніну як засобу для лікування безсоння (огляд літератури)	7
1.1 Визначення та поширеність безсоння	7
1.2 Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів для лікування безсоння	11
1.3 Огляд ролі мелатоніну для лікування безсоння	15
Розділ II. Матеріали та методи досліджень	24
2.1. Характеристика об'єкту та методів дослідження	24
2.2. Методика дослідження	24
Розділ III. Результати дослідження фармацевтичної опіки при відпуску препаратів мелатоніну пацієнтам з безсонням	26
3.1 Результати аналізу клінічного випадку	26
3.2 Результати опитування фармацевтичних працівників	31
3.3 Інтерпретація результатів опитування	39
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41
Додаток 1	49
Додаток 2	52
Додаток 3	53
Додаток 4	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГАМК - гамма-аміномасляна кислота

КПТ-Б - когнітивно-поведінкова терапія безсоння

НАБР - небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів

AAD - aromatic amino acids decarboxylase

AANAT - arylalkylamine-N-acetyltransferase

ARAS - ascending reticular activation system

DORA - dual orexin receptor antagonists

HMT - hydroxyindole-O-methyltransferase

FDA - Food and Drug Administration

NREM - non-rapid eye movement

REM - rapid eye movement

TPH - tryptophan-5-hydroxylase

VLPO - ventrolateral preoptic nucleus

ВСТУП

Актуальність теми. Безсоння — це широко поширений стан, який визначається як суб'єктивне відчуття труднощів із засинанням, тривалістю, консолидацією або якістю сну, яке відчувають пацієнти, незважаючи на наявність достатньої можливості для сну, що призводить до певного типу психічних та фізичних розладів, денної дисфункції [1]. Зважаючи на це, безсоння може значно погіршувати якість життя, впливати на розвиток психічних та фізичних захворювань, спричиняти нещасні випадки, тощо [2].

Повідомляється, що приблизно 10% дорослого населення страждає від безсоння, а ще 20% час від часу відчуває симптоми безсоння. Жінки, літні люди та люди з соціально-економічними труднощами більш вразливі до безсоння [3]. Порушення сну у дітей коливається в діапазоні від 10% у популяції здорових дітей, до понад 80% у популяціях дітей із супутніми нервовими розладами та психіатричними захворюваннями [4].

Війна є причиною сильного стресу, який негативно впливає на сон. Так, за результатами соціологічного дослідження було встановлено, що третина респондентів зазначали проблеми зі сном через воєнний стан в Україні [5]. Безсоння є одним з найпоширеніших симптомів постравматичного стресового розладу. Тому важливим є вивчення та впровадження ефективних методів допомоги пацієнтам з порушеннями сну для попередження ускладнень та покращення якості життя.

Як відомо, щороку фіксують понад 5,5 мільйонів відвідувань сімейних лікарів через скарги на проблеми зі сном. Тим не менш, відсоток пацієнтів з безсонням, які лікуються, залишається низьким, демонструючи потребу в продовженні просування та поширення ефективних методів лікування [2].

Крім того, нещодавні дослідження показують, що лікування безсоння може виявитися суттєвим доповненням як профілактична стратегія для боротьби з глобальним тягарем психічних розладів [6].

Рекомендованим лікуванням безсоння першої лінії, незалежно від того, чи виявлено основну причину, є когнітивно-поведінкова терапія безсоння

(КПТ-Б). Проте, наразі немає глобального консенсусу щодо того, яке фармакологічне лікування має найкращу ефективність або співвідношення ризику та користі [7].

Мелатонін— основний гормон, який контролює цикл сон-неспанья. Він легко синтезується і може застосовуватися перорально, що викликало інтерес до його використання для лікування безсоння [8].

Згідно з сучасними даними, мелатонін має загальний сприятливий профіль безпеки [9]. В порівнянні зі звичайними препаратами, очікується, що лікарські засоби мелатоніну зменшать небажані реакції та можуть безпечно використовуватися в довгостроковій перспективі [1]. Разом з тим, при застосуванні екзогенного мелатоніну повідомляється про виникнення таких ускладнень як поява втоми, збудження, змін настрою, тахікардії, що обґрунтовує важливість раціонального застосування лікарських засобів [10].

Мета та завдання дослідження

Мета роботи — проаналізувати раціональність використання мелатоніну для фармакологічної терапії безсоння та сформулювати алгоритм дій для якісної та ефективної фармацевтичної опіки.

Завдання роботи:

- оцінити місце мелатоніну серед інших препаратів для лікування безсоння;
- вивчити безпечність мелатоніну та можливі небажані реакції при його застосуванні для різних груп пацієнтів;
- проаналізувати фармацевтичну опіку, що здійснюється фармацевтичними працівниками, оцінити та описати можливості її покращення.

Об'єкт дослідження: мелатонін як засіб для лікування безсоння.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка пацієнтів, що застосовують мелатонін при безсонні.

Методи дослідження: бібліосемантичний (аналіз джерел літератури), аналітичний (оцінка та опис клінічного випадку), опитувальний (анкетне

опитування працівників аптек), статистичний (опрацювання отриманих результатів), графічний (відображення отриманих результатів).

Наукова новизна

Визначено потенціал мелатоніну як препарату вибору для лікування безсоння у пацієнтів старше 55 років. Встановлено високий рівень безпеки та доброї переносимості мелатоніну для різних груп пацієнтів. Зокрема, частота побічних ефектів, таких як сонливість (19%), головний біль (9%) та нудота (3%), підкреслює низький ризик небажаних реакцій при застосуванні цього препарату. Оптимізовано алгоритм дій фармацевтичної опіки відвідувачів при відпуску препаратів мелатоніну, що враховує супутні захворювання, ризики лікарських взаємодій, обмеження для певних категорій пацієнтів та переваги зареєстрованих лікарських засобів у порівнянні з біологічно активними добавками.

Практичне значення отриманих результатів

Збільшення безпеки застосування мелатоніну різними групами пацієнтів, шляхом отримання ними якісної, кваліфікованої фармацевтичної опіки, вдосконаленої на основі обробки результатів дослідження.

Апробація результатів дослідження.

За результатами дослідження в жовтні 2024 було опубліковано оглядову статтю "Вплив мелатоніну на якість сну" в журналі Medical Science of Ukraine, DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2024.16> (Додаток 3). Результати було представлено на Всеукраїнській конференції «Сучасні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії» (20.12.2024 р., м. Київ). Отримано диплом за кращу доповідь (Додаток 4).

Структура роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, переліку умовних позначень, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, результати дослідження), висновків, списку використаних джерел у кількості 40 (4 джерела українською мовою та 36 англійською), 4 додатків та анотації англійською мовою.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Розділ 1. Клініко-фармакологічна характеристика мелатоніну як засобу для лікування безсоння (огляд літератури)

1.1 Визначення та поширеність безсоння

Незважаючи на важливу роль сну в підтримці та покращенні фізичного та психічного здоров'я, багато людей сплять менше рекомендованого часу або страждають від розладів сну [11].

Безсоння є одним з найбільш поширених і важких розладів у дорослих. [12]. За оцінками, 30% населення світу має один або більше симптомів безсоння [13]. Повідомляється, що під час пандемії COVID-19 симптоми безсоння спостерігалися приблизно у 55% населення [14]. Крім того, безсоння є одним із симптомів, про який найчастіше повідомляють жінки в менопаузі [15]. З початком повномасштабного військового вторгнення відзначено значне підвищення рівня розладів сну серед населення. Проведене дослідження за участю 103 респондентів (45 жінок та 58 чоловіків) виявило, що 2/3 опитуваних, які проживають на території України під час війни, зазнали порушень сну різного ступеня інтенсивності. Зокрема, дослідники виявили значну пряму кореляцію між порушенням сну та підвищенням рівня тривоги [16].

Безсоння характеризується постійними труднощами з настанням чи тривалістю сну або відсутністю відчуття відновлення після сну з подальшим погіршенням самопочуття у денний час. Порушення сну при безсонні зазвичай проявляються у вигляді проблем з засинанням, збереженням безперервності сну або пробудженням надто рано вранці задовго до бажаного часу, незалежно від відповідних обставин для сну щоночі. Безсоння може суттєво впливати на роботу вдень, що призводить до зниження продуктивності на робочому місці, схильності до помилок і нещасних випадків, нездатності зосередитися, частих денних снів, та як наслідок низької якості життя [17].

Безсоння може виникати самотійно або поряд з іншими захворюваннями чи розладами психічного здоров'я та є фактором ризику для розвитку та загострення цих інших розладів, якщо не його лікувати [7].

Порушення сну можуть вплинути як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Зменшення тривалості сну у зв'язку з хронічним розладом безсоння пов'язане з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, цукрового діабету 2 типу, ожиріння, системної гіпертензії, тощо. Безсоння також пов'язане з вищим ризиком виникнення психічних розладів. Постійне порушення сну може збільшити ризик рецидиву депресії, а безсоння, як відомо, є значним фактором ризику суїциду. Нарешті, хронічний розлад безсоння є фактором, що сприяє збільшенню витрат на охорону здоров'я та зниженню якості життя [13].

Історично розлади безсоння поділяються на первинні та вторинні (коморбідні) підтипи на основі діагностичної оцінки клініцистом ролі медичних та/або психіатричних супутніх захворювань у виникненні та підтримці розладу безсоння. Однак після публікації третього видання *Міжнародної класифікації розладів сну* та п'ятого видання *Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів* ця нозологічна дихотомія більше не використовується. Рішення усунути цю відмінність було засновано на спостереженні, що часто важко розрізнити причинно-наслідкові зв'язки між безсонням і супутніми розладами. Крім того, безсоння часто стає самотійним розладом, навіть якщо воно спочатку викликане іншим медичним або психіатричним захворюванням [18].

Хронічне безсоння визначається як симптоми, що виникають щонайменше 3 рази на тиждень протягом принаймні 3 місяців [13]. Хронічний розлад безсоння частіше зустрічається серед жінок, а також тих, хто має медичні чи психічні захворювання. Перебіг хронічного безсоння зазвичай вимірюється роками або навіть десятиліттями, причому рівень спонтанної ремісії зазвичай становить менше 50 %. Ізольовані труднощі із засинанням зустрічаються рідше, ніж труднощі з тривалістю сну, хоча значна частка

людей із безсонням повідомляють про труднощі як із засипанням, так і з його підтриманням [19]. Безсоння часто є стійким, якщо його не лікувати: до 46% пацієнтів мають безсоння щонайменше 3 роки [13].

Таким чином, фармакотерапія безсоння є загальноприйнятною, а снодійні засоби є одними з найбільш часто призначених ліків. Старі лікарські засоби від безсоння обмежені їх побічними ефектами і вузьким терапевтичним діапазоном. Новіші снодійні, з іншого боку, показали кращий профіль безпеки та довгострокову ефективність. Хоча деякі дослідження показали, що тривале використання снодійних засобів пов'язане з несприятливими наслідками, поточні дані є сумнівними. Рішення про лікування хронічного безсоння за допомогою довготривалих снодійних препаратів має бути індивідуальним і збалансувати потенційні ризики продовження використання снодійних препаратів з ризиками нелікованого стійкого безсоння та пов'язаних із цим функціональних обмежень [13].

Сон — це складний процес, у якому беруть участь різні відділи мозку. Наразі не існує загальноприйнятої моделі процесу «виникнення» безсоння. Пропоновані описи безсоння включають моделі, які зосереджуються на нейробіологічних, поведінкових, когнітивних та емоційних факторах. Незважаючи на відсутність чіткої, детальної патофізіології, вважається, що безсоння виникає внаслідок порушення регуляції гомеостатичних процесів й циркадних ритмів, які регулюють сон та неспання [20].

Структуру сну людини характеризують дві фази: сон із нешвидкими рухами очей (Non-rapid eye movement - NREM) та сон із швидкими рухами очей (Rapid eye movement - REM). Фізіологічний сон включає фази NREM і REM, які чергуються у безперервному циклі, відомому як «Архітектура сну» [21]. Типовий нічний сон складається з 4-6 циклів сну по 90-120 хвилин, кожен з яких включає періоди NREM (80% загального часу сну), за яким слідує період REM (20% загального часу) [22].

Безсоння залучає головним чином висхідну ретикулярну систему активації (ascending reticular activation system - ARAS), яка керує неспанням, і

вентролатеральне преоптичне ядро (ventrolateral preoptic nucleus -VLPO), яке впливає на сон. Чергування активації та пригнічення ARAS і VLPO вказують на те, що неспання та сон зазвичай виключають одне одного. Зокрема, ARAS відповідає за стимуляцію різних кіркових областей, таких як система орексину, яка блокує VLPO для підтримки неспання. VLPO працює шляхом пригнічення ARAS, головним чином через 2 нейромедіатори: гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) і галанін. Багато фармакологічних агентів, які використовуються для лікування безсоння, націлені на одну або більше цих областей і нейромедіаторів [20].

З нейробіологічної точки зору, сон — це чітко регульований фізіологічний стан із кількома нейронними субстратами для сну та неспання, які широко розподілені по всьому мозку (рис. 1.1).

