

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
на тему «Фармацевтична опіка як складова менеджменту ризиків
застосування седативних засобів»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8801
226 «Фармація. Промислова фармація»
Освітньої програми «Фармація»
Городецька Надія Ярославівна
Керівник: к. біол. н., ас. Темірова О. А.
Рецензент: д.мед.н., професор Абдряхімова Ц. Б.

Київ – 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	7
1.1. Медико-соціальне значення седативних лікарських засобів.....	7
1.2. Фармакологічна характеристика седативних лікарських засобів...8	
1.3. Ризики застосування седативних лікарських засобів.....	12
1.4. Фармацевтична опіка при відпуску седативних та снодійних лікарських засобів.....	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження.....	19
2.2. Методика досліджень.....	20
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	30
3.1. Частотний та структурний аналіз призначення седативних лікарських засобів.....	30
3.2. Аналіз особливостей застосування заспокійливих лікарських засобів.....	34
3.3. Вивчення структури відпуску седативних лікарських засобів аптечними працівниками.....	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	50
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	52
ДОДАТКИ	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск;

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота;

ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;

ЛЗ – лікарські засоби;

ЦД – цукровий діабет;

ЦНС – центральна нервова система;

5-HT – рецептори 5-гідрокситриптаміну;

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical;

COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019;

MT-1 – рецептор мелатоніну тип 1;

MT-2 – рецептор мелатоніну тип 2.

ВСТУП

Актуальність. На сьогодні, ми можемо спостерігати тенденцію до підвищення психопатичних і психопатологічних розладів. Така ситуація виникла внаслідок різноманітних негативних факторів, які притаманні сучасному суспільству. Прикладом можуть слугувати нестабільність економічного й політичного середовища, соціально-екологічні негаразди, гіподинамія, емоційне «вигоряння», що супроводжується зниженням пам'яті [24]. Свідченням цього є тривала самоізоляція в період пандемії COVID-19: гальмування уваги та мислення, збільшена кількість самогубств, домашнього насильства та інші злочини [26].

Психосоматичні порушення достатньо розповсюдженні, особливо у високорозвинених країнах світу. Їх частота варіює в межах від 15% до 60%, а серед пацієнтів первинної практики — від 30% до 57% [15].

Так, опитування в застосунку «Київ Цифровий» щодо психоемоційного стану громадян показало, що лише 11% з них є емоційно стабільними. Одночасно 38% відчують тривогу, 18% – порушення сну і виснаження, 12% – роздратування, 12% – апатію, 9% – самотність [7].

До того ж, важко уявити сучасну людину без стресу. Багато хто дуже довго проживає в цьому стані. Однак не всі розуміють те, що він впливає не тільки на психічне, але й фізичне здоров'я людини. І вирішити цю проблему допомагають седативні лікарські засоби, а також якісна фармацевтична опіка [19].

Проблема удосконалення терапії пацієнтів із постійною емоційною напругою залишається актуальною. Лікування вимагає індивідуального підходу до кожної особи. Окрім того, деякі пацієнти соромляться звернутися за порадою до лікаря та займаються самолікуванням, використовуючи ліки неправильно, що вимагає надання якісної фармацевтичної опіки аптечними працівниками.

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* — дослідити роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціональної та ефективної фармакотерапії седативними лікарськими засобами.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

1. вивчити структуру призначень седативних засобів лікарями;
2. оцінити ризики взаємодій при використанні седативних лікарських засобів;
3. проаналізувати особливості самопризначення та самолікування з використанням седативних лікарських засобів;
4. встановити структуру відпуску аптечними працівниками седативних засобів;
5. обґрунтувати роль фармацевтичної опіки в терапії психоемоційних розладів з використанням седативних засобів.

Об'єкт дослідження: седативні лікарські засоби.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при застосуванні седативних лікарських засобів.

Методи дослідження: бібліосемантичний, соціологічний, статистичний, графічний.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було проведено дослідження щодо використання седативних лікарських засобів з позиції лікар-фармацевт-пацієнт.

Уточнено схеми фармакотерапії пацієнтів при використанні седативних засобів. Встановлено, що майже 80% пацієнтів отримують більше 5 лікарських засобів. Підтверджено високу частоту призначень гідазепаму пацієнтам при амбулаторному та стаціонарному лікуванні.

Досліджено поширеність та особливості самолікування серед споживачів седативних лікарських засобів. Встановлено, що засобами вибору є заспокійливі на рослинній основі. Виявлено, що пацієнти відзначають розвиток несприятливих побічних реакцій після застосування седативних, а саме сонливість та слабкість вдень, головокружіння, порушення сну.

Вивчено структуру відпуску заспокійливих засобів аптечними працівниками. Виявлено низький рівень рекомендацій, що пов'язані з правилами прийому та попередженнями про розвиток небажаних побічних реакцій.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження є теоретичною основою покращення та оптимізації терапії пацієнтів із психоемоційними розладами при використанні седативних лікарських засобів.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати роботи було представлено на: Міжнародній конференції молодих науковців – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 «Частота та особливості призначення гідазепаму пацієнтам при стаціонарному та амбулаторному лікуванні» (9 грудня 2022 р., м. Київ); Науково-практичній конференції – Clinical Annual Scientific Experience (CASE) – 2023 «Випадок поліпрагмазії у пацієнта з саркомою шлунку» (28 лютого 2023 р., м. Київ); Квітневій науковій сесії – 2023 «Менеджмент ризиків фармакотерапії при використанні седативних лікарських засобів» (17 квітня 2023 р., м. Київ); VII Всеукраїнській універсіаді з клінічної фармакології (12 квітня 2023 р., м. Київ).

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

1.1 Медико-соціальне значення седативних лікарських засобів

На сьогодні, до найпоширеніших захворювань в Україні та світі належать неврологічні. Повідомляється, що в 2016 році неврологічні розлади були головною причиною втрати працездатності (276 млн випадків) та другою за значимістю причиною смертності (9 млн випадків) [45]. Разом з тим, достатньо розповсюдженими, особливо у високорозвинених країнах світу, є психосоматичні порушення. Їх частота варіює в межах від 15% до 60%, а серед пацієнтів первинної практики – від 30% до 57% [15].

Статистика показує, що близько третини пацієнтів, що отримують медичну допомогу, страждають від емоційних хвороб (депресивні та тривожні стани, психосоціальний стрес) [55]. Окрім того, пандемія COVID-19 сприяла погіршенню психічного та психологічного здоров'я. [23]. Тоді як повномасштабне військове вторгнення в Україну 24 лютого 2022 року позначилося на психо-емоційному стані усього населення країни: військових, цивільних, дітей [22]. Так, страх бойових дій, вимушена міграція, повітряні атаки, втрата близьких, утруднення отримання кваліфікованої допомоги можуть негативно позначитися на психологічному здоров'ї людини [30]. Тому зростає роль седативних лікарських засобів.

Седативні лікарські засоби – це велика група лікарських засобів (ЛЗ) природнього або синтетичного походження, які викликають заспокійливий ефект та/або зниження емоційної напруги. Вони чинять помірну заспокійливу дію, знижуючи збудження в корі головного мозку. За фармакологічною дією близькі до транквілізаторів, але на відміну від останніх, седативні ЛЗ не діють на емоційну сферу і менш ефективні при лікуванні неврозів [27]. Разом з тим, ЛЗ цієї групи не є ефективними при лікуванні психічних захворювань, оскільки не усувають симптоми цих порушень (наприклад, галюцинації). В малих дозах мають помірну снодійну дію [27].

На даний час в АТС-класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical) седативні лікарські засоби об'єднані в одну групу зі снодійними. Згідно з класифікаційною системою АТС і Державним реєстром лікарських засобів України, препарати цього сегмента представлені такими групами: барбітурати (фенобарбітал), броміди (натрію бромід, калію бромід), засоби рослинного походження (препарати валеріани, собачої кропиви, пасифлори, півонії), антагоністи рецепторів мелатоніну, похідні бензодіазепінів (левана, гідазепам) та комбіновані засоби [4, 5].

На сьогодні, перевага надається седативним ЛЗ рослинного походження. Вони проявляють не тільки заспокійливий ефект, але й невеликий спазмолітичний. З огляду на кращий профіль безпеки, вищу переносимість їх все частіше використовують як додатково до хімічних препаратів, так і як самостійну альтернативу синтетичним засобам [9,61]. Окрім того, зростає використання бензодіазепінів як седативних ЛЗ. За результатами мета аналізу 32 досліджень, встановлено зростання частоти їх застосування при плануванні, у період вагітності та грудного вигодовування [32]. Тоді як за результатами огляду 27 рандомізованих контрольованих досліджень встановлено, що антагоністи рецепторів мелатоніну, подібно до бензодіазепінів, зменшують перед та після операційну тривогу у дорослих пацієнтів [50]. Фенобарбітал показаний при нервовому збудженні, безсонні, для лікування епілептичного статусу, а також бензодіазепінової та алкогольної абстиненції [48].

Отже, емоційні захворювання мають цілу низку факторів розвитку та є поширеними серед населення нашої країни. Тому лікування вимагає індивідуального підходу до кожної особи та надання якісної фармацевтичної опіки аптечними працівниками.

1.2 Фармакологічна характеристика седативних лікарських засобів

Агоністи мелатоніну націлені на рецептори (MT1 і MT2) цього гормону у супрахіазматичному ядрі в гіпоталамусі та гіпофізі. Епіфіз та мелатонін

відіграють неспецифічну роль в захисній системі організму, але епіфізарна підтримка відбувається на всіх рівнях боротьби із стресом. Відповідно до багаточисельних спостережень, цей гормон стабілізує діяльність інших ендокринних систем. В тому числі ліквідує надлишковий стресовий адреналовий гіперкортицизм. Так, мелатонін може змінювати негативний емоційний стан та відновлювати нормальний ритм сну при COVID-19 [68, 14].