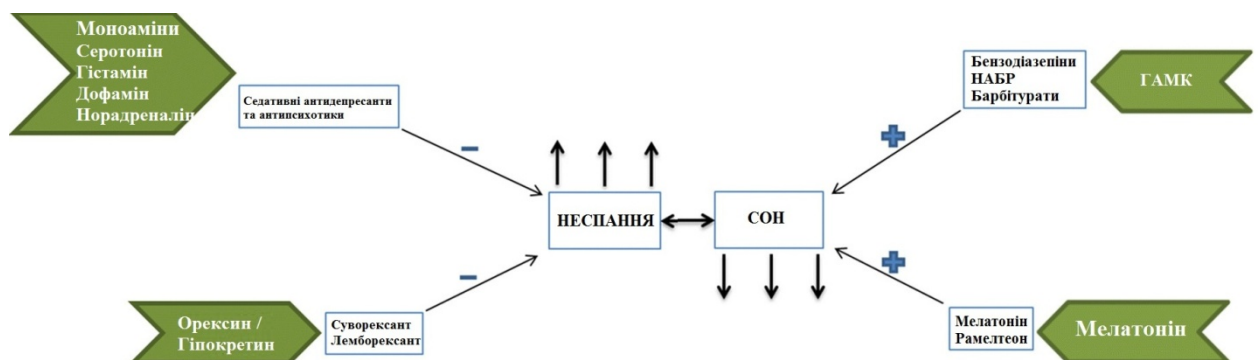


Рисунок 1.1 - Нейробіологія сну та неспання та механізми дії снодійних [13]

Моноамінергічна (дофамін, норадреналін, гістамін) та холінергічна системи сприяють неспанню, тоді як ГАМК-ергічні системи в преоптичному ядрі та стовбурі мозку сприяють сну. Декілька снодійних діють, впливаючи на рецептори ГАМК_A. Ці комплексні рецептори є гетерогенними пентамерними мембранними білками, які широко розсіяні по всій центральній нервовій системі. Вони є рецепторами-мішенями для бензодіазепінів і барбітуратів, а також небензодіазепінових агоністів бензодіазепінових рецепторів - НАБР (Z-препаратів). Вважається, що ці препарати опосередковують їх анксиолітичну, седативну, міорелаксуючу та протисудомну дію через ГАМК-опосередковане інгібування. Нещодавно

відкрита система гіпокретин/орексин регулює неспання та пригнічує сон із швидкими рухами очей, забезпечуючи збудливий вхід до моноамінергічної та холінергічної систем. Ці системи взаємодіють із циркадним "водієм" ритму, розташованим у супрахіазматичному ядрі, для створення нормальних циклів сну та неспання. Таким чином, механізми, що беруть участь у сприянні сну та неспанню, є обширними та включають численні нейромедіатори, які пропонують численні цілі лікування безсоння [13].

Далі розглянемо детальніше основні лікарські засоби для лікування безсоння.

1.2 Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів для лікування безсоння

Розлад сну слід активно лікувати, коли він з'являється. За наявності супутніх захворювань, базуючись на клінічних даних, необхідно прийняти рішення: безсоння чи супутній стан лікувати спочатку, або ж лікувати одночасно обидва [23]. Лікування безсоння має включати мультидисциплінарний підхід, зосереджуючись на впровадженні поведінкових втручань, покращенні гігієни сну, управлінні психологічними стресовими факторами, гіпнотичному лікуванні та фармакологічній терапії. Як найбільш ефективні методи лікування використовують когнітивно-поведінкову терапію безсоння (КПТ-Б) в поєднанні з фармакотерапією, щоб мінімізувати необхідну дозу та будь-які побічні ефекти, що виникають [17].

Більшість нещодавніх досліджень стверджують, що КПТ-Б слід використовувати як лікування першої лінії безсоння у дорослих будь-якого віку, незалежно від супутніх захворювань [23]. Проте, у випадках, коли КПТ-Б є неефективною, раціональним є фармакологічне втручання. Серед доступних фармакологічних варіантів агоністи рецепторів ГАМК, такі як бензодіазепіни та Z-препарати, включаючи золпідем, залеплон, зопіклон і есзопіклон, які тривалий час використовуються для лікування безсоння, а також агоністи рецепторів мелатоніну: рамелтеон і мелатонін пролонгованої дії 2 мг, які представляють нові важливі терапевтичні варіанти, що впливають

на циркадну регуляцію сну [19]. Детальніше основні класи препаратів, що використовуються для лікування безсоння, наведені у *таблиці 1.1* [23].

Таблиця 1.1

Основні групи лікарських засобів, що використовуються для лікування безсоння

Група лікарських засобів	Представники
Бензодіазепіни	Діазепам, флунітразепам, флуразепам, лорметазепам, нітразепам, оксазепам, темазепам, триазолам
Небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів	Залеплон, золпідем, зопіклон, есзопіклон
Седативні антидепресанти	Агомелатин, амітриптилін, доксерін, міансерин, міртазапін, тразодон, триміпрамін
Антипсихотики	Хлорпротиксен, левомепромазин, мелперон, оланзапін, піпамперон, протипендил, кветіапін
Антигістамінні засоби	Димедрол, доксиламін, гідроксизин, прометазин
Агоністи рецепторів мелатоніну	Мелатонін швидкого вивільнення, рамелтеон, мелатонін пролонгованої дії
Антагоністи рецепторів орексину	Даридорексант

На *рис. 1.2* зображено узагальнений вплив гіпнотиків на циркадний ритм [24].

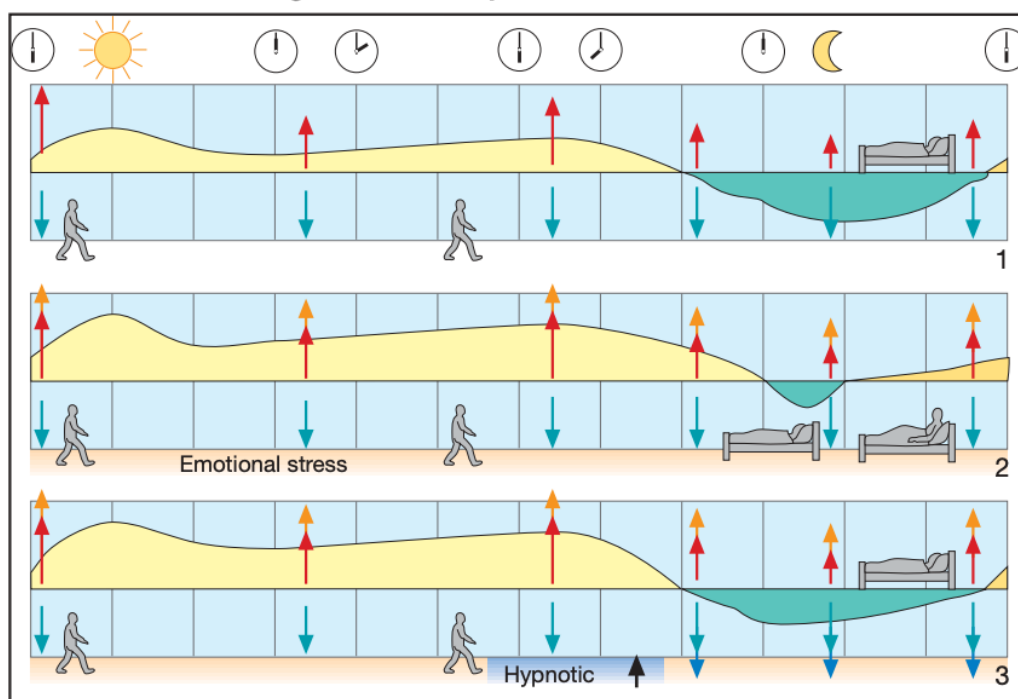


Рисунок 1.2 Циркадний ритм: нормальний стан (1), інсомнія (2), вплив гіпнотиків (3)

Згідно отриманих даних, бензодіазепіни та агоністи рецепторів бензодіазепіну можна використовувати для короткострокового лікування безсоння (≤ 4 тижнів) [23].

Небензодіазепінові снодійні, такі як золпідем, есзопіклон, залеплон, найчастіше використовуються як додаткове лікування. Одним з найбільш використовуваних з цих снодійних є золпідем, який, однак, має досить широкий спектр побічних реакцій [17].

Хоча бензодіазепіни та небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів (тобто седативно-снодійні) є ефективними препаратами, які часто призначаються, вони відносно протипоказані пацієнтам старше 65 років через ризик частих падінь, зниження когнітивних здібностей та потенційну можливість появи симптомів відміни після тривалого лікування [9].

Низькі дози седативних антидепресантів можна розглядати для короткочасного лікування безсоння [23]. Доксепін і тразодон є антидепресантами, які призначають як снодійні засоби найчастіше. Показано, що доксепін ефективний у покращенні підтримки сну та загальної тривалості

сну, але з мінімальним впливом на початок сну. Дослідження лікарського засобу в когорті пацієнтів літнього віку підтвердили його безпечність. Повідомляється, що основними побічними ефектами докsepіну є головний біль та сонливість [13].

Схожі побічні ефекти демонструє і тразодон, який широко використовується для лікування безсоння в дозах від 50 до 150 мг, особливо у пацієнтів із супутньою психічною патологією, де є певні докази, що підтверджують його ефективність [13].

Антагоністи рецепторів орексину, такі як алморексант, суворексант і лемборексант, значно покращують загальний час сну та, згідно дослідження авторів, належать до ефективних лікарських засобів із відносно хорошою переносимістю та меншим ризиком побічних ефектів [25]. Відповідно до медичних показань, їх можна використовувати для лікування безсоння протягом періоду до 3 місяців [23].

Подвійні антагоністи рецепторів орексину (dual orexin receptor antagonists — DORA) — це новий клас ліків для лікування безсоння, які пригнічують неспання, але не мають седативного ефекту. Профіль безпеки та новий механізм дії роблять їх привабливими для пацієнтів із хронічним безсонням. Було показано, що вони усувають безсоння як на початку сну, так і підтримують сон, зменшуючи порушення наступного дня. Відсутні докази, що використання DORA може спричинити безсоння, викликати залежність або синдром відміни. Даридорексант — це новий DORA, схвалений для лікування безсоння у дорослих. Період напіввиведення лікарського засобу становить напіввиведення 8 годин, що мінімізує ризик накопичення. Ефективність даридорексанту була продемонстрована в одному 12-місячному дослідженні. Результати дослідження показали, що лікарський засіб значно покращував якість сну та зменшував час засинання у пацієнтів з безсонням [20].

Через недостатню кількість доказів і можливі ризики антипсихотики та антигістамінні препарати не рекомендуються для лікування безсоння [23].

Початкові рекомендації щодо фармакотерапії хронічного безсоння рекомендували використання ліків до 4 тижнів і базувалися на дослідженнях короткочасного снодійного застосування із середньою тривалістю клінічних випробувань 1 тиждень. Більш пізні дослідження вивчали використання снодійних препаратів протягом 12-місячного періоду, і, як наслідок, есзопіклон і золпідем пролонгованого вивільнення тепер схвалені американським Управлінням продовольства та медикаментів (Food and Drug Administration - FDA) для тривалого використання [13].

Мелатонін викликає зростаючий інтерес як засіб для лікування безсоння, тому його фармакологічні характеристики розглянуті в наступному підрозділі.

1.3 Огляд ролі мелатоніну для лікування безсоння

Мелатонін — це гормон, який виробляється шишкоподібною залозою і є хронобіотичним агентом, який регулює цикл сну та неспання [13]. Виробництво ендогенного мелатоніну починається з триптофану, який перетворюється в серотонін за допомогою кількох етапів в інших частинах мозку. Частина виробленого серотоніну проходить до шишкоподібної залози, перетворюючись на мелатонін [26]. Триптофан перетворюється на 5-ОН триптофан під дією триптофан-5-гідроксилази (tryptophan-5-hydroxylase - TPH) і в серотонін під дією декарбоксилази ароматичних амінокислот (aromatic amino acids decarboxylase - AAD). Потім серотонін під дією арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (arylalkylamine-N-acetyltransferase - AANAT) та гідроксиіндол-O-метилтрансферази (hydroxyindole-O-methyltransferase - HMT) перетворюється на мелатонін (рис 1.3).

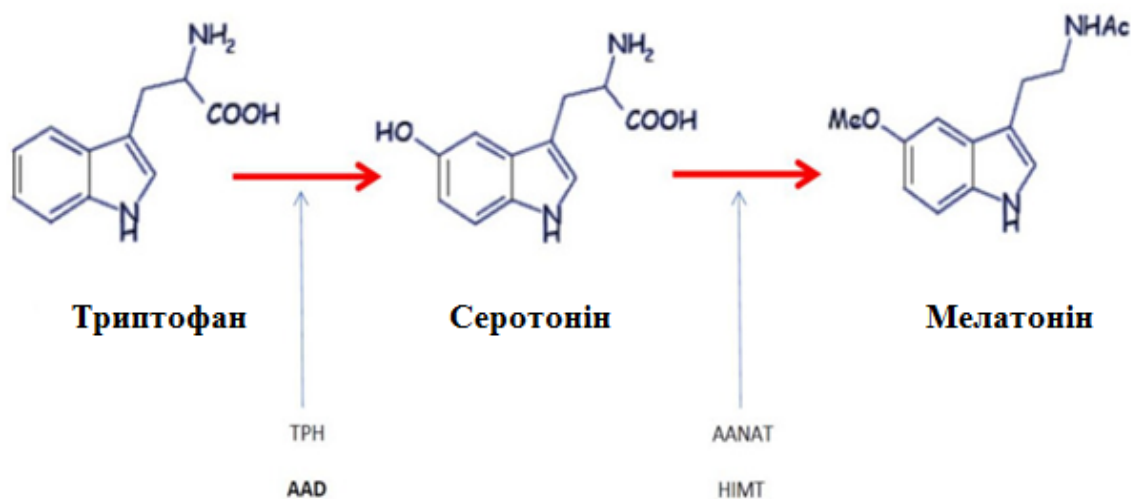


Рисунок 1.3 Механізм синтезу мелатоніну [27]

У шишкоподібній залозі ссавців біосинтез мелатоніну синхронізується циклом світло/темрява через супрахізматичне ядро, координатор циркадних ритмів організму. Після активації світлом, що надходить через нейрони сітківки, супрахізматичне ядро посилає гальмівний сигнал до норадренергічних нейронів шишкоподібної залози, які беруть безпосередню участь у синтезі мелатоніну. З іншого боку, темрява активує ці норадренергічні нейрони з подальшим вивільненням норадреналіну та активацією специфічних рецепторів, присутніх на клітинах шишкоподібної залози, які, у свою чергу, стимулюють вироблення N-ацетилтрансферази та біосинтез мелатоніну. Таким чином, цикл світло/темрява визначає справжній циркадний ритм у вивільненні мелатоніну, який має максимальний пік приблизно о 2–3 годині ночі та досягає найнижчого рівня о 12 годині дня. Через велику чутливість мелатоніну до циклу світла/темряви, його секреція, крім щоденного ритму, також модулюється сезонним ритмом, з більшим виробництвом мелатоніну взимку [28].

Фармакокінетика та фармакодинаміка мелатоніну. Екзогенний мелатонін був добре вивчений як фармакотерапія безсоння та розладів циркадного ритму у дорослих. Існують різні лікарські форми мелатоніну: оральні таблетки та розчини, ректальні супозиторії, трансдермальні пластирі [26].

При прийомі перорально біодоступність мелатоніну становить 15% через інтенсивний метаболізм першого проходження, хоча цей показник дуже варіює [29]. Крім того, їжа уповільнює всмоктування мелатоніну, причому час пікової концентрації збільшується з 0,75 години натще до 3 годин, якщо приймати з їжею [29].