Мелатоніну, поряд з седативною дією, властиві антидепресивна та протитривожна. Адже існує патологічний зв'язок між виникненням невротичного розладу (а в тяжких випадках психозу) та порушенням фаз сну. Підвищення стресочутливості та схильність до депресії може бути наслідком змін в активності нейромедіаторів, що виникають в результаті неправильного функціонування циркадіанного ритму. Крім того, мелатонін має виражену антиоксидантну дію за рахунок нейтралізації вільних радикалів [44, 72]. Встановлено, що мелатонін має короткий період напіврозпаду в крові, піддається інтенсивному метаболізму при першому проходженні через печінку. Більше 80% екскретується нирками у вигляді 6-сульфатоксимелатоніну [59].

Дизайнерські бензодіазепіни – це нові психоактивні речовини, які були протестовані, але не схвалені як лікарські засоби у фармацевтичній промисловості, або які були виготовлені шляхом модифікації основної структури існуючих сполук. Нещодавно в Європі, США та Канаді було зареєстровано новий бензодіазепін – дезалкігідазепам, також відомий як бромонордіазепам. Ця речовина є метаболітом гідазепаму, препарату, що є ліцензованим для застосування в Україні під назвою «Гідазепам ІС®» [49]. Насправді дизайнерські бензодіазепіни, як і традиційні, відіграють важливу роль у посиленні звикання через рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) в мезолімбічному дофамінергічному шляху, визначаючи початок толерантності, фізичну та психологічну залежність [56].

Щодо традиційних бензодіазепінів, то всі вони добре зв'язуються з білками, помірно розчиняються в ліпідах. Їх механізм дії обумовлений

пригніченням полісинаптичного шляху через пряму взаємодію з ГАМК і модифікованими хлоридними каналами. Мигдалеподібне тіло і ретикулярна активуюча система – це основні неврологічні зони впливу. Тому бензодіазепіни використовуються для седації та як ад'юванти до загальних анестетиків [42]. Так, за результатами мета-аналізу Michelle A. B. та співавт. встановлено, що короткочасне застосування ЛЗ даної групи є ефективним та безпечним для премедикації [64]. Порівняльна фармакокінетика бензодіазепінів представлена в табл. 1.1 [52].

Таблиця 1.1

Фармакокінетика бензодіазепінів

Лікарські засоби	Період напіввиведення вихідної сполуки (год)	Активний метаболіт	Період напіввиведення метаболіту (год)	Загальна тривалість дії (год)	Основне використання
Мідазолам	2-4	Гідроксильоване похідне	2	До 6	Гіпнотик Анестетик Антиконвульсант
Золпідем	2	-	-	4	Гіпнотик
Лоразепам Оксазепам Темазепам	8-12	-	-	12-18	Анксиолітик Гіпнотик Лоразепам - антиконвульсант
Алпразолам	6-12	Гідроксильоване похідне	6	24	Анксиолітик Антидепресант
Нітразепам	16-40	-	-	24	Анксиолітик Гіпнотик
Діазепам Хлордіазепероксид	20-40	Нордіазепам	60	24-48	Анксиолітик Міорелаксант Діазепам - антиконвульсант
Флуразепам	1	Дезметилфлуразепам	60	24-48	Анксиолітик Гіпнотик
Клоназепам	50	-	-	24-48	Антиконвульсант Анксиолітик

Барбітурати, так як і бензодіазепіни, знижують ГАМК-опосередковано нейрональну збудливість, збільшують середній час активації рецептора. Це, в свою чергу, підвищує макроскопічний струм і, як наслідок, судомний поріг [72]. Фенобарбітал швидко всмоктується з досягненням максимальної

концентрації через 2-4 години. Встановлено, що біодоступність ЛЗ становить майже 90% у дорослих і значно нижча у новонароджених дітей [66]. Ліпідорозчинні барбітурати проникають через гематоенцефалічний бар'єр, але із центральної нервової системи розподіляються до периферичних тканин. Метаболізм фенобарбіталу здійснюється за участю цитохрому P450. Тоді як повторне введення, за рахунок індукції мікросомальних ферментів, зменшує період напіввиведення ЛЗ. Понад 25 % фенобарбіталу виводиться з сечею в незміненому вигляді. Зокрема, виведення барбітуратів відбувається швидше у молодих людей, ніж у людей похилого віку та немовлят [58, 70].

Серед широкого вибору седативних ЛЗ рослинного походження можна віддати перевагу *Passiflora incarnata* (пасифлора інкарнатна). Вона містить у своєму складі кризин (5,7-дигідроксифлавонол) з бензодіазепіноподібною дією, який слугує лігандом до ГАМК-рецептора. Анксіолітична дія кризину була показана у досліді на щурах в порівнянні з діазепамом [62].

Дослідження, що виконувались методом «відкритого поля», свідчать про седативні властивості *Rauwolfia serpentina* (раувольфія зміїна). Корені цієї рослини містять резерпін – алкалоїд, що заспокійливо діє за рахунок зменшення кількості серотоніну та катехоламінів у корі головного мозку. Додатково знижує артеріальний тиск (АТ), послаблюючи на адренорецептори кровоносних судин адренергічний вплив [16].

Salvia limbata (шавлія лікарська) використовувалась для лікування центральних нервових розладів, таких як безсоння, тривога та депресія в перській традиційній медицині. Так, після фітохімічного аналізу різні сполуки, такі як розмаринова кислота, кавова кислота, лютеолін та інші сполуки були виділені з листя *S. Limbata*. Розмаринову кислоту можна розглядати потенційним агентом для розробки нових ліків. У дослідженнях повідомлялося про антиоксидантні, протизапальні та нейропротекторні властивості розмаринової кислоти. Крім того, виявлено, що згадана сполука може взаємодіяти з бензодіазепіновими рецепторами. Таким чином, розмаринову

кислоту можна застосовувати при лікуванні судом і розладів сну після майбутнього додаткового вивчення [46, 47, 75].

В останні роки рослинні добавки, такі як валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.) набули популярності як альтернативи до ліків, що відпускаються за рецептом, щоб покращити якість сну без побічних ефектів. Результати досліджень показали, що сприяння сну та анксиолітичний ефект були основними терапевтичними перевагами, очікуваними від валеріани, і ця трава також може бути корисною для лікування когнітивної дисфункції, припливів у менопаузі, а також менструальних проблем [39, 67].

Як екстракт валеріани, так і валеріанова кислота виявляють часткову агоністичну активність відносно 5-НТ рецептора 5A (5-НТ 5A) *in vitro*, що свідчить про залучення серотонінергічної системи до дії валеріани. Відомо, що серотонін (5-НТ) відіграє важливу роль у регуляції сну та настрою, а серотонінергічна система є багатообіцяючою терапевтичною мішенню для психічних розладів, включаючи тривогу, депресію та розлади сну [67, 37].

Крім того, валеріана містить гідрофільні компоненти, які взаємодіють з передачею сигналів аденозину, наприклад лігнани похідних олівілу, які є частковими агоністами рецепторів аденозину A1. Так, рецептори аденозину відіграють важливу роль у настрої та тривожних розладах [67, 74]. За результатами дослідження D. Roh та співавт, введення екстракту кориневищ валеріани (100 мг тричі на добу) сприяло відновленню функціональних зв'язків між структурами мозку у пацієнтів з тривогою [73].

На сьогодні, лікування препаратами бромиду не є поширеним. Седативну дію бромідів пов'язують з тим, що вони витісняють хлор та кумулюються в ліпідній ділянці мембран клітин головного мозку, як наслідок формуються процеси гальмування. Крім того, ці засоби мають здатність пригнічувати основний обмін [11].

Підсумовуючи, можна зазначити, що на ринку України представлені різноманітні седативні лікарські засоби зі схожими фармакодинамічними

характеристиками, проте з різним спектром дії, що підтверджує важливість правильного вибору засобу.

1.3 Ризики застосування седативних лікарських засобів

Необгрунтоване та неконтрольоване приймання заспокійливих ЛЗ може призвести до небажаних і потенційно летальних наслідків. Найпоширеніші причини седативної токсичності включають, але не обмежуються, зловживання, неправильне дозування, використання або взаємодію між ліками [68, 6].

Повідомляється, що бензодіазепіни, окрім потужної та швидкої фармакотерапевтичної дії, мають адиктивний потенціал, здатність викликати лікарську залежність. Було з'ясовано, що цей процес залежить від взаємодії ЛЗ із $\alpha 1$ -рецепторами. Так, навіть лікарі не завжди виважено підходять до призначення бензодіазепінів, зокрема гідазепаму. Сприймають присутність тривоги, порушення сну і настрою складовими соматичної патології й призначають лікування тільки основного захворювання, незважаючи на те, що гідазепам, як і всі бензодіазепіни, може сприяти виникненню або посиленню депресії. Флумазеніл – неспецифічний конкурентний антагоніст бензодіазепінових рецепторів. Він використовується як антидот при отруєннях бензодіазепіновими ЛЗ [68, 3, 18]. Використання бензодіазепінів у період вагітності збільшує ризик передчасних пологів [33]. Окрім того, не рекомендується використовувати дану групу ЛЗ для лікування пацієнтів у віці старше 65 років [41]. Тоді як за результатами окремих досліджень встановлено зв'язок між прийомом бензодіазепінів та розвитком деменції [31]. Повідомляється, що тривале використання ЛЗ сприяє розвитку артеріальної гіпотензії. Зокрема, Satomi K. та співавт. вазодилатативні ефекти бензодіазепінів пояснюють збільшенням рівня NO [76].

Відомо, що найбільшу небезпеку становлять комбінації седативно-снودійних ЛЗ з іншими препаратами. До прикладу, дослідження, що проводили в Каліфорнії протягом 5 років, показало на 60% підвищення ризику

передозування опіоїдами у пацієнтів, які приймали разом із заспокійливими, порівняно з тими, хто вживав тільки агоністи опіоїдних рецепторів [40].

Окрім того, барбітурати, за рахунок пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), викликають найбільше отруєнь. Вони можуть призвести до синдрому відміни, включаючи судоми. Відомо, що ця група ЛЗ є потужними індукторами ферментної системи цитохрому, тому слід уникати комбінації з іншими препаратами. До прикладу, одночасне застосування з бензодіазепінами та опіоїдами може спричинити надмірну седацію та важке пригнічення дихання [29, 63, 69].

Якщо розглядати лікарські засоби з мелатоніном, то повідомляється, що цей гормон має прямий ефект розширення судин. Це, в свою чергу, призводить до системного зниження артеріального тиску [54]. Крім того, артеріальний тиск, виведення натрію з нирок і протейнурія зазвичай залежать від циркадного ритму, тому вони також вважаються контрольованими мелатоніном через сон [51]. Нещодавнє дослідження показало, що зниження виведення солі може бути спричинене мелатоніном, що призводить до змін циркадного ритму артеріального тиску [53]. Також побічними ефектами при довготривалому застосуванні мелатоніну можуть бути денна сонливість, головний біль, запаморочення та гіпотермія [34].

У дослідженнях, не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів при застосуванні ЛЗ з валеріаною. Однак, однакова формула використання цієї рослини у вищих дозах посилює тривогу, тоді як нижча доза є анксиолітичною, що свідчить про те, що парадоксальної стимуляції можна уникнути шляхом обережного дозування [67].

Щодо ризиків застосування під час вагітності, то не було виявлено відмінностей у результатах між споживачами седативних і тими, хто їх не вживає, за винятком пондерального індексу новонароджених [36].

Отже, бачимо, що, призначаючи фармакотерапію, необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, можливість лікарських

взаємодій, час застосування, дозування та розвиток небажаних побічних реакцій.

1.4 Фармацевтична опіка при відпуску седативних та снодійних лікарських засобів

Важливою та сучасною проблемою в даній сфері є впровадження нових ЛЗ та посилення досліджень. Це спричинено частим (до 50 %) об'єднанням психоемоційних розладів із когнітивними порушеннями в межах цереброваскулярної патології [1].

Крім того, збільшується активність вживання седативних та снодійних препаратів. Це дуже пов'язано з стресостійкістю, працездатністю, соціальною активністю пацієнтів [17]. Так, збільшення на 44,3% обсягу продажу гідазепаму в гривневому вираженні за підсумками 2022 року в порівнянні з іншими препаратами показано в табл. 1.2 [10].

Таблиця 1.2

Топ-10 представників ЛЗ за розмірами аптечного продажу в 2022 році

Бренд	2021	2022	Збільшення/зменшення, %
Ксарелто	1	1	-27,5
Німесил	2	2	14,6
Нурофен	3	3	2,6
Спазмалгон	5	4	11,7
Цитрамон	9	5	19,7
Трипліксам	14	6	29,0
Детралекс	7	7	5,2
Гідазепам	29	8	44,3
Біфрен	12	9	4,9
Евказолін	18	10	11,6

Також важливим питанням є надання правильної фармацевтичної опіки. Адже, як показують дослідження «Індекс здоров'я Mana Aptieka & Apotheke», рівень довіри до фармацевтів зростає. До прикладу, при стаціонарному лікуванні, пацієнти часто отримують декілька седативних ЛЗ, що сприяє

кумулятивному ефекту. Тоді як моніторинг споживання цих препаратів фармацевтом, сприяв їх раціональному застосуванню [65, 25].

Крім того, як в Інтернеті, так і в соціальних мережах є сайти та сторінки, де незаконно рекламуються заспокійливі та анальгетики. Ці веб-сайти доступні для пошуку за допомогою звичайних пошукових систем. Незважаючи на те, що кількість веб-сайтів обмежена, кількість підписників на цих сторінках Facebook свідчить про те, що кількість людей, які цікавляться такими платформами, зростає. Дослідження, яке проводилося у Таїланді, підкреслило важливість моніторингу та розробки потенційних планів щодо онлайн-маркетингу ліків, що відпускаються за рецептом [57].

Виявлення та лікування тих, хто має ризик суїцидальних спроб, допомагає зменшити смертність від седативної токсичності. У цьому може допомогти протокол фармацевта «Симптоматичне лікування стресу», що схематично зображений на рис. 1.1 [21].



Рис. 1.1. Фармацевтична опіка при стресі

Проте, згідно з діючими положеннями Ліцензійних умов можливий відпуск рецептурних снодійних та седативних засобів без наявності рецепта у пацієнта на період воєнного стану. Тому обов'язковим є надання фармацевтом чіткої рекомендації щодо способу застосування, дозування, можливих побічних реакцій та взаємодій [28].

Таким чином, проблема лікування психоемоційних станів на сьогодні є актуальною та потребує подальшого вивчення й розробки нових підходів до використання лікарських засобів, в тому числі через надання фармацевтичної опіки аптечними працівниками

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження

У цьому розділі наведені характеристика матеріалу дослідження та основні методи, які були використані в магістерській роботі.

Об'єкт дослідження: седативні лікарські засоби.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при відпуску седативних засобів.

Для досягнення цілей, що були поставлені на початку та наведені у меті та завданні роботи, був сформований алгоритм дослідження, який зображений на рис. 2.1.

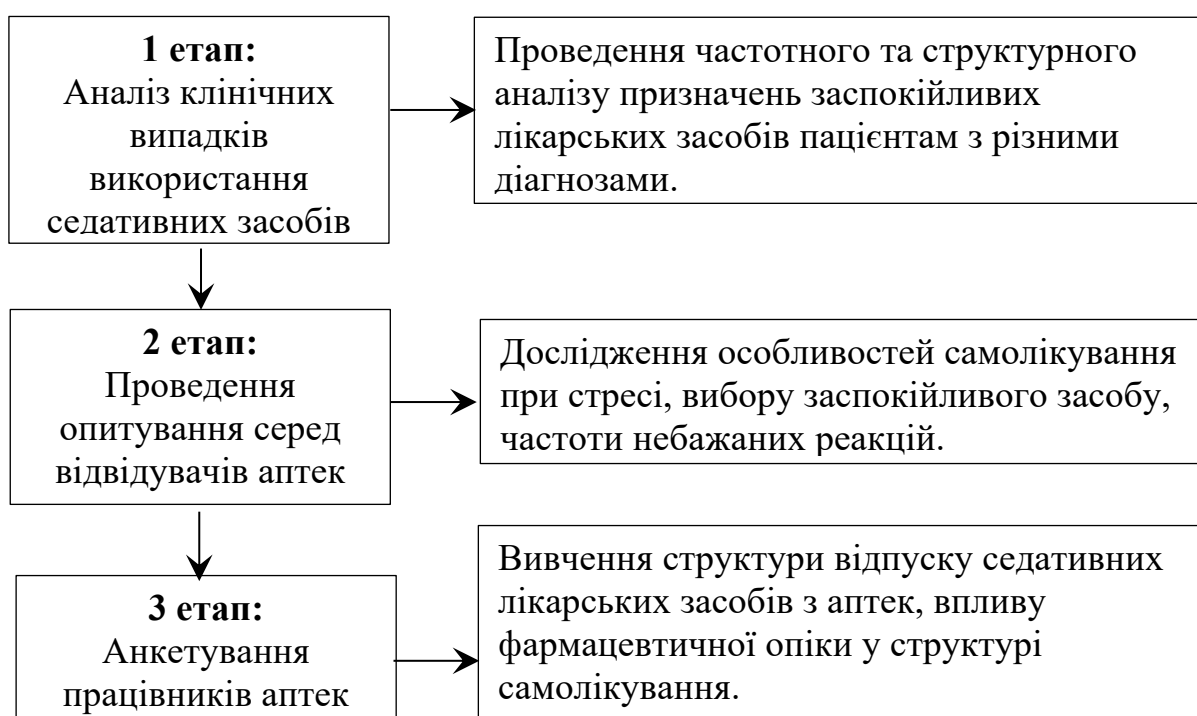


Рис. 2.1 Схема дослідження використання седативних лікарських засобів.

Матеріалами дослідження слугували медичні картки пацієнтів, яким було призначено седативні засоби, а також результати анкетного опитування фармацевтичних фахівців та відвідувачів аптек.

Для реалізації поставленої мети та завдань дослідження було використано такі загальнонаукові методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо проблематики використання седативних лікарських засобів;
2. соціологічний – для визначення думки респондентів щодо застосування заспокійливих засобів шляхом опитування;
3. варіаційної статистики – для обробки результатів анкетування;
4. графічний – для представлення матеріалу та систематизації результатів досліджень.

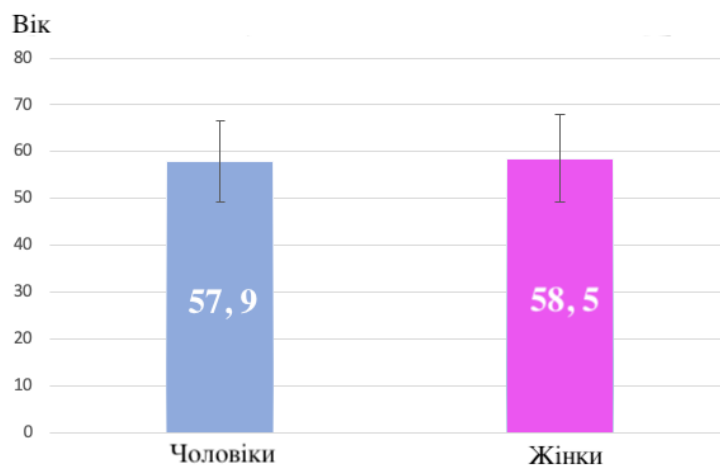
2.2. Методика досліджень.