Згідно одного дослідження, мелатонін, що вводиться ректально та вагінально, може служити відповідною альтернативою стандартній пероральній терапії мелатоніном. Трансдермальна доставка мелатоніну показала розширене всмоктування і може бути застосована, якщо передбачається тривалий ефект. Внутрішньоміхурове введення, як і очікувалося, продемонструвало дуже обмежену біодоступність. Мелатонін, введений цими шляхами, був безпечним [30].

Зазвичай у пацієнтів молодого віку фармакокінетичні дослідження показують, що композиції з негайним вивільненням досягають піку приблизно між 20 хвилинами та 2 годинами та демонструють короткий період напіввиведення з крові. Формула мелатоніну пролонгованої дії (PR-мелатонін) призводить до досягнення пікових рівнів у плазмі через 2,6 години після прийому, які зберігаються щонайменше 3,5 години.

Мелатонін метаболізується ферментами цитохрому P450 (CYP1A2 (90%), CYP1A1 та CYP2C19) [26]. Варто зауважити, зважаючи на це, що одночасне застосування мелатоніну з протиепілептичними та антидепресантними препаратами (включаючи флувоксамін та циталопрам) потенційно може впливати на метаболізм, знижуючи його, що призведе до подовження часу дії препарату та надмірного седативного ефекту [29,31]

Було показано, що мелатонін знижує ефективність блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну. Доза 5 мг мелатоніну протягом чотирьох тижнів у тих, хто приймав ніфедипін, призвела до підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску на 6,5 і 4,5 мм рт.ст. відповідно. Також варто враховувати антигіпертензивний ефект мелатоніну: існує ймовірність змін артеріального тиску при додаванні мелатоніну пацієнтам літнього віку, які приймають

антигіпертензивні препарати. Є повідомлення про випадки посилення кровотечі у пацієнтів, які приймали як мелатонін, так і варфарин, хоча про кровотечі, що загрожують життю, не повідомлялося. Клініцисти повинні розглянути можливість збільшення частоти моніторингу коагуляції для пацієнтів, які приймають цю комбінацію [29].

Метаболізм мелатоніну відбувається шляхом гідроксилювання, перетворюючи його на 6-гідроксимелатонін. Таким чином, він кон'югується з сірчаною або глюкуроною кислотою та виводиться із сечею. Менша кількість виводиться з калом [26].

Основною функцією мелатоніну є участь у регуляції циклів сну та неспання в організмі через взаємодію з рецепторами MT1 та MT2 [26]. При зовнішньому введенні мелатонін демонструє ті ж ефекти, що й ендогенний мелатонін, сприяючи регуляції сну [28]. На *рис. 1.4* зображено молекулярні механізми дії мелатоніну [32].

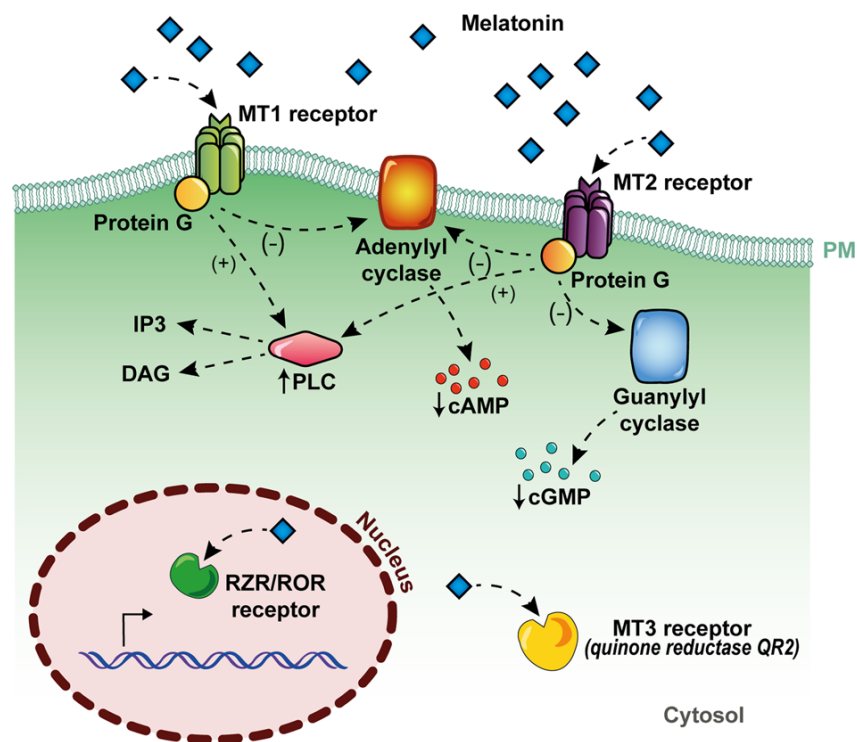


Рисунок 1.4 Молекулярні механізми дії мелатоніну

Примітка: мелатонін може діяти як через рецепторні, так і через рецептор-нерелевантні механізми. Рецептор-нерелевантні механізми включають прямий вплив мелатоніну на інші молекули, що переважно пов'язано з його антиоксидантною та

радикалопоглинаючою дією. Мелатонін може також взаємодіяти через специфічні клітинні рецептори, зокрема через мембранні рецептори мелатоніну MT1 і MT2, які є білками з сімома трансмембранними доменами, що належать до суперсімейства рецепторів, пов'язаних з G-білками (GPCR), або через цитозольний фермент QR2 (також відомий як MT3) і ядерні рецептори RZR/ROR.

Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень мелатоніну продемонстрував покращення настання сну та збільшення загальної тривалості сну, але ці ефекти менші, ніж у бензодіазепінів, НАБР та інших снодійних засобів [13]. Як стверджують автори іншого мета-аналізу, дані щодо ефективності, продемонстрованої мелатоніном не є клінічно значущими [33].

За результатами одного з досліджень, мелатонін швидкого вивільнення загалом не є ефективним у лікуванні безсоння, якщо не беруть участь циркадні фактори. Проте, може бути ефективним тривале лікування розладу безсоння мелатоніном пролонгованої дії у пацієнтів старше 55 років (до 3 місяців) [23]. Мелатонін також продемонстрував ефективність у подовженні тривалості періоду пробудження після настання сну та поліпшенні якості сну шляхом зменшення частоти нічних пробуджень без істотних змін фізіологічної структури сну [28].

Мелатонін, як головний регулятор циклу сну/неспанья, відіграє важливу фізіологічну та фармакологічну роль у контролі нейронної пластичності та нейропротекції. Відповідно, секреція цього гормону досягає максимального рівня під час розвитку мозку (дитинство та підлітковий вік), тоді як вона значно знижується під час старіння, стану, пов'язаного зі зміненим режимом сну та зниженням пластичності нейронів. Загалом ці властивості мелатоніну дозволяють продемонструвати як на експериментальних моделях, так і в клінічних дослідженнях велику хронобіотичну ефективність і вплив екзогенного мелатоніну на сон. При експериментальному цукровому діабеті 1 типу введення мелатоніну щурам у дозі 10 мг/кг на добу перорально сприяло збільшенню площі нейронів у 1,5 рази та кількості їх ядер у 1,2 рази ($p < 0,05$),

а також зменшувало набряк нейрополя, що свідчить про нейропротекторний ефект мелатоніну [34].

Препарат мелатоніну пролонгованої дії, представлений на фармацевтичному ринку як лікарський засіб, нещодавно був рекомендований для лікування безсоння у пацієнтів старше 55 років та для запобігання або уповільнення надто швидкого зниження церебральної функції, яке часто пов'язане з порушеннями ритму сну/неспанья, наявного у людей літнього віку. Крім того, додавання мелатоніну в поєднанні з фізичними вправами значно зменшувало зниження процесу нейрогенезу та попереджувало накопичення β -амілоїду в експериментальній моделі хвороби Альцгеймера [28].

Окрім своїх основних ефектів, мелатонін продемонстрував значний імуномодуючий вплив і антиоксидантну активність. Він також здатен знижувати артеріальний тиск, стимулювати проліферацію остеобластів і пригнічувати резорбцію кісткової тканини. Терапевтичні стратегії, що використовують переваги різноманітних ефектів мелатоніну, залишаються активною областю наукових досліджень [29].

Згідно дослідження авторів, мелатонін у дозі 10 мг демонструє належний профіль безпеки та не асоціюється із серйозними небажаними ефектами порівняно з плацебо. Повідомлялося, що при застосуванні високих доз мелатоніну та препаратів із пролонгованим вивільненням можуть виникати легкі побічні ефекти, такі як сонливість, головний біль і нудота [26]. Водночас, дослідники не змогли виявити LD50 (летальна доза для 50% суб'єктів) у тварин. У дослідженнях на тваринах мелатонін не є смертельним навіть у дозі 800 мг/кг [26].

Мелатонін не асоціюється з порушенням психомоторних функцій, зниженням пам'яті або навичок водіння і не викликає таких побічних ефектів, як похмілля, нічна сплутаність свідомості, падіння, негативний вплив на когнітивні функції наступного дня, відновлення безсоння, а також не формує толерантності або залежності [28].

В той же час, одночасне застосування мелатоніну з бензодіазепінами або золпідемом може призвести до надмірної седатії [26].

Обмеження щодо використання екзогенного мелатоніну в основному пов'язані з вагітністю, оскільки його використання в цей період життя жінки недостатньо вивчено. Відомо, що мелатонін проникає через плаценту і може впливати на циркадні ритми та репродуктивну функцію потомства, що викликає занепокоєння. Однак, існують також дані про можливі захисні ефекти мелатоніну для плоду [28].

Мелатонін вивчали та рекомендували в першу чергу для лікування таких станів: первинне та вікове безсоння, розлад сну, пов'язаний зі зміною часових поясів (джетлаг), порушення сну через позмінну роботу, а також нейродегенеративні розлади [26]. Накопичені дані свідчать про роль мелатоніну пролонгованої дії (2 мг) у лікуванні безсоння, яке супроводжує різноманітні нейропсихіатричні захворювання, такі як шизофренія, токсикоманія, припинення прийому бензодіазепінів, нейрокогнітивні розлади та делірій. Препарати негайного вивільнення (у дозі 3-6 мг) можуть бути корисними для лікування безсоння при нейрокогнітивних розладах й маренні. Екзогенний мелатонін демонструє «хронобіотичну» дію, що може бути ефективною навіть при дозах, що коливаються від 0,125 мг до 5 мг [28]. За даними дослідження, дозування мелатоніну також може варіювати залежно від вікової групи, так ефективними дозами вважаються від 0,5 до 3 мг у дітей, від 3 до 5 мг у підлітків, від 1 до 5 мг у дорослих і від 1 до 6 мг у людей похилого віку [31]. Хоча, автори іншого дослідження стверджують, що при первинному або неускладненому безсонні рекомендована доза мелатоніну з повільним вивірненням становить 2 мг, який необхідно приймати за 1-2 години до сну від 3 до 12 тижнів. При застосуванні у такій схемі він зменшує затримку засинання, покращує якість сну, ранкову бадьорість, та як наслідок, якість життя пацієнтів, не викликаючи серйозних побічних ефектів та симптомів відміни [35].

Результати подвійного плацебо-контрольованого клінічного дослідження, проведеного авторами з участю 80 дітей та підлітків віком від 2 до 17,5 років, показали, що щоденний прийом мелатоніну в дозах 2,5 і 10 мг протягом 104 тижнів, а також протягом 2 тижнів після закінчення терапії для оцінки ефекту відміни є безпечним і ефективним для тривалого лікування дітей і підлітків з розладами аутистичного спектру і безсонням [36]. Дослідження не виявило жодних шкідливих впливів на пубертатний ріст і розвиток, а також не було зафіксовано жодних проблем, пов'язаних із застосуванням або припиненням прийому мелатоніну.

Враховуючи дані огляду, проведеного авторами, при застосуванні мелатоніну різними групами, повідомлялося, про покращення якості сну та ранкову бадьорість, сприяння настанню сну, зменшення кількості нічних пробуджень, та продовження тривалості сну, а також зменшення залежності від бензодіазепінів, тяжкості захворювання у дітей з атопічним дерматитом. Важливим показником була відсутність проблем з безпекою при супутній терапії антигіпертензивними, протидіабетичними, гіполіпідемічними або протизапальними препаратами [31]. Проте, часто отримані результати не були клінічно значущими та не оцінювалися у довгостроковій перспективі. Автори іншого дослідження також стверджують, що мелатонін може прискорити час настання сну, але ефект незначний та мінливий. У дітей з вадами нервового розвитку мелатонін має найбільший вплив на початок сну, але мало впливає на ефективність сну [37].

Відсутні докази того, що мелатонін ефективний при розладах сну у пацієнтів із помірною та важкою деменцією через хворобу Альцгеймера. Проте, головною перевагою мелатоніну є те, що він має сприятливий профіль і добре переноситься, при його застосуванні відсутні серйозні побічні ефекти [31]. Однак загальновизнано, що довгострокові наслідки прийому екзогенного мелатоніну недостатньо вивчені і потребують додаткового дослідження [38].

Найголовнішою проблемою при застосуванні мелатоніну є те, що наразі дуже мало препаратів зареєстровані як лікарські засоби. В США мелатонін

вважається харчовою добавкою і не регулюється FDA [13]. У 2007 році Європейське агентство з лікарських засобів дозволило використання мелатоніну 2 мг пролонгованої дії як ліки, але найчастіше його також використовують як харчову добавку [28]. Станом на 2024 рік в Україні зареєстровано лише 2 лікарські засоби на основі мелатоніну - у формі таблеток та порошку [39], всі інші препарати мелатоніну, наявні на ринку – харчові добавки. Дослідження показали, що існує велика варіація вмісту мелатоніну в харчових добавках порівнянні з тим, що рекламується на етикетці [13]. Це може суттєво впливати на ефективність та безпеку при його застосуванні. Зважаючи на це, у відповідних юрисдикціях клініцисти повинні рекомендувати пацієнтам споживати мелатонін у формі, яка регулюється як ліки, а не як дієтична добавка [29].

Для досягнення високої якості медичної допомоги та оптимізації терапевтичних результатів у пацієнтів з безсонням важливою задачею є дослідження аспектів фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів на основі мелатоніну.

Розділ II. Матеріали та методи досліджень

2.1. Характеристика об'єкту та методів дослідження

У даному розділі описані основні методи та матеріали, які було використано в дослідженні.

Об'єкт дослідження: мелатонін як засіб для лікування безсоння.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка пацієнтів, що застосовують мелатонін при безсонні, в тому числі з наявними супутніми захворюваннями.

Матеріалами дослідження були:

- дані листка призначення пацієнтки в одному з клінічних випадків застосування мелатоніну при наявності супутніх захворювань;
- результати анкетного опитування фармацевтичних працівників (асистентів фармацевтів, фармацевтів та завідуючих аптеками) щодо їх досвіду при відпуску препаратів мелатоніну.

Для реалізації поставленої мети та завдань дослідження було використано основні методи досліджень, а саме: бібліосемантичний, аналітичний, опитувальний, статистичний та графічний.

Бібліосемантичний – для аналізу науково-літературних джерел щодо проблеми безсоння та клінічних даних про використання лікарських засобів для лікування цієї патології, в тому числі, препаратів мелатоніну.

Аналітичний - для опрацювання даних листа призначення пацієнтки з метою оцінки сумісності призначених препаратів та коректності їх призначення.

Опитувальний – для анкетування фармацевтичних працівників.

Статистичний – для опрацювання отриманих результатів дослідження.

Графічний – для представлення статистично опрацьованих результатів дослідження у вигляді діаграм та графіків, що полегшують сприйняття.

2.2. Методика дослідження

Перша частина дослідження (опис клінічного випадку) проводилася шляхом аналізування листка призначення пацієнтки зі скаргами на безсоння.

Важливим аспектом цього дослідження було вивчення можливих небажаних взаємодій при застосуванні мелатоніну у хворих з супутніми патологіями. Можливі взаємодії призначених препаратів були перевірені на за допомогою інтернет-ресурсу *Drug Interaction Checker* [40].

Друга - основна частина дослідження, включала в себе проведення анонімного анкетного опитування фармацевтичних працівників щодо їх досвіду надання фармацевтичної опіки при відпуску препаратів мелатоніну пацієнтам з безсонням. Анкета (*Додаток 1*) була розроблена з використанням платформи Google forms та поширена серед фармацевтичних працівників засобами електронної комунікації. Перший блок питань мав на меті статистично узагальнити респондентів за посадою та досвідом роботи. Наступні питання - для визначення основних груп пацієнтів за статтю та віком. В основному блоці запитань головна роль відводилася розумінню фармацевтичними працівниками показань до застосування, протипоказань, побічних ефектів препаратів мелатоніну, можливих ризиків його взаємодії з іншими лікарськими засобами та застосування цих знань при наданні фармацевтичної опіки відвідувачам.

Анкетування проводилося з 26 липня 2024 по 13 вересня 2024. Респондентам необхідно було вибрати одну чи декілька з пропонованих відповідей, або ж відповісти розширено на питання, коли серед пропонованих не було задовільної відповіді. Всього в опитуванні прийняв участь 51 фармацевтичний працівник. Після завершення анкетування, отримані результати були статистично опрацьовані та узагальнені у вигляді діаграм та графіків.

Розділ III. Результати дослідження фармацевтичної опіки при відпуску препаратів мелатоніну пацієнтам з безсонням

3.1 Результати аналізу клінічного випадку

У таблиці 3.1 виділено дані щодо стану пацієнтки та призначеного їй лікування.

Таблиця 3.1

Дані листка призначення пацієнтки

Прізвище	Шаботенко
Вік	87 років
Стать	Жіноча
Основний діагноз	Сечокам'яна хвороба: камінь лівого сечоводу. Гострий обструктивний лівобічний пієлонефрит.
Супутні захворювання	Артеріальна гіпертензія, інсомнія
Призначене лікування	1- Пантопразол, 2 - перепарат електролітів (натрію лактат, натрію хлорид, магнію хлорид, сорбітол, кальцію хлорид, калію хлорид), 3 - панкреатин, 4 - домперидон, 5 - левофлоксацин, 6 - отилонію бромід, 7 - рослинний гепатопротектор (екстракти рутки лікарської та розторопші плямистої), 8- небіволол, 9 - лізиноприл, 10 - дилтіазем, 11- мелатонін.

В ході аналізу було оцінено наявність у пацієнтки факторів, що змінюють реакцію організму та призначені лікарські засоби (таблиця 3.2).

Фактори, що змінюють реакцію організму на лікарські засоби

№ з/п	МНН	Супутні захворювання	Фармако-генетичні Фактори	Інші фактори	Заходи профілактики
1	Пантопразол	-	3 % європейців повільні метаболізатори	-	Фармако-генетичне тестування
2	Перепарат електролітів	-	-	-	-
3	Панкреатин	-	-	-	-
4	Домперидон	Порушення функції нирок (подовження виведення препарату), АГ	-	Літній вік	Слідкувати за дозуванням, уникати одночасного прийому із засобами, які подовжують інтервал QT
5	Левовфлоксацин	Порушення функції нирок (зниження кліренсу)	-	Літній вік	Корекція дози
6	Отилонію бромід	-	-	-	-
7	Рослинний гепатопротектор	-	-	-	-
8	Небіволол	-	Генетичний поліморфізм CYP2D6	Літній вік	Фармакогенетичне тестування. Особи з повільним метаболізмом можуть потребувати нижчих доз.
9	Лізиноприл	Порушення функції нирок (зниження кліренсу). Порушення електролітного балансу	-	Літній вік	Корекція дози з урахуванням віку та функції нирок, уникнення прийому калійвмісних препаратів та продуктів.
10	Дилтіазем		-	Літній вік	Розпочинати прийом з нижчих доз
11	Мелатонін	-	-	Літній вік	Правильна схема дозування

Як показали результати, основним фактором, який може вплинути на реакцію організму на призначені лікарські засоби є вік пацієнтки, що в більшості випадків потребує коригування схеми дозування. Певний вплив також мають супутні патології, такі як артеріальна гіпертензія та можливе порушення електролітного балансу, які потребують окремої уваги.

Крім того, було оцінено можливі види фармакокінетичної (таблиця 3.3) та фармакодинамічної (таблиця 3.4) взаємодій призначених пацієнтці лікарських засобів.

Примітка: лікарські засоби у таблицях 3.3 та 3.4 позначені цифрами (1-11) відповідно до порядку призначення. Із таблиць вилучено лікарські засоби, з якими не було зафіксовано небажаних взаємодій.

Таблиця 3.3

Фармакокінетична взаємодія лікарських засобів

№	1	2	4	5	7	8	9	10	11
1	X	Зменшення швидкості виведення магнію хлориду	-	Зменшення швидкості виведення левофлоксацину	-	Зниження метаболізму небівололу	Зменшення швидкості виведення лізиноприлу	Зниження метаболізму пантопразолу	-
2	Зменшення швидкості виведення магнію хлориду	X	-	Зменшення швидкості виведення левофлоксацину	-	-	-	-	-
4	-	-	X	-	-	Зниження метаболізму небівололу	-	-	Зниження метаболізму небівололу.
5	Зменшення швидкості виведення левофлоксацину	Зниження абсорбції левофлоксацину Зменшення швидкості виведення левофлоксацину.	-	X	Зменшення виведення левофлоксацину	-	-	-	-
7	-	-	-	Зменшення виведення левофлоксацину	X	-	-	-	Зменшення виведення силібініну
8	Зниження метаболізму небівололу	-	Зниження метаболізму небівололу	-	-	X	-	-	-
9	Зменшення швидкості виведення лізиноприлу	-	-	-	-	-	X	-	-
10	Зниження метаболізму пантопразолу	-	-	-	-	-	-	X	-
11	-	-	Зниження метаболізму домперидону	-	Зменшення виведення силібініну	-	-	-	X

Фармакодинамічна взаємодія лікарських засобів

№	2	4	5	6	8	9	10	11
2	X	-	-	-	Посилення гіперкаліємічної активності та зниження ефективності небівололу	Ризик гіперкаліємії	Ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, зниження ефективності дилтіазему	-
4	-	X	Ризик подовження інтервалу QTc	Зниження ефективності домперidonу	-	-	Ризик подовження інтервалу QTc	-
5	-	Ризик подовження інтервалу QTc	X	Ризик подовження інтервалу QTc	-	-	-	-
6	-	Зниження ефективності домперidonу	Ризик подовження інтервалу QTc.	X	Посилення аритмогенної активності отилоніуму	Ризик гіперкаліємії	Посилення аритмогенної активності отилоніуму	-
8	Ризик гіперкаліємії та зниження ефективності небівололу	-	-	Посилення аритмогенної активності отилоніуму	X	Посилення гіпотензивної дії небівололу.	Посилення аритмогенної активності небівололу	-
9	Ризик гіперкаліємії	-	-	Ризик гіперкаліємії	Посилення гіпотензивної дії небівололу	X	Посилення гіпотензивної дії лізиноприлу	-
10	Ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, зниження ефективності дилтіазему	Ризик подовження інтервалу QTc	-	Посилення аритмогенної активності отилоніуму	Посилення аритмогенної активності небівололу	Посилення гіпотензивної дії лізиноприлу	X	Зниження ефективності дилтіазему
11	-	-	-	-	-	-	Зниження ефективності дилтіазему	X

Результати аналізу клінічного випадку. За результатами аналізу можна зробити висновок, що в цьому випадку фармакотерапія не достатньо обґрунтована, а саме:

- наявна поліпрагмазія (призначено 11 лікарських засобів, які мають значні ризики взаємодії);
- не враховано дані доказової медицини щодо відсутності доведеної ефективності гепатопротекторів;
- не враховано можливий негативний вплив на порушений електролітний баланс при призначенні комбінованого препарату електролітів;

- призначено лікарські засоби, які не використовуються для корекції наявних патологій (панкреатин, рослинний гепатопротектор, пантопразол.)

- отилонію бромід є спазмолітиком, що застосовується при захворюваннях шлуноково-кишкового тракту, для купірування болю при сечокам'яній хворобі та пієлонефриті зазвичай застосовують нестероїдні протизапальні лікарські засоби, такі як диклофенак та кетопрофен.

Крім того, спостерігається нераціональне поєднання лікарських засобів:

- домперидон, дилтіазем, левофлоксацин, отилонію бромід - всі ці препарати можуть подовжувати інтервал QT, а при їх одночасному застосуванні ризик суттєво підвищується.
- одночасне застосування дилтіазему, небівололу та отилонію броміду може призвести до посилення аритмогенної активності препаратів (негативний вплив на провідність та скоротливість міокарда) - їх одночасне застосування не рекомендоване.
- ризик або тяжкість гіперкаліємії може підвищуватися, коли лізіноприл поєднується з отилоніумом та комбінованим препаратом електролітів.

Також корекція дозування може бути необхідна при поєднанні наступних препаратів:

- пантопразолу та левофлоксацину, небівололу, лізіноприлу (через інгібування CYP може знижуватися метаболізм останніх)
- домперидону та дилтіазему, небівололу (через інгібування CYP3A4, і, як наслідок, підвищення ризику виникнення побічних ефектів останніх)
- мелатоніну та домперидону, силібініну (входить до складу рослинного гепатопротектора) - через зменшення метаболізму останніх.

Щодо мелатоніну, він може використовуватися для корекції інсомнії цієї пацієнткою, особливо, зважаючи на його роль при артеріальній гіпертензії (він нормалізує автономну нервову регуляцію серцево-судинної системи переважно в нічний період, що сприяє покращенню порушеного добового профілю артеріального тиску). Можливі ризики його взаємодії з

іншими препаратами незначні (можливий мінімальний вплив на метаболізм та виведення), тому не потребують відміни мелатоніну.

Рекомендації:

а) препарати: пантопразол (має значний вплив на метаболізм інших лікарських засобів, не є препаратом для лікування сечокам'яної хвороби), рослинний гепатопротектор (відсутні докази ефективності), панкреатин (не є препаратом для лікування сечокам'яної хвороби, доцільно застосовувати лише при доведеній недостатності підшлункової залози), комбінований препарат електролітів (комбінація електролітів може посилити порушення електролітного балансу) відмінити для уникнення поліпрагмазії та зниження ризику виникнення побічних ефектів.

б) при наявності сильних болей - рекомендувати застосування препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів.

в) переглянути антигіпертензивну терапію: за можливості - скоротити кількість препаратів, якщо дієвою є лише комбінована терапія, доцільно використати наступну схему: діуретик + інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту + дигідропіридиновий антагоніст кальцію тривалої дії (наприклад, гідрохлортіазид + лізиноприл + амлодипін)

г) слідкувати за показниками серця (існує великий ризик подовження інтервалу QT), за можливості розділити в часі прийом ліків та скоригувати дозування для зменшення проявів побічних ефектів від можливих взаємодій.

д) проінформувати пацієнтку про відмову від можливих шкідливих звичок: паління, вживання алкоголю, важливість правильного харчування, зменшення вживання солі, жирної їжі, вживання великої кількості води та підтримання фізичної активності.

3.2 Результати опитування фармацевтичних працівників

За результатами анкетного опитування було отримано відповіді від 51 фармацевтичного працівника, серед яких 24 особи - фармацевти, 19 - асистенти фармацевтів та 8 - завідувачі аптеками (рис. 3.1).