На першому етапі магістерської роботи було проаналізовано 257 медичних карток пацієнтів, віком від 28 до 87 років, які використовували седативні лікарські засоби. Серед пацієнтів було 104 чоловіків та 153 жінок (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Характеристика пацієнтів за статтю

При цьому, середній вік чоловіків становив $57,9 \pm 8,6$, жінок – $58,5 \pm 9,4$, що подано на рис. 2.3.



б

Рис. 2.3. Характеристика пацієнтів за віком

Пацієнти перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у Київській клінічній лікарні на залізничному транспорті №2 в період 2017-2018 роки. Визначали частоту та структуру призначень седативних лікарських засобів, ризики лікарських взаємодій, враховуючи основні діагнози та супутні стани. Оцінку лікарських взаємодій проведено за допомогою бази даних DrugBank Online (<https://go.drugbank.com/>).

Наступним кроком було здійснення анкетних опитувань відвідувачів аптек та фармацевтичних працівників за допомогою Google-форм. Анкети були сформульовані на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця відповідно до методичних рекомендацій [55].

Питання анкет створено на основі раніше поставлених цілей роботи, де респондент міг обрати одну або декілька відповідей, також була представлена можливість вписати свій варіант. Google-форми були надані респондентам в електронному листі та розміщені у вільному доступі в соціальних мережах. Опитування проведено протягом грудня 2022 року – лютого 2023 року.

Анкета щодо застосування заспокійливих лікарських засобів була побудована за традиційною структурою та включала реєстраційні дані й питання щодо індивідуальних особливостей лікування (табл. 2.1.).

Анкета для відвідувачів аптек щодо використання седативних лікарських засобів

Перелік питань	Варіанти відповідей
1	2
Ваш вік:	<ul style="list-style-type: none"> • 18-30 років • 31-45 років • 46-60 років • 60+ років
Ваша стать:	<ul style="list-style-type: none"> • Чоловік • Жінка
Чи турбує (турбували) Вас безсоння, стрес, тривога?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
Якщо на попереднє питання Ви відповіли «так», то до кого в першу чергу зверталися?	<ul style="list-style-type: none"> • Фармацевт • Лікар • Інтернет (самолікування) • Інше
Чи застосовували Ви седативні (заспокійливі) лікарські засоби?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
Якщо «так», то засобам якої групи Ви віддасте перевагу?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Заспокійливі на рослинній основі (таблетки/настойка валеріани, «Фітосед», «Ново-пасит», «Алора» та ін.) ○ Комбіновані препарати барбітуратів («Барбовал», «Валекард», «Корвалдин», «Корвалол» та ін.) ○ Похідні бензодіазепінів («Гідазепам», «Левана») ○ Агоністи рецепторів мелатоніну («Віта-мелатонін») ○ Інше

Продовження таблиці 2.1.

1	2
Чи відзначали Ви появу небажаних побічних реакцій організму після застосування седативних засобів?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
Якщо «так», то відмітьте, що саме:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Порухення сну ○ Сонливість та слабкість <p>впродовж дня</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Нічні кошмари ○ Головокружіння ○ Виникнення лікарської залежності <ul style="list-style-type: none"> ○ Інше
Вкажіть, чи хворієте Ви на:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Артеріальну гіпертензію ○ Цукровий діабет ○ Захворювання шлунково-кишкового тракту ○ Ніяких захворювань немає ○ Інше
Чи призначали Вам лікарі седативні (заспокійливі) лікарські засоби?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
Якщо «так», то лікар якої спеціалізації виписував Вам рецепт?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Терапевт ○ Невролог ○ Кардіолог ○ Гастроентеролог ○ Психіатр ○ Інше
Чи попереджував Вас фармацевт при купівлі седативних та снодійних препаратів про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Важко відповісти • Інше
Чи надавав Вам фармацевт рекомендації щодо режиму застосування та правил прийому седативних лікарських засобів?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Важко відповісти • Інше

1	2
Що для Вас є головним при виборі седативних лікарських засобів?	<input type="radio"/> Відсутність снодійного ефекту <input type="radio"/> Природне походження <input type="radio"/> Швидкий початок дії <input type="radio"/> Низька вартість <input type="radio"/> Зручна лікарська форма <input type="radio"/> Інше

де • - один варіант відповіді, о - декілька.

В опитуванні взяли участь 13 чоловіків та 88 жінок різних вікових категорій (рис. 2.4. а). Найбільшу частку становили відвідувачі 18-30 років (n=89) (рис. 2.4. б). Необхідну кількість респондентів було розраховано за методом А. Н. Колмогорова [66].

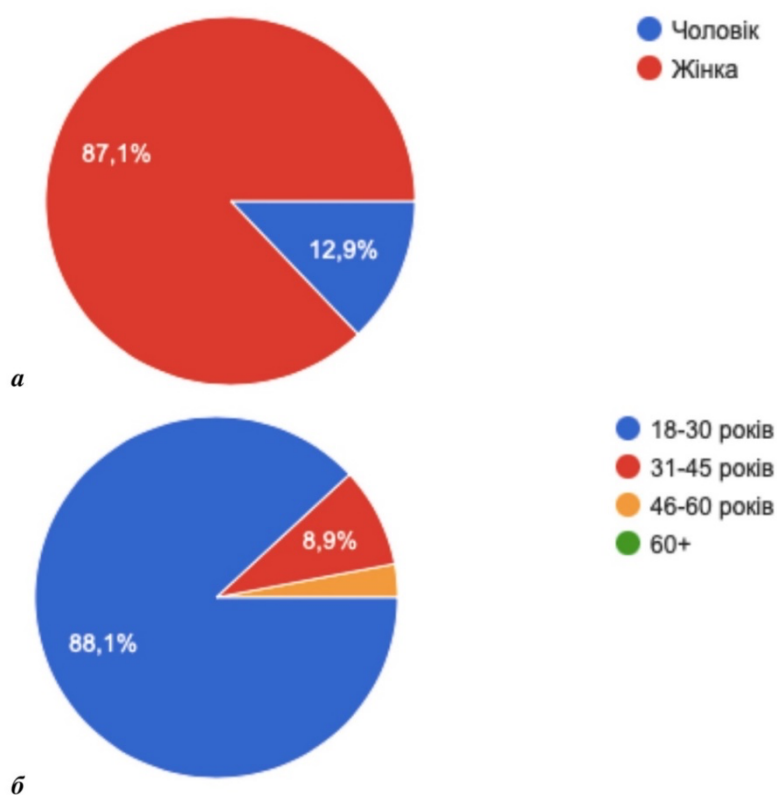


Рис. 2.4. Характеристика відвідувачів аптек, що взяли участь в опитуванні за статтю (а) та віком (б)

Третій етап наукової роботи включав в себе проведення анонімного анкетного опитування серед аптечних працівників. Анкета, що представлена в табл. 2.2, включала 18 питань: реєстраційні дані та питання відпуску седативних лікарських засобів.

Таблиця 2.2.

Анкета для аптечних працівників

Перелік питань	Варіанти відповідей
Ваша посада	<ul style="list-style-type: none"> • Завідувач • Фармацевт • Асистент фармацевта
Ваш стаж роботи	<ul style="list-style-type: none"> • До 2 років • 3-6 років • Більше 7 років
Чи звертаються до Вас відвідувачі аптеки з приводу безсоння (інсомнії)?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Важко відповісти
Чи звертаються до Вас відвідувачі аптеки з проханням поради заспокійливі засоби?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Важко відповісти
Чи зросла кількість звернень відвідувачів щодо відпуску заспокійливих засобів з початку повномасштабного військового вторгнення?	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні • Інше
Відвідувачі якої статі частіше звертаються з приводу проблем зі сном та стресового стану?	<ul style="list-style-type: none"> • Жінки • Чоловіки • Важко відповісти
Відвідувачі аптек просять відпустити седативні лікарські засоби за рецептом чи без?	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай мають рецепт • Частіше просять відпустити без рецепту • Інше
Що на вашу думку є головним при виборі седативних лікарських засобів відвідувачами?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Відсутність снодійного ефекту ○ Природне походження ○ Швидкий початок дії ○ Низька вартість ○ Зручна лікарська форма

Продовження таблиці 2.2.

<p>Відвідувачі аптек просять відпустити седативні лікарські засоби за рецептом чи без?</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Зазвичай мають рецепт •Частіше просять відпустити без рецепту •Інше
<p>Що на вашу думку є головним при виборі седативних лікарських засобів відвідувачами?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Відсутність снодійного ефекту ○ Природне походження ○ Швидкий початок дії ○ Низька вартість ○ Зручна лікарська форма ○ Інше
<p>Які заспокійливі лікарські засоби Ви рекомендуєте відвідувачам?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Заспокійливі на рослинній основі (таблетки/настойка валеріани, «Фітосед», «Ново-пасит», «Алора» та ін.) ○ Комбіновані препарати барбітуратів («Барбовал», «Валекард», «Корвалдин», «Корвалол» та ін.) ○ Похідні бензодіазепінів («Левана») ○ Агоністи рецепторів мелатоніну («Віта-мелатонін») ○ Інше
<p>Чи звертаються відвідувачі до Вас з проханням придбати гідазепам?</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Так, Ні, Важко відповісти
<p>Відвідувачі аптеки просять відпустити гідазепам за рецептом чи без?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай мають рецепт • Частіше просять відпустити без рецепту • Інше
<p>Чи попереджуєте Ви відвідувача аптеки, що купує седативні та снодійні засоби, про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Так, Ні, Інше

Продовження таблиці 2.2.

<p>Як часто у своїй практиці Ви запитуєте пацієнта про те, чи приймає він на даний час додаткові лікарські засоби?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Запитую практично кожного пацієнта • Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання • Практично ніколи не запитую • Інше
<p>Чи уточнюєте Ви інформацію щодо того, чи вживає пацієнт на даний час певні лікарські засоби (антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Запитую практично кожного пацієнта • Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання • Практично ніколи не запитую • Інше
<p>Чи звертаються до Вас відвідувачі аптеки зі скаргами пов'язаними з прийомом седативних та снодійних лікарських засобів?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Так • Ні
<p>Якщо на попереднє питання Ви відповіли «так», то відмітьте, що частіше турбує пацієнтів при вживанні снодійних та седативних засобів?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Порушення сну ○ Сонливість та слабкість впродовж дня ○ Нічні кошмари ○ Головокружіння ○ Виникнення лікарської залежності ○ Інше
<p>Як Ви вважаєте, чи доцільно пацієнту, який має порушення сну або тривогу, проконсультуватися з лікарем?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Так, перед початком прийому • Так, через 6 місяців від початку прийому заспокійливих та седативних • Ні

де • - один варіант відповіді, ○ - декілька.

Отримано 124 якісно заповнених анкет від аптечних працівників. Розподіл учасників цього опитування за посадою (а) та стажем роботи (б) представлений на рис. 2.4.

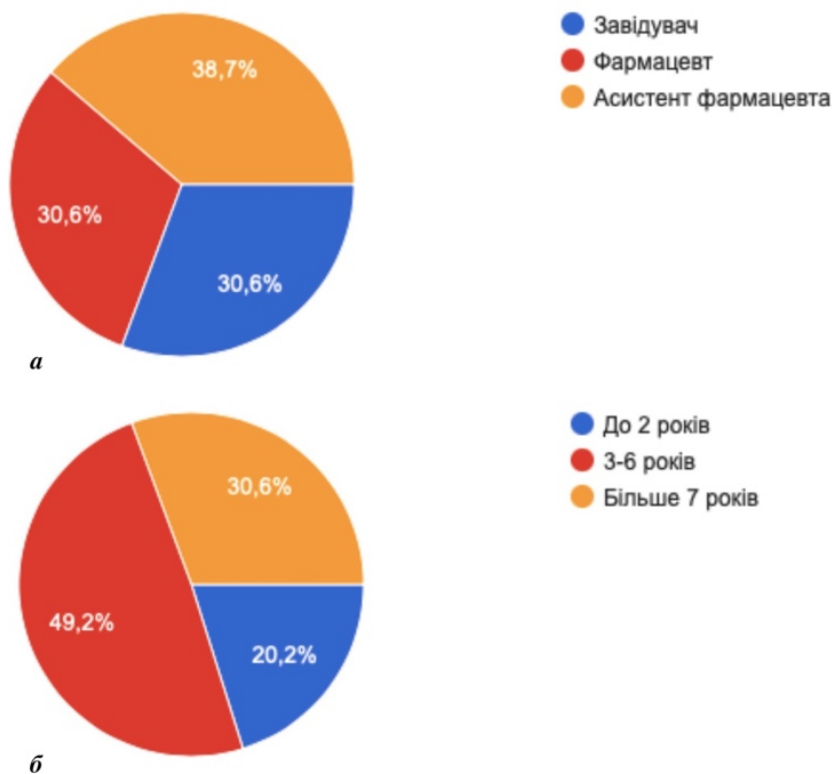


Рис. 2.4. Диференціація респондентів за посадою (а) та стажем роботи (б)

При виконанні роботи дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2000 рр.). Під час проведення анкетування дотримувалися принципів анонімності, добровільності, та конфіденційності.

Статистичний аналіз проводили за допомогою стандартної комп'ютерної програми «Microsoft Excel» та пакету IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Було досліджено такі основні статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє значення та похибку ($M \pm m$), кореляційний аналіз Пірсона.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. Частотний та структурний аналіз призначення седативних лікарських засобів

На першому етапі дослідження було проведено аналіз медичних карток пацієнтів. У більше половини пацієнтів (n=155) було діагностовано артеріальну гіпертензію (АГ), серед яких 5% мали супутній цукровий діабет (ЦД). Разом з тим, у 1 пацієнта виявлено тільки ЦД. Окрім того, майже 40% пацієнтів мали захворювання внутрішніх органів та систем. Серед яких:, холецистит, панкреатит, гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та вегетативна дисфункція (рис. 3.1.).

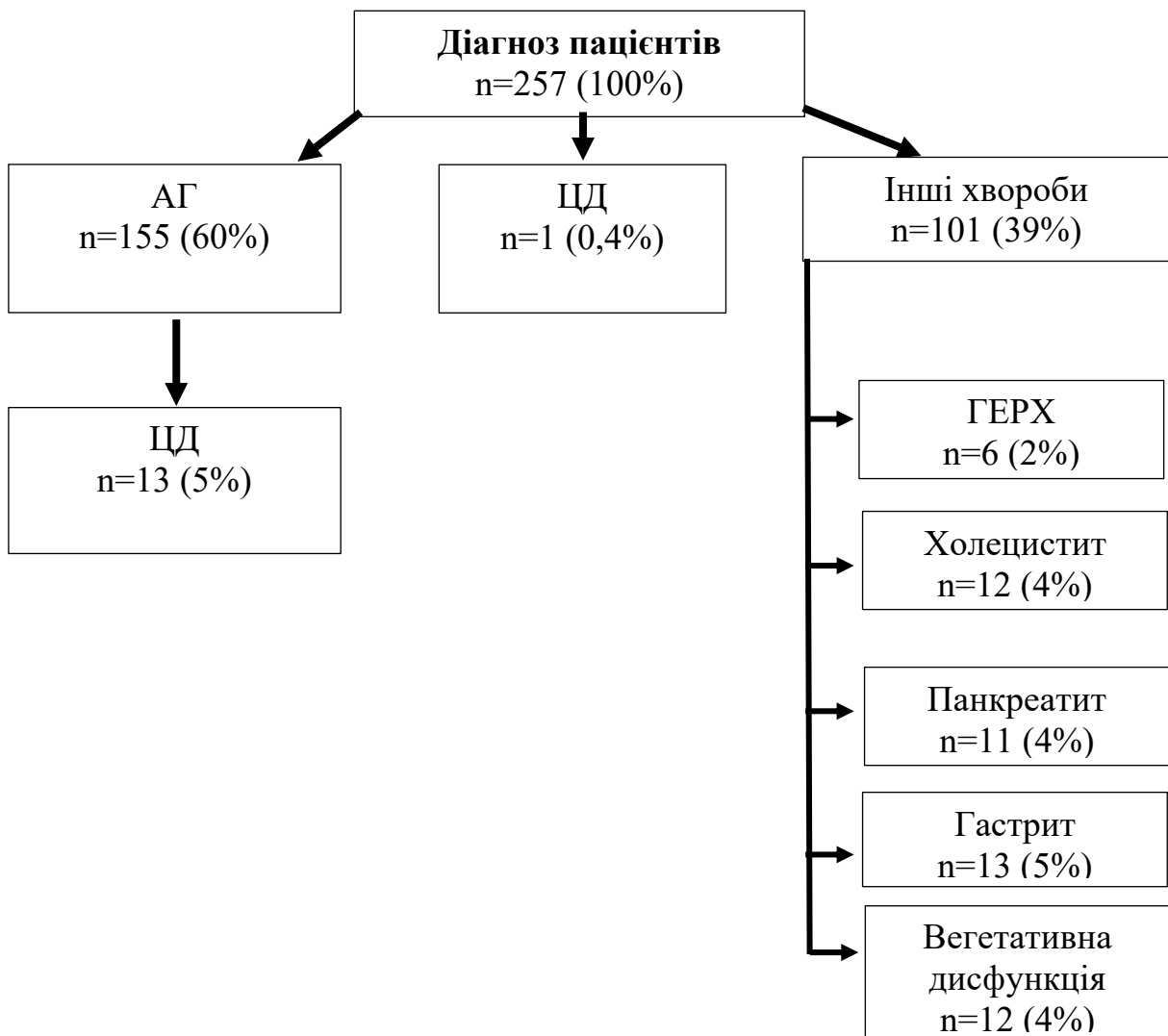


Рис. 3.1 Загальна характеристика діагнозів пацієнтів

При зверненні за консультацією до лікаря, пацієнти мали скарги на розлади сну (n=41), тривогу (n=17) та емоційну лабільність (n=3). У 5 пацієнтів було діагностовано невротичний синдром, а у 1 – наявність панічних атак (рис.3.2.). Разом з тим, понад 70% пацієнтів не виявляли скарг на зміни з боку нервової системи.



Рис. 3.2. Характеристика додаткових скарг пацієнтів

Виявлено, що усім пацієнтам в комплексі були призначені лікарські засоби із седативними властивостями. Так, гідазепам було включено до майже 250 схем фармакотерапії, фенібут – 5, гліцин – 1, мелатонін – 1 (рис. 3.3.).



Рис. 3.3. Частота призначень седативних лікарських засобів

Встановлено, що гідазепам було призначено майже 95% пацієнтів, серед яких лише 21% (52 абс.) мали показання до застосування лікарського засобу.