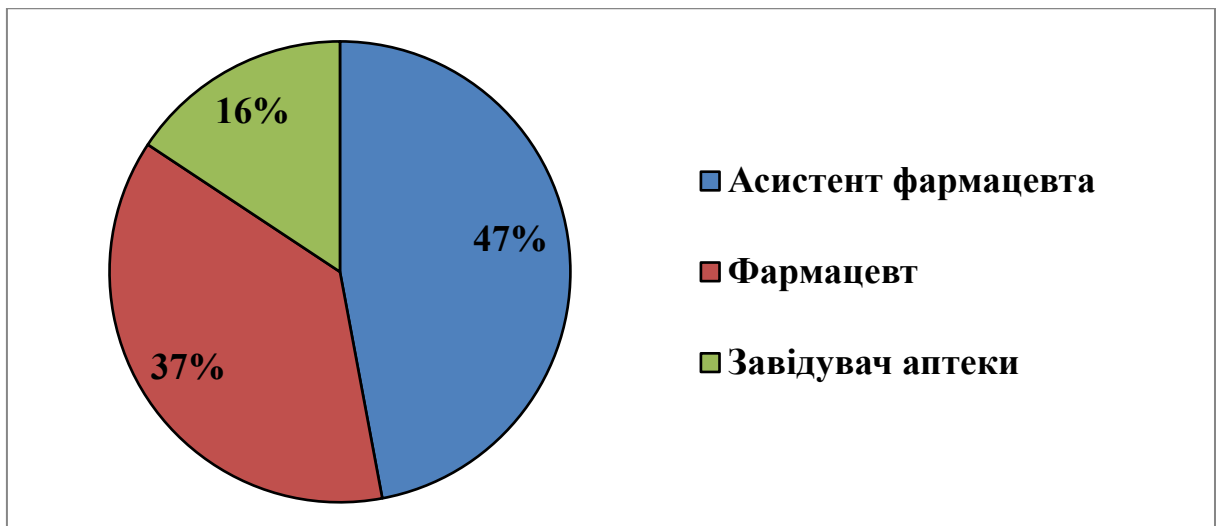


Рис. 3.1 - Розподіл опитуваних фармацевтичних працівників за посадою

Більшість респондентів (24 особи) мають досвід роботи на посаді від 1 до 5 років, 13 осіб мають стаж більше 10 років, 8 осіб - від 5 до 10 років та 6 осіб - менше 1 року (рис. 3.2).

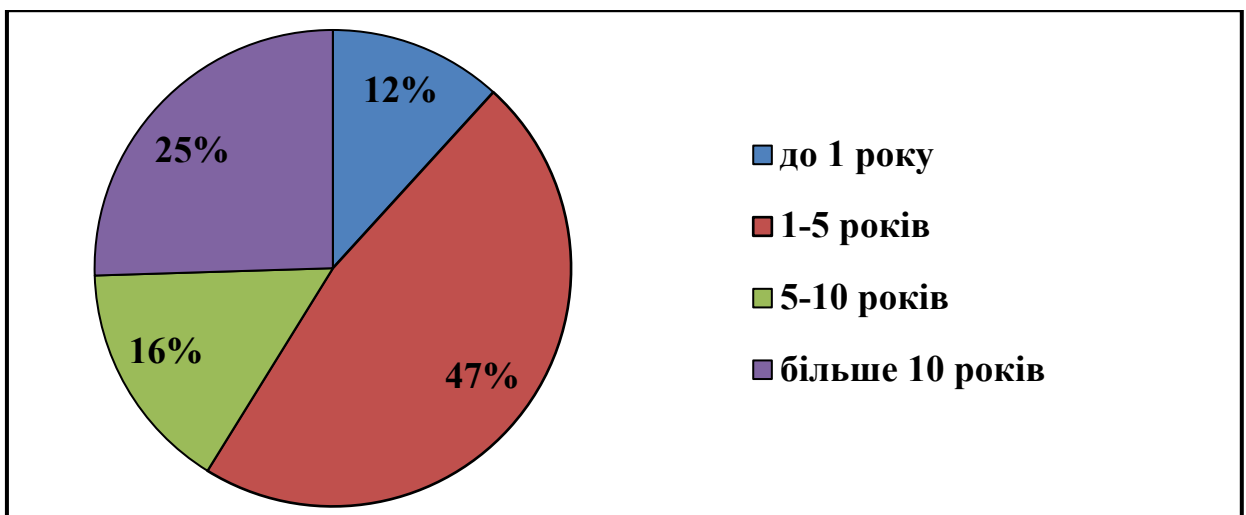


Рис. 3.2 - Досвід роботи опитуваних фармацевтичних працівників

На питання про наявність звернень відвідувачів щодо проблем зі сном всі респонденти відповіли ствердно: з них 28 осіб вказали про високу частоту звернень, 16 та 7 - про середню та низьку частоту звернень відповідно (рис. 3.3).

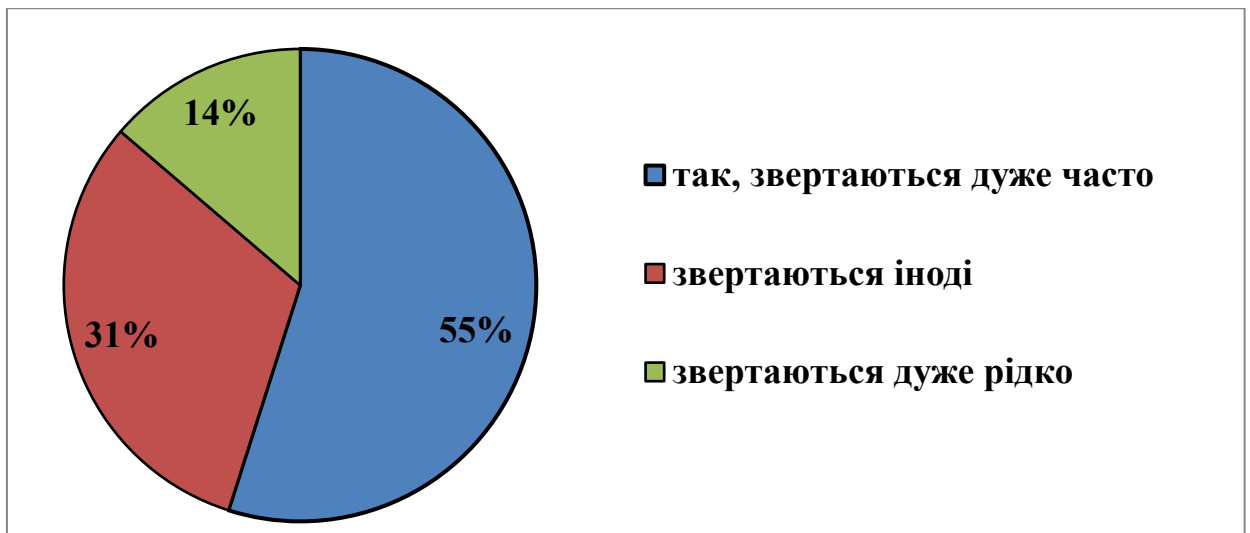


Рис. 3.3 Частота звернень до респондентів з проблемою безсоння

За спостереженнями лише 4 респондентів частіше на проблеми зі сном скаржаться чоловіки, в той час як 24 респонденти відповіли про більшу частоту звернень серед жінок. 23 опитаних не спостерігали суттєвої залежності частоти звернень від статі відвідувача (рис. 3.4)

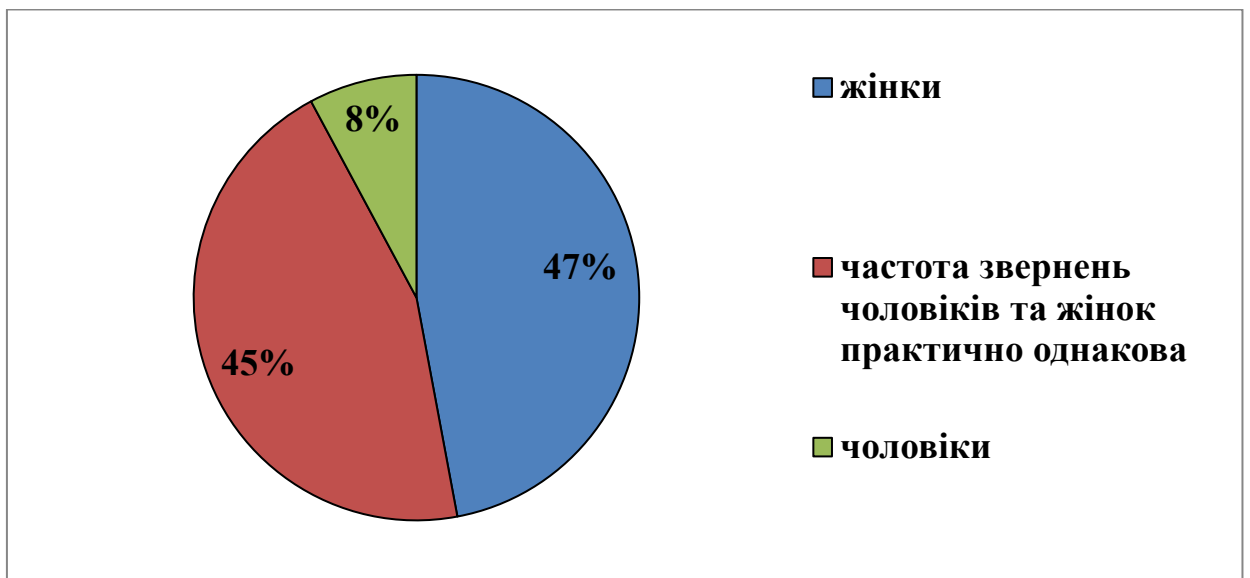


Рис. 3.4 - Гендерна статистика пацієнтів зі скаргами на безсоння

Щодо віку відвідувачів, які зверталися в аптеку з проблемою безсоння, майже половина (24 респонденти) не помічали суттєвої різниці в частоті звернень між різними віковими групами. Проте, за спостереженнями 14 інших - найчастіше це були відвідувачі літнього віку. В свою чергу, 12 респондентів повідомили що такою групою були люди середнього віку. Щодо осіб молодого віку була зафіксована лише 1 відповідь (рис. 3.5).

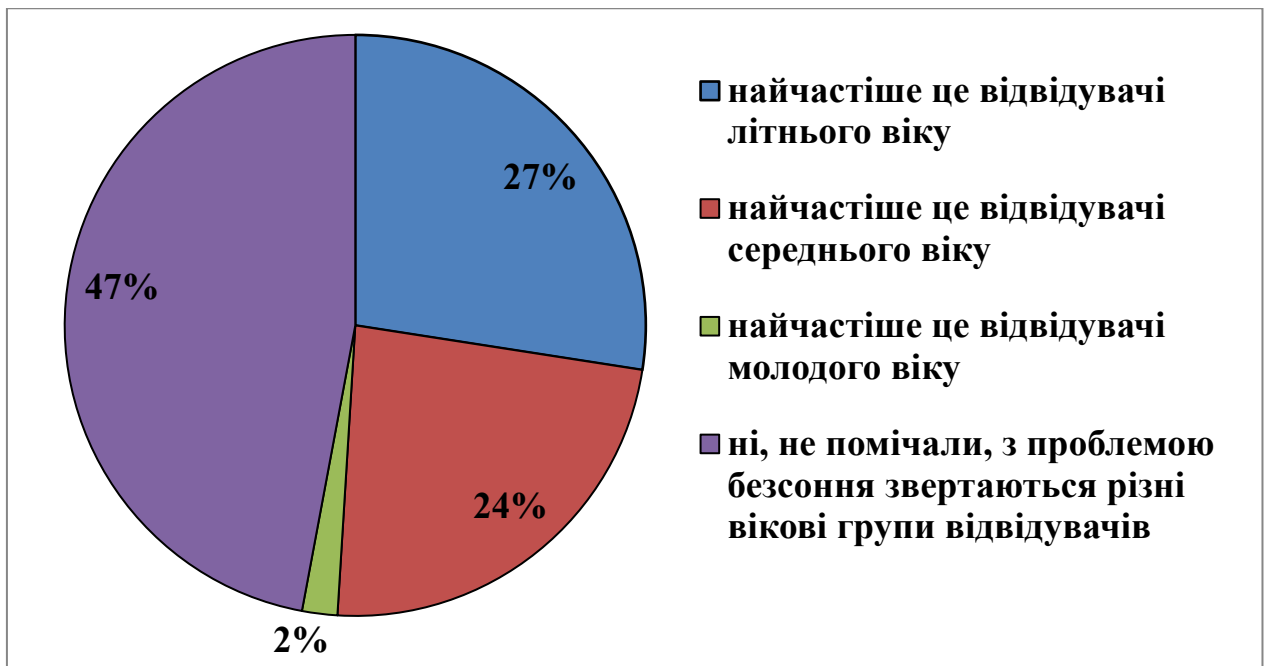


Рис. 3.5 Вікова статистика пацієнтів, що зверталися зі скаргами на безсоння

Лише 15 респондентів повідомили, що відвідувачі звертаються до них з рецептами від лікарів на призначення лікарських засобів для лікування безсоння. В 6 випадках з яких це призначення препаратів мелатоніну, в 9 - інших лікарських засобів. Проте, більшість відвідувачів, як повідомило 36 фармацевтів, при проблемах зі сном звертаються до них саме за рекомендацією (рис. 3.6).

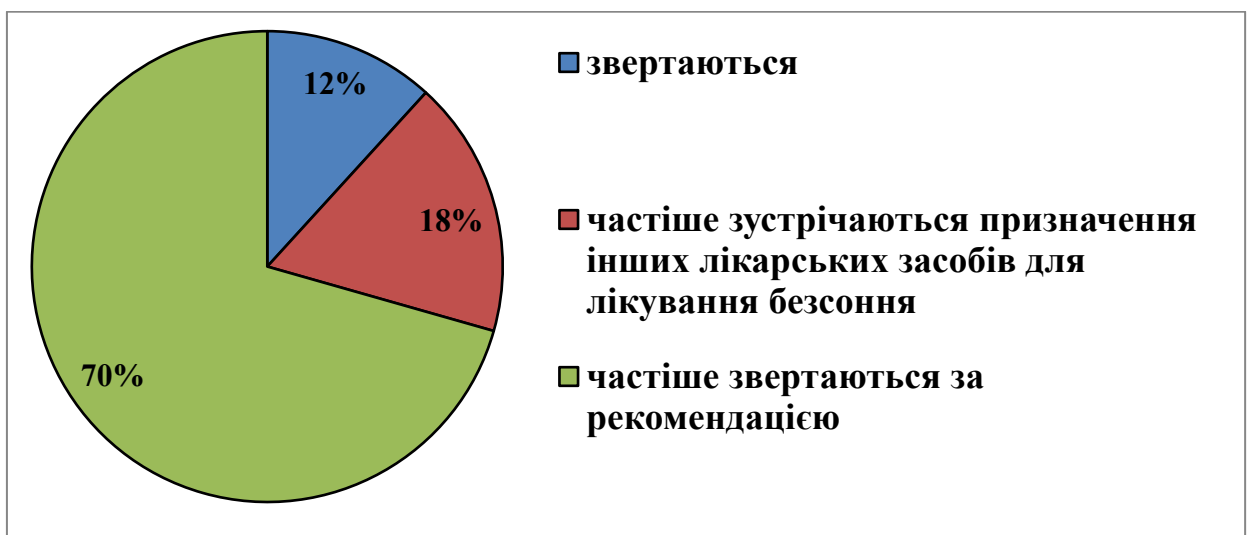


Рис. 3.6 Частота звернень пацієнтів з лікарським призначенням

На запитання "При яких патологіях зі сном Ви б порекомендували відвідувачеві препарат мелатоніну / зустрічали призначення препаратів мелатоніну лікарями?", були запропоновані показання до застосування

мелатоніну. Найбільш очевидними показаннями до застосування на думку опитаних фармацевтичних працівників є проблеми з настанням сну чи його тривалістю, проблеми з якістю сну та великою кількістю нічних пробуджень, первинне та вікове безсоння. Рідше препарати мелатоніну респонденти рекомендують при розладах сну через позмінну роботу чи джетлазі, найменш часто - при нейродегенеративних розладах (рис. 3.7).



Рис. 3.7 Частота призначення/рекомендацій мелатоніну при різних показаннях

При відпуску препаратів мелатоніну 31 з опитаних 51 респондента звертають увагу на супутні захворювання відвідувача самостійно, в той час, як 20 - лише, якщо відвідувач сам їх повідомить про такі (рис. 3.8).

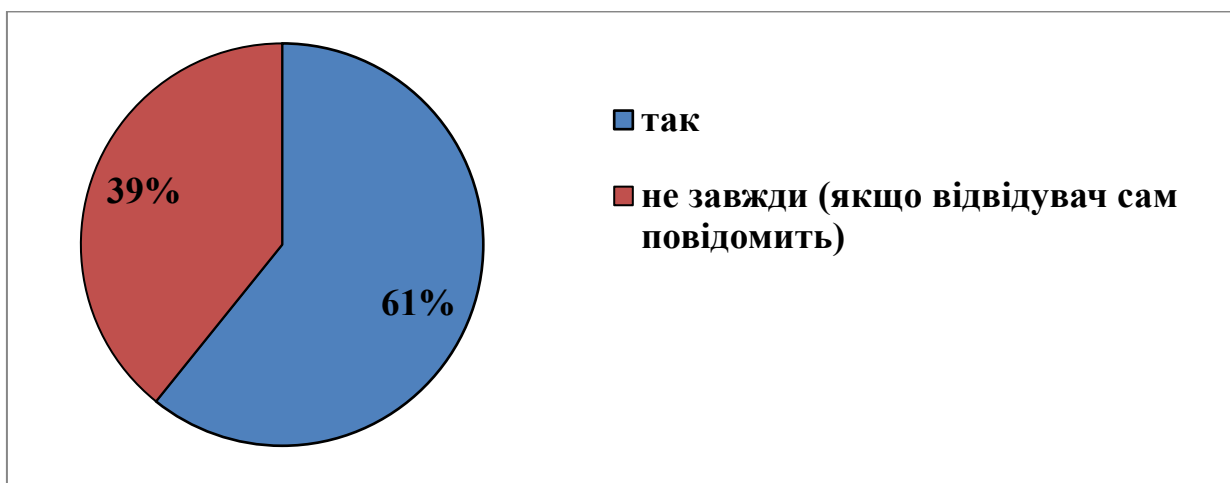


Рис. 3.8 Статистика уточнень про наявність супутніх захворювань

Серед запропонованих варіантів супутніх захворювань, які є протипоказаннями до прийому препаратів мелатоніну 30 опитаних фармацевтичних працівників інформують відвідувачів про ризики застосування препаратів мелатоніну при цукровому діабеті, близько 20 застерігають щодо автоімунних захворювань, епілепсії, лімфогранулематозу, лейкозу, лімфоми, мієломи (рис. 3.9).

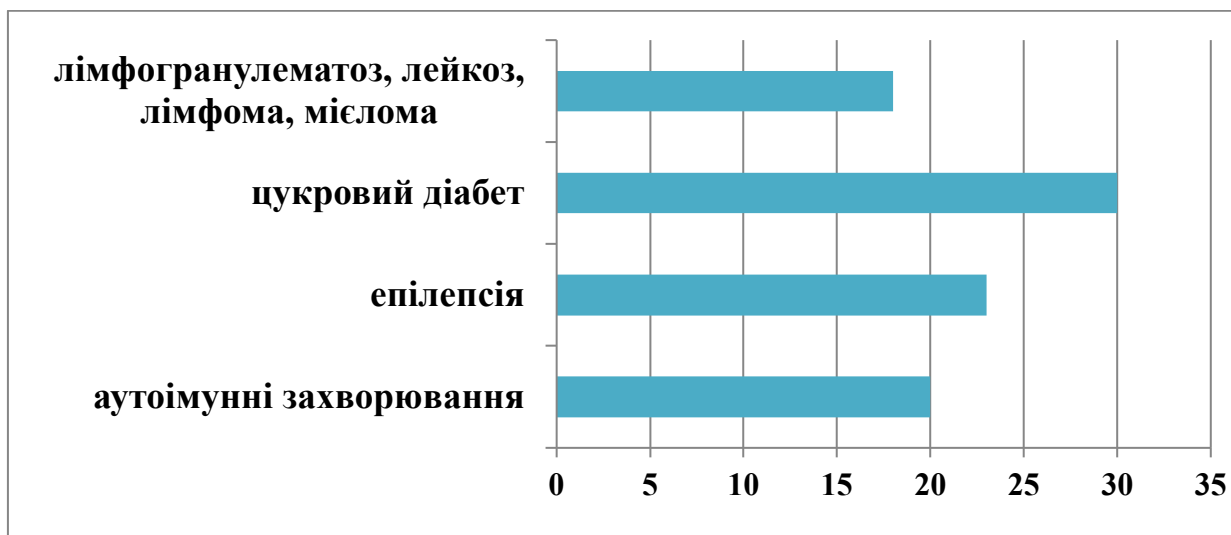


Рис. 3.9 - Статистика застереження щодо супутніх захворювань, які є протипоказаннями до прийому мелатоніну

Щодо наявності побічних ефектів при застосуванні препаратів мелатоніну, 22 респонденти з опитаних отримували зворотній зв'язок від відвідувачів: більшість з яких повідомляли про відсутність будь-яких побічних ефектів, але, були й респонденти, які інформували, що побічні ефекти все ж спостерігалися (Рис. 3.10).

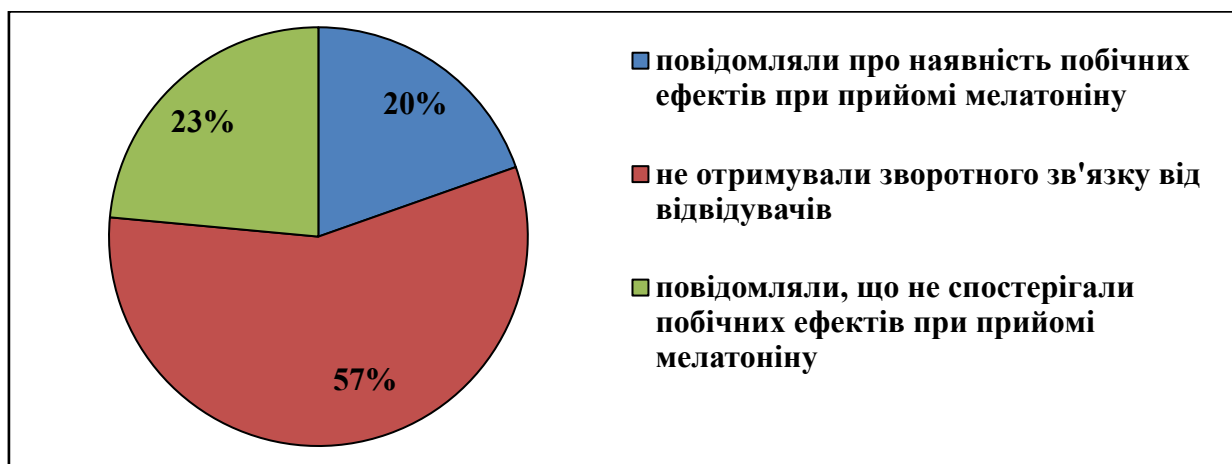


Рис. 3.10 Статистика повідомлень про побічні реакції

Хоча, частота їх виникнення в цілому була невеликою, найчастішим побічним ефектом серед респондентів була сонливість, рідше спостерігалися головний біль та нудота. По одному повідомленню було отримано про відчуття свербіжу шкіри та безсоння чи більшої тривоги після прийому препаратів мелатоніну (рис. 3.11).

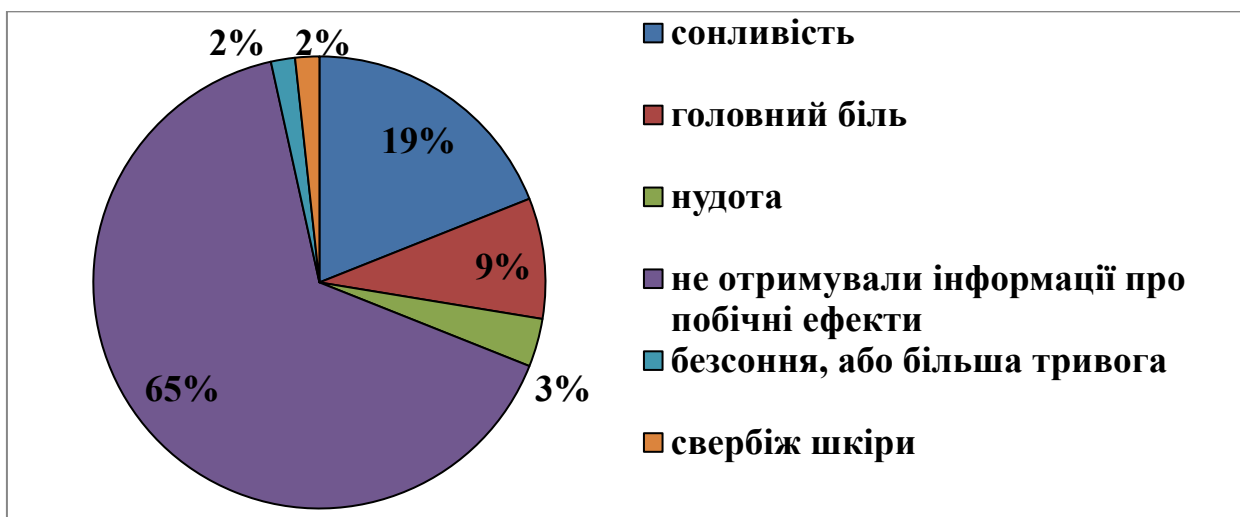


Рис. 3.11 Зворотній зв'язок щодо побічних ефектів мелатоніну

Серед опитаних нами фармацевтичних працівників, 20 обов'язково інформують відвідувачів про можливі ризики взаємодії препаратів мелатоніну з іншими лікарськими засобами, ще 24 звернуть на це увагу відвідувача при відпуску препаратів, одночасне застосування яких з мелатоніном протипоказане або потребує обережності. Інші 7 - надають таку інформацію відвідувачам, лише якщо ті самі запитують (рис. 3.12).

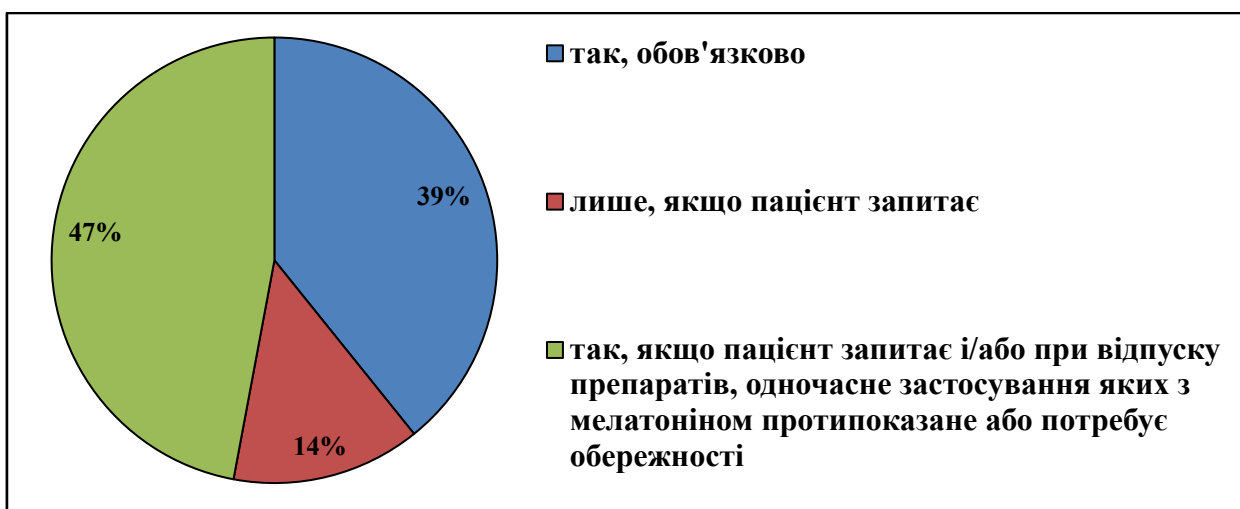


Рис. 3.12 Статистика інформування про ризики взаємодії

Також, за результатами опитування, 48 з 51 респондентів обізнані про обмежені дані щодо безпеки застосування препаратів мелатоніну (в тому числі, біологічно активних добавок) у дітей, вагітних та годуючих та про те, що рішення про призначення препаратів цим категоріям хворих має прийматися виключно лікарем на основі співвідношення користі та ризику та обов'язково попереджають про це відвідувачів (рис 3.13).



Рис. 3.13 Статистика інформування про прийом мелатоніну пацієнтами групи ризику

Згідно інструкції до медичного застосування одного з зареєстрованих в Україні препаратів мелатоніну, він має позитивний вплив при лікуванні гіпертонічної хвороби та гіперхолестеринемії, що супроводжуються інсулінорезистентністю. Проте, як показало дослідження, більшість з опитаних нами респондентів розглядають мелатонін лише як засіб для лікування проблем зі сном (рис. 3.14).