Гідазепам рекомендовано пацієнтам у дозах 10-100 мг протягом місяця. Гідазепам має тривалий період напіввиведення, що становить майже 86,7 годин що визначає тривалість клінічного ефекту [8]. За результатами попередніх досліджень встановлено, що використання лікарського засобу не має перевищувати 4 тижнів, оскільки зі збільшенням тривалості лікування зростає ризик небажаних реакцій та толерантності [43]. Окрім того, за результатами дослідження випадок-контроль, в якому взяли участь понад 9 тис. пацієнтів у віці старше 66 років, встановлено зростання ризику хвороби Альцгеймера при застосуванні бензодіазепінів, в тому числі гідазепаму. Необґрунтоване та тривале використання бензодіазепінів, у пацієнтів віком понад 66 років, є важливою проблемою охорони здоров'я [35]. За результатами нашого дослідження $\frac{1}{4}$ пацієнтів (62 абс), яким рекомендовано гідазепам, були у віці ≥ 66 років, що обґрунтовує важливість моніторингу призначень лікарських засобів даної групи. Окрім того, 2 пацієнтів мали порушення функцій печінки (цироз), тоді як прийом лікарського засобу протипоказаний при наявності хронічної ниркової та печінковою недостатності. Гідазепам може викликати денну сонливість, зниження швидкості реакцій, уваги та працездатності [8]. При прийомі гідазепаму слід утриматися від діяльності, що потребує підвищеної концентрації уваги. Надання фармацевтичної опіки спрямованої на лікаря при призначенні гідазепаму, та при відпуску лікарського засобу пацієнтам, може сприяти збільшенню ефективності та безпечності фармакотерапії. Так, за результатами дослідження Marie-Cecile Lerat та співавт. встановлено, що співпраця між лікарями та фармацевтами сприяє зменшенню добової дози та ризику небажаних реакцій при застосуванні бензодіазепінів.

Встановлено, до схем фармакотерапії пацієнтів (n=11) включали комплекси вітамінів (піридоксин) та мінералів (магній). Так, за результатами попередніх досліджень доведено зв'язок між гіпомагніємією та стресовими станами [13]. Магній є важливим елементом для роботи нервової системи. Він має міорелаксуючий ефект та знижує рівень стресу. Окремі дослідження також

продемонстрували, що додатковий прийом магнію може допомогти поліпшити якість сну і знизити тривожність пацієнтів [38]. Разом з тим, застосування магнію з піридоксином протипоказане пацієнтам з тяжкою гіпотензією та атріовентрикулярною блокадою [12].

Окремим пацієнтам було призначено гліцин та мелатонін. Гліцин є центральним нейромедіатором, що регулює обмін речовин, покращує метаболічні процеси в головному мозку, та як наслідок, має антидепресивну й седативну дію. Лікарський засіб використовують при стресових ситуаціях, психоемоційному напруженні, неврозах [2]. Разом з тим, при застосуванні гліцину, у пацієнтів із схильністю до артеріальної гіпотензії, необхідно контролювати тиск, при його зменшенні – припинити прийом лікарського засобу, про що має попередити лікар при призначенні та фармацевт при відпуску лікарського засобу. Тоді як мелатонін може викликати ранкову сонливість й запаморочення. При використанні лікарського засобу не рекомендується керувати автомобілем.

Виявлено, що схеми фармакотерапії пацієнтів включали від 2 до 16 ЛЗ (в середньому $6,6 \pm 1,6$). Майже 80% пацієнтам (n=199) було призначено більше 5 лікарських засобів, що збільшує ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії (рис. 3.4.).

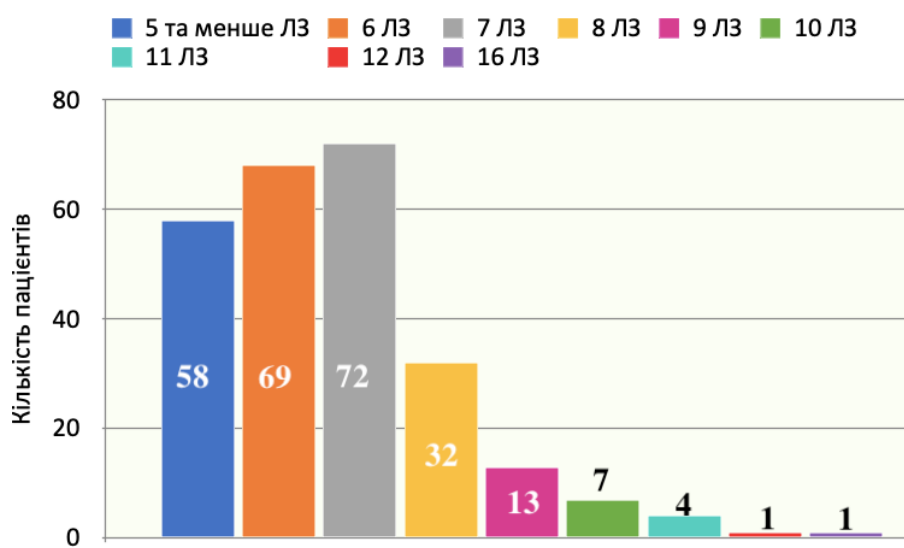


Рис. 3. 4. Результати дослідження поліфармації у пацієнтів.

Поліфармація та поліпрагмазія – одночасне застосування більше 5 лікарських засобів. Проте поліфармація може бути раціональною. Проаналізувавши схеми лікування пацієнтів було виявлено ризики взаємодії:

- 191 взаємодій гідазепаму з антигіпертензивними засобами може вплинути на лікування АГ та підвищити ризик побічних ефектів (гіпотензія та розлади серцевого ритму). Серед них найбільшу частку склали: «Ко-пренеса» (n=62), бісопролол (n=44), небіволол (n=25), «Ко-амлеса» (n=13);
- використання діуретиків (n=28) в комплексі гідазепамом може порушувати виведення останнього;
- 18 пацієнтів приймали гідазепам в комплексі з антидепресантами, такими як серталін, пароксетин, есциталопрам, що сприя збільшенню ризику небажаних реакцій;
- ЛЗ може посилювати клінічний ефект ацетилсаліцилової кислоти (n=8) та клопідогрелю (n=5);
- антациди (n=25) та ентеросорбенти (n=8) можуть знижувати адсорбцію та терапевтичний дію гідазепаму ;

Проаналізувавши клінічні випадки, можна зробити висновок, що заспокійливі лікарські засоби використовуються при різних хворобах. Разом з тим, призначення можуть бути не завжди коректними, адже у більшій половині пацієнтів не було прямих показань. Тому, призначаючи фармакотерапію, необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, можливість розвитку несприятливих побічних реакцій та лікарських взаємодій. Також важливим є взаємодія лікар-фармацевт та дотримання комплаєнсу пацієнтами.

3.2. Аналіз особливостей застосування заспокійливих лікарських засобів

На другому етапі було проведено анонімне анкетне опитування серед відвідувачів аптек. Метою дослідження було вивчити особливості

самолікування та оцінити роль фармацевтичної опіки при застосуванні заспокійливих ЛЗ.

Було опитано 88 жінок та 13 чоловіків віком від 18 до 30 років. Характеристика респондентів за цими критеріями наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Характеристика споживачів щодо статі та віку

Показник	Кількість	Питомий показник % (n=101)
Стать		
Жінка	88	87,1%
Чоловік	13	12,9%
Вік		
18-30 років	89	88,1%
31-45 років	9	8,9%
46-60 років	3	3%
Більше 60 років	0	0%

У результат опитування було встановлено, що більше 70% респондентів мали в анамнезі безсоння, стрес та тривогу. Дані показники вказані у рис. 3.5. Отримані дані підтверджують актуальність даної проблематики.

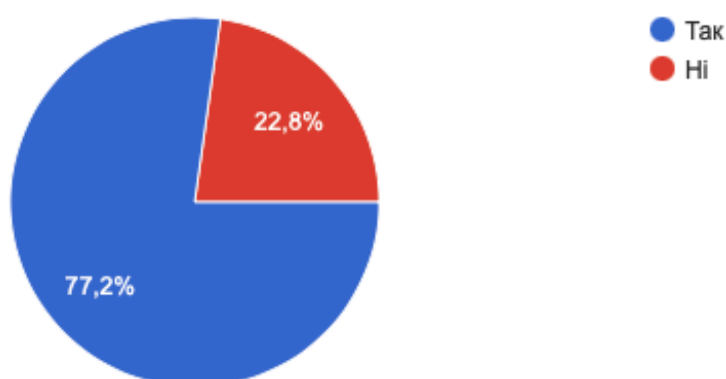


Рис.3.5. Визначення кількості пацієнтів зі скаргами на інсомнію, стрес, тривогу.

Також результати анкетування показали, що лише 27% опитаних звертаються за консультацією до лікаря. Окрім того, 39% користуються порадами інтернет-ресурсів та вдаються до самолікування, близько 14% звертаються тільки до фармацевтів, а в графі для власного варіанту відповідей – близько 20% взагалі не вирішують цю проблему. Результати представлені на рис. 3.6. Отримані дані свідчать про високу поширеність самолікування та самопризначення ЛЗ серед пацієнтів з нервовими розладами, в тому числі, з використанням пошукових систем інтернету. Тому, комплекс фармацевтичної опіки, що здійснюється аптечними працівниками при відпуску лікарських засобів, є важливим етапом відповідального самолікування.

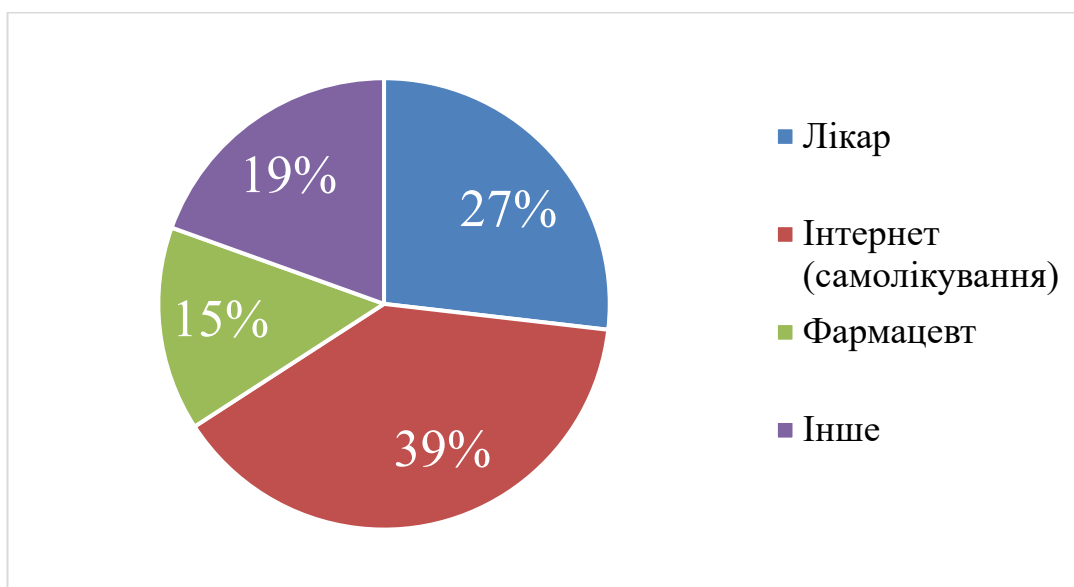


Рис. 3.6. Результати дослідження проблематики самолікування серед респондентів.

Встановлено, що 73 респондентів з 101 застосовували седативні лікарські засоби (рис. 3.7). З них 56% найчастіше використовували заспокійливі на рослинній основі, 25% – похідні бензодіазепінів, 19% – комбіновані препарати барбітуратів тоді як майже 16% віддають перевагу агоністам рецепторів мелатоніну. Крім того, невеликий відсоток опитуваних використовували засоби з магнієм та піридоксином, гліцином та фенібутром (рис. 3.7.б).

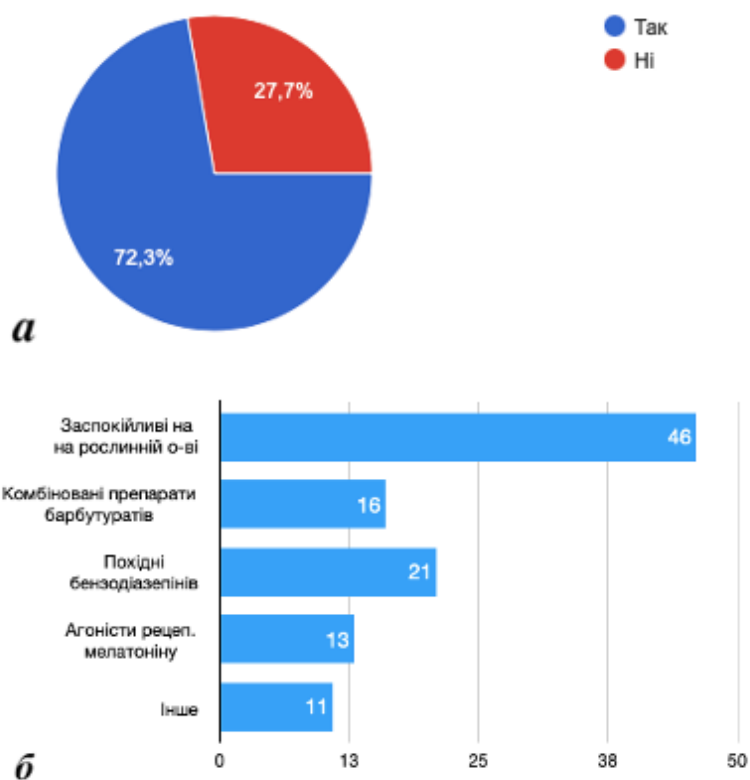


Рис. 3.7. Визначення частоти застосування седативних ЛЗ (а) та вибір споживачів серед цієї групи (б).

Варто відмітити, що основними критеріями вибору седативних препаратів відвідувачами атек є: швидкий початок дії (53,5%), відсутність снодійного ефекту (39,6%), зручна лікарська форма (34,7%), природне походження (27,7%), а також доступна ціна (19,8%). Результати відображені на рис. 3.8.

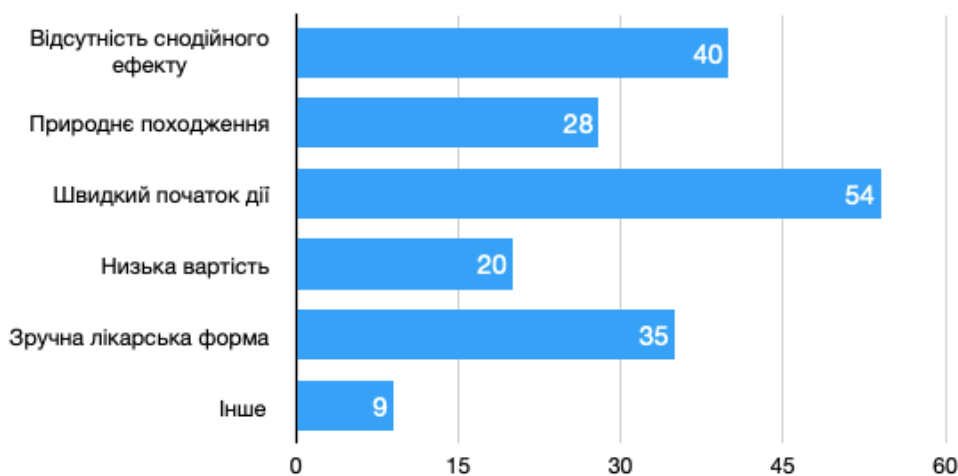


Рис. 3.8. Фактори вибору седативних лікарських засобів.

Проаналізувавши результати дослідження, стало відомо, що поява небажаних реакцій організму після застосування седативних засобів спостерігалась у 32% опитуваних (рис.3.9).

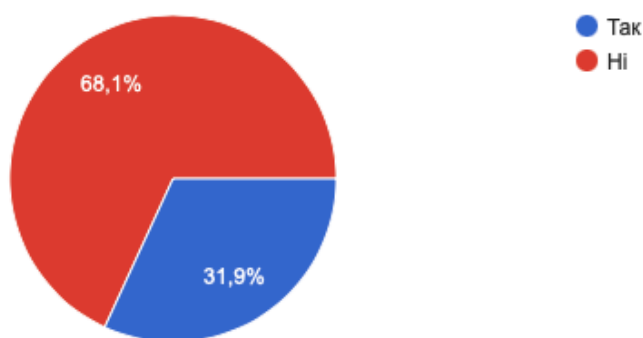


Рис. 3.9. Частота небажаних побічних реакцій після застосування заспокійливих ЛЗ.

Зокрема, у 48% пацієнтів спостерігались сонливість та слабкість впродовж дня, у 34% – головокружіння. Окрім того, 22% помітили виникнення лікарської залежності. Такий же відсоток респондентів скаржаться на порушення сну (рис. 3.10).

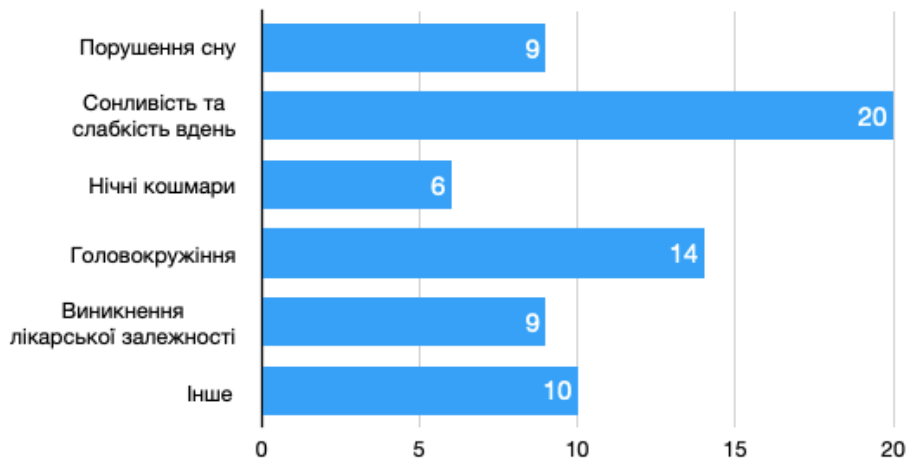


Рис. 3.10. Найбільш поширені побічні реакції серед опитуваних.

Слід підкреслити, що такий великий відсоток виникнення частоти побічних реакцій майже не пов'язаний з наявністю супутніх захворювань. Адже, у 72% опитуваних ніяких захворювань немає, проте майже 13% страждають на порушення роботи шлунково-кишкового тракту, близько 7% –

артеріальну гіпертензію. Підтвердженням цьому є результати, що зображені на рис. 3.11.

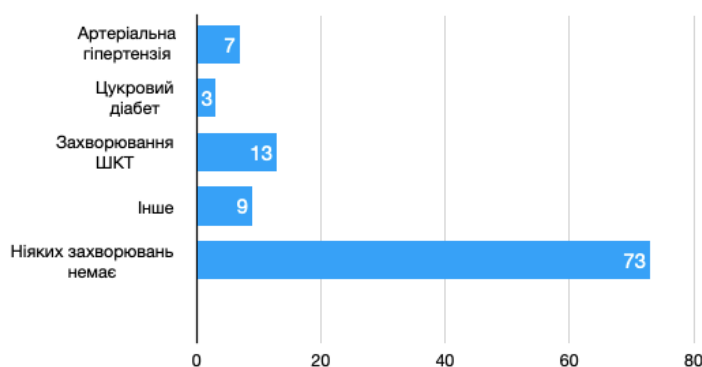


Рис. 3.11. Наявність супутніх захворювань у респондентів.

Разом з тим, лише для 29,7% опитуваних лікарі рекомендували прийом седативних ЛЗ (рис. 3.12).

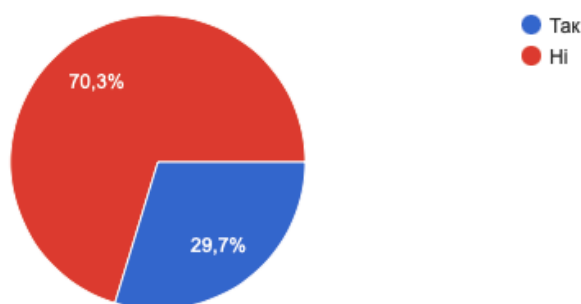


Рис. 3.12. Визначення частоти призначення лікарями заспокійливих засобів.