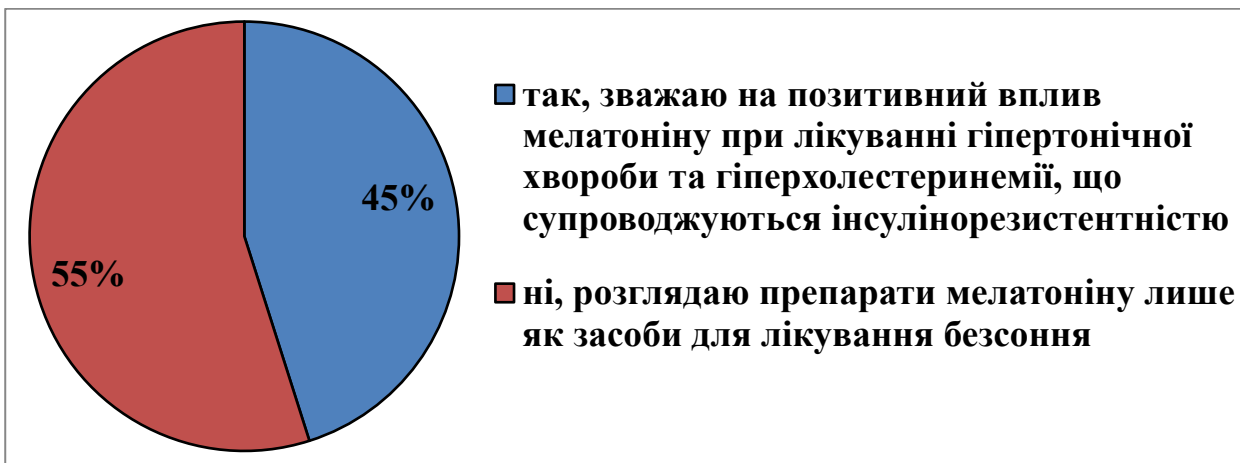
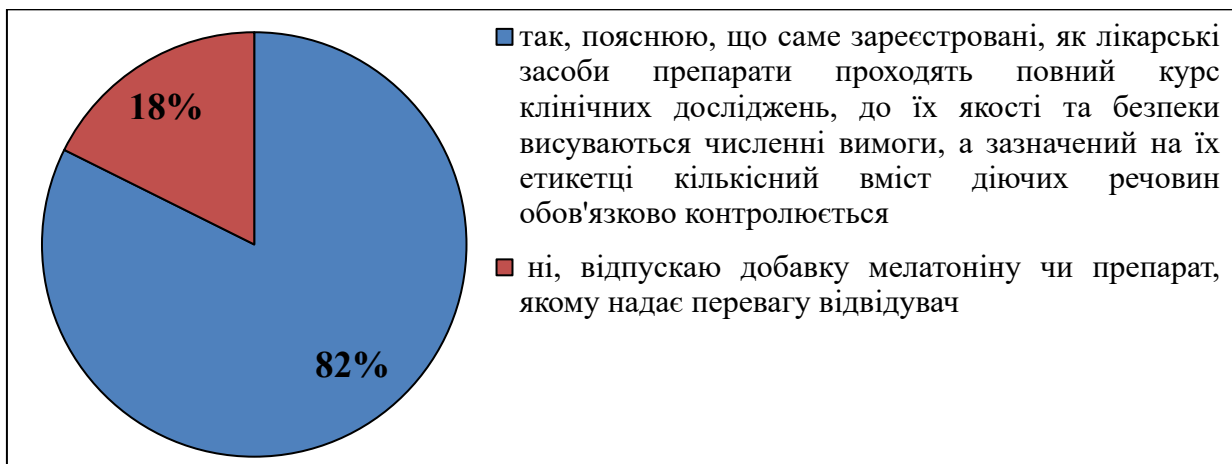


Рис. 3.14 Статистика рекомендацій мелатоніну при супутніх захворюваннях

Крім того, в опитуванні згадувалась важливість застосування препаратів мелатоніну, зареєстрованих як лікарські засоби, та їх переваги в порівнянні з біологічно активними добавками. 42 респонденти відповіли, що звертають на це увагу відвідувачів при рекомендації до відпуску препаратів мелатоніну (рис. 3.15).



3.3 Інтерпретація результатів опитування

Згідно отриманих результатів опитування фармацевтичних працівників, частіше проблеми зі сном зустрічаються у жінок та людей літнього віку. Близько 70% відвідувачів з проблемою безсоння звертаються до фармацевтичних працівників за рекомендацією, а не за консультацією до лікаря, що потребує поглиблення знань аптечних працівників щодо пацієнтів групи ризику, їх загрозливих симптомів, та небезпечних взаємодій, які, попри наявність на ринку безрецептурних снодійних препаратів, вимагають звернення до кваліфікованого спеціаліста (лікаря).

Крім того, дослідження показало, що варто уточнити перелік станів, при яких застосування мелатоніну прямо показане, а також станів, покращенню яких прийом мелатоніну може сприяти. Важливо також наголосити про супутні захворювання, при яких застосування мелатоніну протипоказане та його можливі побічні ефекти.

У Додатку 2 наведено оптимізований алгоритм фармацевтичної опіки при відпуску препаратів мелатоніну пацієнтам з безсонням з урахуванням отриманих результатів дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Згідно отриманих результатів, мелатонін, хоч і не належить до препаратів першої лінії, може розглядатися як препарат вибору для лікування безсоння у пацієнтів старше 55 років, а також для лікування розладів циркадного ритму завдяки його фізіологічному механізму дії та сприятливому профілю безпеки.

2. Результати опитування свідчать про високу безпечність та добру переносимість препаратів мелатоніну для різних груп пацієнтів. Серед зафіксованих побічних ефектів зазначено сонливість (19%), головний біль (9%) та нудоту (3%), що підкреслює низький ризик розвитку небажаних реакцій при їх застосуванні.

3. Фармацевтичні працівники демонструють високий рівень професійної відповідальності при відпуску препаратів мелатоніну, враховуючи супутні захворювання (61%), ризики взаємодії з іншими препаратами (47%), обмеження для певних категорій пацієнтів (94%) та акцентуючи увагу на перевагах зареєстрованих лікарських засобів у порівнянні з біологічно активними добавками (82%). Фармацевтична опіка при відпуску препаратів мелатоніну, є вкрай важливою і потребує вдосконалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Choi K., Lee Y.J., Park S., Je N.K., Suh H.S. - Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses - *Sleep Med Rev.* 2022 Dec;66:101692. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101692. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36179487
2. Porwal A. , Yadav Y.C., Pathak K., Yadav R. - An Update on Assessment, Therapeutic Management, and Patents on Insomnia - *Biomed Res Int.* 2021 Oct 18:2021:6068952. doi: 10.1155/2021/6068952. eCollection 2021. PMID: 34708126. PMCID: PMC8545506
3. Morin C.M., Jarrin D.C. - Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden - *Sleep Med Clin.* 2022 Jun;17(2):173-191. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.03.003. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35659072
4. Rolling J., Rabot J., Schroder C.M. - Melatonin Treatment for Pediatric Patients with Insomnia: Is There a Place for It? - *Nat Sci Sleep.* 2022 Oct 27:14:1927-1944. doi: 10.2147/NSS.S340944. eCollection 2022. PMID: 36325278. PMCID: PMC9621019
5. Мокрякова, М. І., & Кондратенко Олена, О. К. (2023). Зміна якості сну та дотримання правил гігієни сну під час військового стану в Україні (Doctoral dissertation)
6. Riemann D., Benz F., Dressle R.J., Espie C.A., Johann A.F., Blanken T.F., Leerssen J., et. al - Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future - *J Sleep Res.* 2022 Aug;31(4):e13604. doi: 10.1111/jsr.13604. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35460140
7. Perlis M.L., Posner D., Riemann D., Bastien C.H., Teel J., Thase M. - Insomnia - *Lancet.* 2022 Sep 24;400(10357):1047-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00879-0. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36115372
8. Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albás J.J., Romero O., Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES) - Melatonin in sleep disorders - *Neurologia (Engl Ed).*

- 2022 Sep;37(7):575-585. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004. Epub 2020 Sep 18. PMID: 36064286
9. Salahub C., Wu P.E., Burry L.D., Soong C., Sheehan K.A., MacMillan T.E., Lapointe-Shaw L. - Melatonin for Insomnia in Medical Inpatients: A Narrative Review - J Clin Med. 2022 Dec 29;12(1):256. doi: 10.3390/jcm12010256. PMID: 36615056. PMCID: PMC9821578
10. Besag F.M.C., Vasey M.J., Lao K.S.J., Wong I.C.K. - Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review - CNS Drugs. 2019 Dec;33(12):1167-1186. doi: 10.1007/s40263-019-00680-w. PMID: 31722088
11. Baranwal N., Yu P.K., Siegel N.S. - Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene - Prog Cardiovasc Dis. 2023 Mar-Apr;77:59-69. doi: 10.1016/j.pcad.2023.02.005. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841492
12. Yue J-L., Chang X-W., Zheng J-W., Shi L., Xiang Y-J., Que J-Y., Yuan K. et. all - Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis - Sleep Med Rev. 2023 Apr;68:101746. doi: 10.1016/j.smr.2023.101746. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36701954
13. Madari S., Golebiowski R., Mansukhani M.P., Kolla B.P. - Pharmacological Management of Insomnia - Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):44-52. doi: 10.1007/s13311-021-01010-z. Epub 2021 Feb 1.
14. Morin C.M., Carrier J. - The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms - Sleep Med. 2021 Jan;77:346-347. doi: 10.1016/j.sleep.2020.06.005. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32595107 PMCID: PMC7274952
15. Proserpio P., Marra S., Campana C., Agostoni E.C., Palagini L., Nobili L., Nappi R.E. - Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments - Climacteric. 2020 Dec;23(6):539-549. doi: 10.1080/13697137.2020.1799973. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32880197

16. Морозюк, К. (2023). Порушення сну внаслідок дистресу війни. Психосоматична медицина та загальна практика, 8(2). <https://doi.org/10.26766/pmgp.v8i2.428>
17. Edinoff A.N., Wu N., Ghaffar Y.T., Prejean R., Gremillion R., Cogburn M., Chami A.A., Kaye A.M., Kaye A.D. - Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia - Health Psychol Res. 2021 Jun 18;9(1):24927. PMID: 34746488. PMCID: PMC8567759 DOI: 10.52965/001c.24927
18. Edinger J.D., Arnedt J.T., Bertisch S.M., Carney C.E., Harrington J.J., Lichstein K.L., Sateia M.J., et.al - Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment - J Clin Sleep Med. 2021 Feb 1;17(2):263-298. doi: 10.5664/jcsm.8988. PMID: 33164741. PMCID: PMC7853211
19. Palagini L., Bianchini C. - Pharmacotherapeutic management of insomnia and effects on sleep processes, neural plasticity, and brain systems modulating stress: A narrative review - Front Neurosci. 2022 Jul 29;16:893015. doi: 10.3389/fnins.2022.893015. eCollection 2022. PMID: 35968380. PMCID: PMC9374363
20. Shaha D.P. - Insomnia Management: A Review and Update- J Fam Pract. 2023 Jul;72(6 Suppl):S31-S36. doi: 10.12788/jfp.0620. PMID: 37549414 PMCID: PMC10416725
21. de Mendonça FMR, de Mendonça GPRR, Souza LC, Galvão LP, Paiva HS, de Azevedo Marques Périco C, et al - Benzodiazepines and Sleep Architecture: A Systematic Review - CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023;22(2):172-179. doi: 10.2174/1871527320666210618103344. PMID: 34145997
22. Steffey M.A., Scharf V.F., Risselada M., Buote N.J., Griffon D., Winter A.L., Zamprogno H. - A narrative review of the pathophysiology and impacts of insufficient and disrupted sleep - Can Vet J. 2023 Jun;64(6):579-587. PMID: 37265804. PMCID: PMC10204879

23. Riemann D., Espie C.A., Altena E., Arnardottir E.S., Baglioni C., Bassetti C.L.A., et. all - The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023 - . J Sleep Res. 2023 Dec;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035. PMID: 38016484
24. Color atlas of pharmacology / Heinz Lullmann et al.; color plates by Jurgen Wirth. — 2000. 2nd ed., rev. and expanded
25. Pan B., Ge L., Lai H., Hou L., Tian C., Wang Q., Yang K., Lu Y., et. all - The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials - Drugs. 2023 May;83(7):587-619. doi: 10.1007/s40265-023-01859-8. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36947394
26. Savage R.A., Zafar N., Yohannan S., Miller J-M. M. - Melatonin.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2022 Aug 8. PMID: 30521244. Bookshelf ID: NBK534823
27. Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, Delorme R, Claustrat B, Bellissant E, Kermarrec S, Franco P, Denis L, Tordjman S. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. Int J Mol Sci. 2021 Feb 2;22(3):1490. doi: 10.3390/ijms22031490. PMID: 33540815; PMCID: PMC7867370.
28. Biggio G., Biggio F., Talani G., Mostallino M.C., Aguglia A., Aguglia E., Palagini L. - Melatonin: From Neurobiology to Treatment - Brain Sci. 2021 Aug 25;11(9):1121. doi: 10.3390/brainsci11091121. PMID: 34573143. PMCID: PMC8468230
29. Tuft C., Matar E., Schrire Z.M., Grunstein R.R., Yee B.J., Hoyos C.M. - Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults - Clin Interv Aging. 2023 Jan 12;18:49-59. doi: 10.2147/CIA.S361519.. PMID: 36660543 PMCID: PMC9842516.
30. Zetner D, Andersen LPK, Alder R, Jessen ML, Tolstrup A, Rosenberg J. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous, Intravesical, Rectal, Transdermal, and Vaginal Melatonin in Healthy Female Volunteers: A Cross-Over Study.

Pharmacology. 2021;106(3-4):169-176. doi: 10.1159/000510252. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32937627.

31. Bueno A.P.R., Savi F.M., Alves I.A., Bandeira V.A.C.- Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review- Arq Neuropsiquiatr. 2021 Aug;79(8):732-742. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0379. PMID: 34550191.

32. Tarocco, A., Caroccia, N., Morciano, G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. Cell Death Dis 10, 317 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>

33. Crescenzo F.D., D'Alò G.L., Ostinelli E.G., Ciabattini M., Franco V.D., Watanabe N., Kurtulmus A., et. al. - Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis - Lancet. 2022 Jul 16;400(10347):170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9. PMID: 3584324

34. Фармакологічне обґрунтування комбінованого застосування N-ацетилцистеїну та мелатоніну при цукровому діабеті I типу [Текст] : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05 / Темірова Олена Анатоліївна ; Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа "Ін-т фармакології та токсикології НАМН України". - Київ, 2020. - 23 с.

35. Vecchierini M. F., Kilic-Huck U., Quera-Salva M. A.; Members of the MEL consensus group of the SFRMS - Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS) - Rev Neurol (Paris). 2021 Mar;177(3):245-259. doi: 10.1016/j.neurol.2020.06.009. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32921425.

36. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, Zisapel N, Gringras P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021 Feb;60(2):252-261.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2019.12.007. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982581; PMCID: PMC8084705.

37. Kennaway D. J.- What do we really know about the safety and efficacy of melatonin for sleep disorders?- *Curr Med Res Opin.* 2022 Feb;38(2):211-227. doi: 10.1080/03007995.2021.2000714. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34714707
38. Givler D., Givler A., Luther P.M., Wenger D.M., Ahmadzadeh S., Shekoohi S., et al.- Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations - *Neurol Int.* 2023 Mar 15;15(1):518-533. doi: 10.3390/neurolint15010031. PMID: 36976674 PMCID: PMC10053496
39. "Державний реєстр лікарських засобів України" <http://www.drlz.com.ua/>
40. Drug Interaction Checker - <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>

SUMMARY

Khrystych Kateryna

PHARMACEUTICAL CARE WHEN USING MELATONIN IN PATIENTS
WITH INSOMNIA

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

**Scientific supervisor: candidate of biological sciences, Associate
Professor Temirova Olena**

Keywords: melatonin, insomnia, pharmaceutical care

Introduction. Insomnia is a widespread condition, defined as difficulty falling asleep, sleep duration, or sleep quality, resulting in mental or physical disturbance, and daytime dysfunction. As such, insomnia can significantly impair quality of life, contribute to the development of psychological and physical illnesses, and cause accidents.

Melatonin is the main hormone that controls the sleep-wake cycle. It is easily synthesized and can be administered orally, which has sparked interest in its use for the treatment of insomnia. According to current data, melatonin has an overall favorable safety profile. Compared to conventional medications, melatonin medications are expected to have fewer adverse reactions and can be safely used long-term.

Materials and methods. An anonymous survey of pharmaceutical workers was conducted regarding their experience of providing pharmaceutical care when dispensing melatonin. The survey was conducted in July-September 2024. According to its results, 51 qualitatively completed questionnaires were received.

Results and conclusions. According to the results obtained, melatonin, although not a first-line drug, can be considered as a drug of choice for the treatment of insomnia in patients over 55 years of age, as well as for the treatment of circadian rhythm disorders due to its physiological mechanism of action and favorable safety profile. Data on its effectiveness in other conditions and comorbidities exist, but due to the limited evidence base, further research is needed.

The survey results indicate high safety and good tolerability of melatonin preparations for different groups of patients. Among the recorded side effects, drowsiness (19%), headache (9%) and nausea (3%) were noted, which emphasizes the low risk of developing adverse reactions when using them.

Pharmacists demonstrate a high level of professional responsibility when dispensing melatonin preparations, considering concomitant diseases (61%), risks of interactions with other drugs (47%), restrictions for certain categories of patients (94%), and focusing on the advantages of registered medicines compared to biologically active supplements (82%). Pharmaceutical care when dispensing melatonin preparations is extremely important and needs to be improved.

Додаток 1
Анкета для фармацевтичних працівників

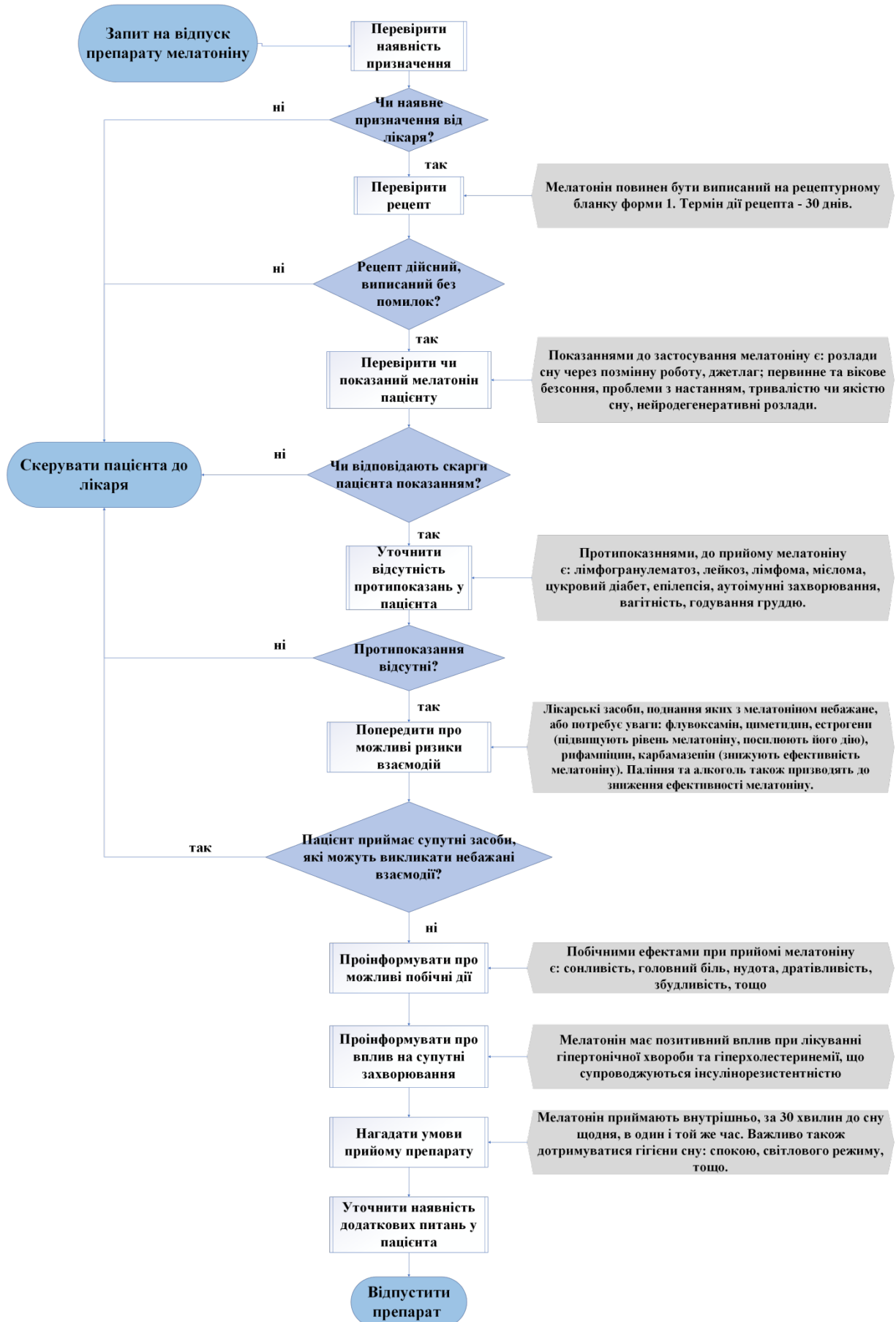
Питання	Варіанти відповідей
1. Ваша посада:	- завідувач аптеки - фармацевт (провізор) - асистент фармацевта
2. Ваш досвід роботи:	- до 1 року - 1-5 років - 5-10 років - більше 10 років
3. Чи звертаються до Вас відвідувачі з проблемою безсоння?	- так, звертаються дуже часто - звертаються іноді - звертаються дуже рідко - не звертаються
4. Хто частіше звертається з проблемою безсоння?	- жінки - чоловіки - однаково
5. Чи помічали Ви закономірність між віком відвідувача та його скаргами на проблеми зі сном?	- найчастіше це відвідувачі літнього віку - найчастіше це відвідувачі середнього віку - найчастіше це відвідувачі молодого віку - найчастіше це звернення батьків щодо проблем зі сном у дітей
6. Чи звертаються до Вас відвідувачі для відпуску препаратів мелатоніну з рецептами від лікарів?	- звертаються - частіше зустрічаються призначення інших лікарських засобів для лікування безсоння - частіше звертаються за рекомендацією
7. При яких патологіях зі сном Ви б порекомендували відвідувачеві препарат мелатоніну / зустрічали призначення препаратів мелатоніну лікарями? (кілька відповідей)	- розлади сну через позмінну роботу - безсоння, спричинене зміною часових поясів (джетлаг) - первинне та вікове безсоння - проблеми з настанням сну чи його тривалістю - проблеми з якістю сну та великою кількістю нічних пробуджень - нейродегенеративні розлади - надаю перевагу іншим препаратам / відвідувачі звертаються з рецептами на інші препарати
8. Чи звертаєте увагу на супутні захворювання відвідувача при	- так - ні

Питання	Варіанти відповідей
відпуску препаратів для лікування безсоння?	- не завжди (якщо відвідувач сам повідомить)
9. Про які супутні захворювання, які є протипоказаннями до прийому мелатоніну (згідно інструкції) Ви запитаете відвідувача при його відпуску та застережете відвідувача щодо застосування мелатоніну за їх наявності? (кілька відповідей)	- лімфогранулематоз, лейкоз, лімфома, мієлома - цукровий діабет - епілесія - аутоімунні захворювання
10. Чи повідомляли Вам відвідувачі про побічні ефекти при застосуванні препаратів мелатоніну?	- повідомляли про наявність побічних ефектів при прийомі мелатоніну - повідомляли, що не спостерігали побічних ефектів при прийомі мелатоніну - не отримували зворотного зв'язку від відвідувачів
11. Про які побічні ефекти при прийомі мелатоніну повідомляли відвідувачі (якщо повідомляли)?	- сонливість - головний біль - нудота - інші (вказати) - не повідомляли
12. Чи інформуєте Ви відвідувачів про ризики взаємодії мелатоніну з іншими препаратами при одночасному застосуванні?	- так, обов'язково - так, якщо пацієнт запитав і/або при відпуску препаратів, одночасне застосування яких з мелатоніном протипоказане або потребує обережності - лише, якщо пацієнт запитав
13. Чи повідомляєте ви відвідувачам про обмежені дані щодо безпеки застосування препаратів мелатоніну (в тому числі, біологічно активних добавок) у дітей, вагітних та годуючих та про те, що рішення про призначення препаратів цим категоріям хворих має прийматися виключно лікарем на основі співвідношення користі та ризику?	- так, враховую це при відпуску та, за потреби, скеровую відвідувача до лікаря - ні
14. Чи враховуєте Ви позитивний вплив мелатоніну	- так, зважаю на позитивний вплив мелатоніну при лікуванні гіпертонічної

Питання	Варіанти відповідей
на можливі супутні захворювання у відвідувачів при виборі препарату для рекомендації у відвідувачів з безсонням?	хвороби та гіперхолестеринемії, що супроводжуються інсулінорезистентністю - ні, розглядаю препарати мелатоніну лише як засоби для лікування безсоння
15. Чи інформуєте Ви відвідувачів про важливість та переваги застосування препаратів мелатоніну, зареєстрованих, як лікарські засоби, в порівнянні з біологічно активними добавками?	- так, пояснюю, що саме зареєстровані, як лікарські засоби препарати проходять повний курс клінічних досліджень, до їх якості та безпеки висуваються численні вимоги, зазначений на їх етикетці кількісний вміст діючих речовин обов'язково контролюється та за ними ведеться нагляд уповноваженими регуляторними органами - ні, відпускаю добавку мелатоніну чи препарат, якому надає перевагу відвідувач

Додаток 2

Алгоритм фармацевтичної опіки при відпуску перепаратів мелатоніну



Додаток 3

Оглядова стаття «Вплив мелатоніну на якість сну» в журналі Medical Science of Ukraine

Темірова О.А., Христич К.П.

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2024.16>
УДК: 616.831-008.331.1

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ЯКІСТЬ СНУ (огляд літератури)

Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Христич К.П. <https://orcid.org/0009-0009-5907-565X>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

lfitsner@gmail.com

Актуальність. Безсоння є поширеним та серйозним розладом, що впливає на фізичне й психічне здоров'я людини. Особливий вплив на якість сну виявляється в умовах війни. Лікування хронічного безсоння включає когнітивно-поведінкову терапію та медикаментозні засоби, такі як мелатонін, який регулює цикл сон-неспанння та має нейропротекторні властивості. Зростання застосування мелатоніну підкреслює важливість систематизації даних щодо його ефективності та безпечності.

Ціль: провести систематичний огляд літератури з метою оцінки доказової бази щодо впливу мелатоніну на якість сну. Зокрема, встановити клінічну ефективність та безпеку мелатоніну при лікуванні безсоння та інших розладів сну, проаналізувати його вплив на різні показники сну та виявити потенційні небажані ефекти.

Матеріали та методи. Систематичний огляд включав 43 клінічні та рандомізовані контрольовані дослідження, відібрані з 1353 джерел, опублікованих у 2021-2024 роках. Аналізувалися дослідження, що вивчали використання мелатоніну в різних дозах та формах для покращення якості сну. Основна увага приділялася клінічній ефективності, безпеці та можливим небажаним ефектам мелатоніну.

Результати. Результати аналізу клінічних досліджень свідчать, що мелатонін є перспективним засобом у покращенні якості сну у літніх людей, жінок у перименопаузі, дітей з аутизмом, пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших клінічних станах. В більшості досліджень мелатонін сприяв поліпшенню сну, зменшенню нічних пробуджень та покращенню загальної якості життя. Мелатонін виявився безпечним для використання у різних вікових групах та клінічних станах. Найчастішими небажаними ефектами були головний біль, сонливість та незначні шлунково-кишкові симптоми. Дослідження не виявили серйозних небажаних реакцій при тривалому застосуванні мелатоніну у різних дозах.

Хоча мелатонін показав ефективність у багатьох випадках, деякі дослідження виявили відсутність значущого покращення якості сну або інших симптомів у певних групах пацієнтів, таких як жінки з безсонням, пацієнти з біполярним розладом та після ортопедичних операцій.

Висновок. Важливими є подальші дослідження для визначення оптимальних доз і умов застосування мелатоніну у пацієнтів з безсонням.

Ключові слова: мелатонін, сон, безсоння, клінічні дослідження, небажані реакції, ефективність

Додаток 4

Диплом переможця конференції «Сучасні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії»