Серед них однаковий відсоток склали терапевт та невролог (26,2%), 19% психіатрів та 9,5% кардіологів (рис. 3.13).

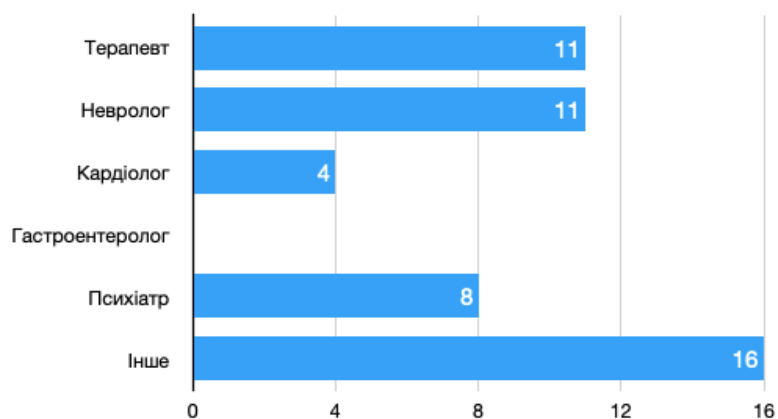


Рис. 3.13. Дослідження частоти призначення седативних засобів лікарями конкретних спеціалізацій.

Разом з тим, лише 23,8% опитуваних отримали рекомендації щодо режиму та правил прийому седативних лікарських засобів від аптечних працівників (рис. 3.14.а). Тоді як менше 20% були попереджені про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодій ЛЗ (рис.3.14.б), що збільшує ризики неправильного їх застосування. Так, частота небажаних реакцій після застосування седативних ЛЗ серед відвідувачів аптек які отримали рекомендації від фармацевтів становила майже 29%, тоді як серед респондентів що не отримали таких рекомендацій – 51%. Встановлено, що надання аптечними працівниками рекомендацій щодо режиму та правил прийому седативних лікарських засобів, сприяло достовірному зниженню частоти небажаних реакцій ($\chi^2 = 10,43$; $p < 0,05$).

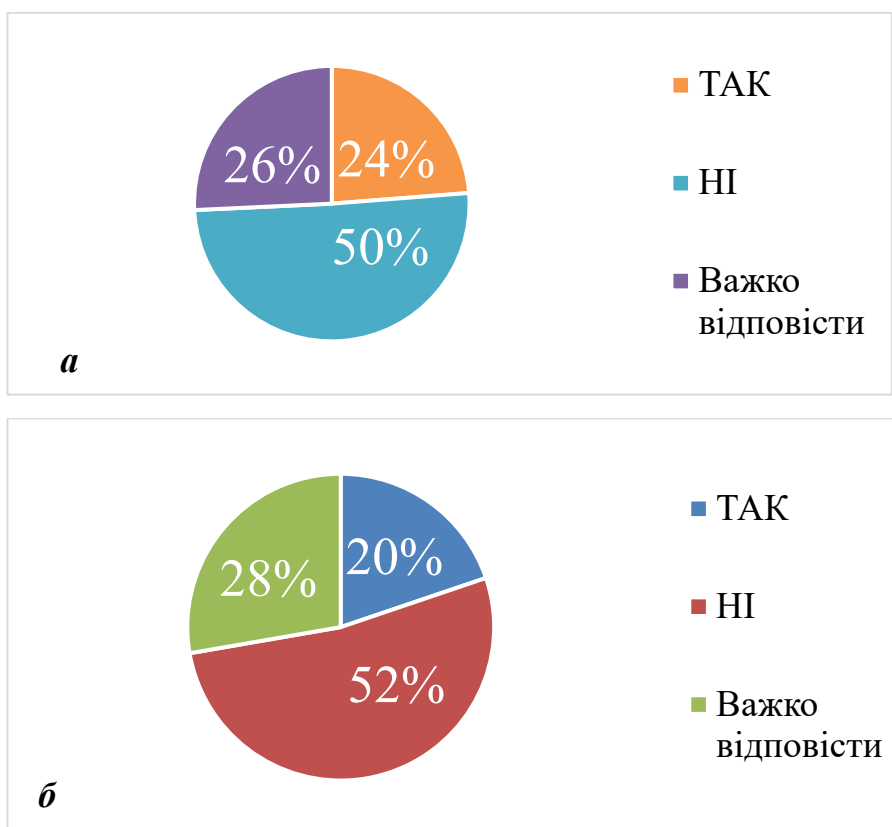


Рис. 3.14. Частота рекомендацій фармацевтичних працівників щодо режиму та правил застосування (а), ризики небажаних реакцій (б) седативних засобів.

Результати опитування споживачів показали, що заспокійливі та снодійні препарати часто використовуються. Тому важливим є дотримання правил відпуску даної групи засобів, здійснення інформаційно-консультативної допомоги щодо ризиків виникнення небажаних побічних реакцій та взаємодій з іншими лікарськими засобами, надання рекомендацій щодо особливостей застосування.

3.3. Вивчення структури відпуску седативних лікарських засобів аптечними працівниками

Останній етап магістерської роботи включав в себе проведення анонімного опитування фармацевтичних працівників. Метою дослідження було вивчення структури відпуску та рекомендацій заспокійливих засобів.

Було отримано 124 анкети від аптечних працівників. Серед респондентів 61,2% працювали на посаді завідувачів та фармацевтів, 20,2% мали стаж роботи за спеціальністю до 2 років, 49,2% – від 3 до 6 років, 30,6% – більше 7 років. Відповідні дані наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Характеристика респондентів щодо посади та стажу роботи

Показник	Кількість	Питомий показник, % (n=124)
Посада		
Завідувач	38	30,6%
Фармацевт	38	30,6%
Асистент фармацевта	48	38,7%
Стаж роботи		
До 2 років	25	20,2%
3-6 років	61	49,2%
Більше 7 років	38	30,6%

Проаналізувавши відповіді, було встановлено, що до 122 з 124 аптечних працівників звертались відвідувачі з приводу безсоння (рис.3.15.а). Разом з тим, до 100% респондентів зверталися пацієнти з проханням поради седативні лікарські засоби. На це вказують результати, наведені у рис.3.15.б.

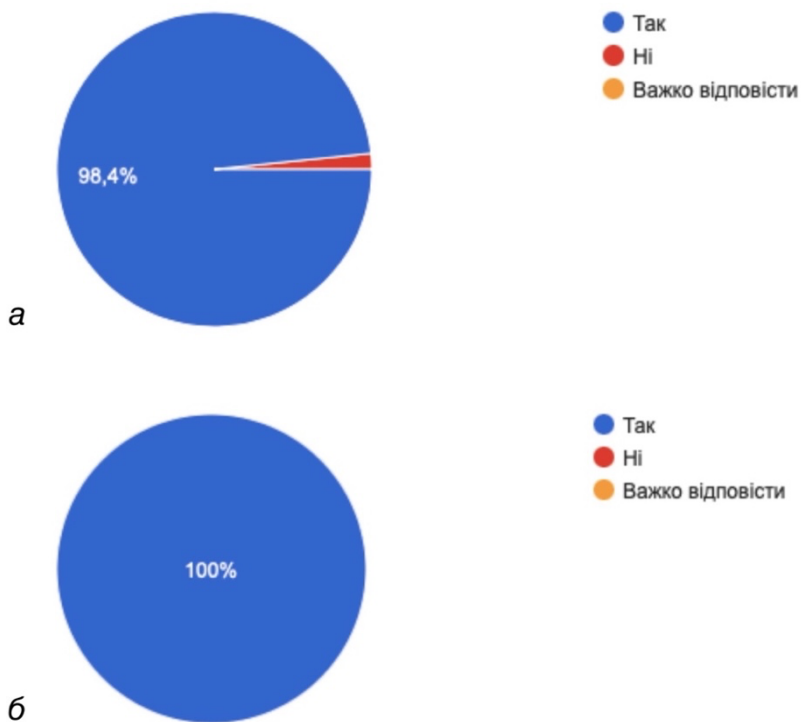


Рис. 3.15. Частота звернень з приводу інсомнії (а) та з проханням рекомендації седативних ЛЗ (б).

Виявлено, що 93,5% фармацевтів зазначили, що з початком повномасштабного військового вторгнення збільшилася кількість звернень щодо відпуску седативних лікарських засобів, що свідчить про зростання споживання даної групи ЛЗ (рис. 3.16.).

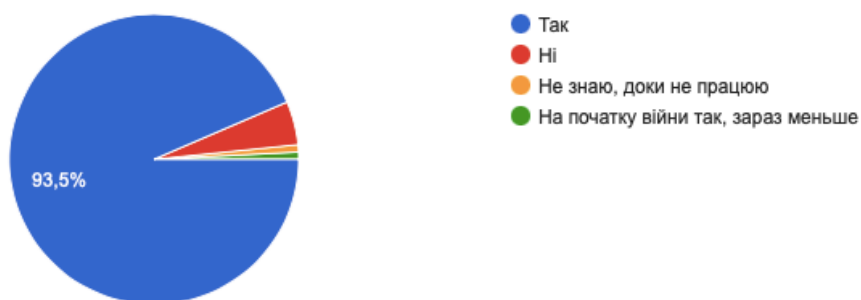


Рис.3.16. Характеристика кількості звернень на рахунок седативних ЛЗ

На рис. 3.17.а можемо побачити, що жінки частіше звертаються з приводу проблем зі сном та стресового стану. Вікова категорія пацієнтів з цими скаргами варіюється від 18 до 60 років (рис.3.17.б).

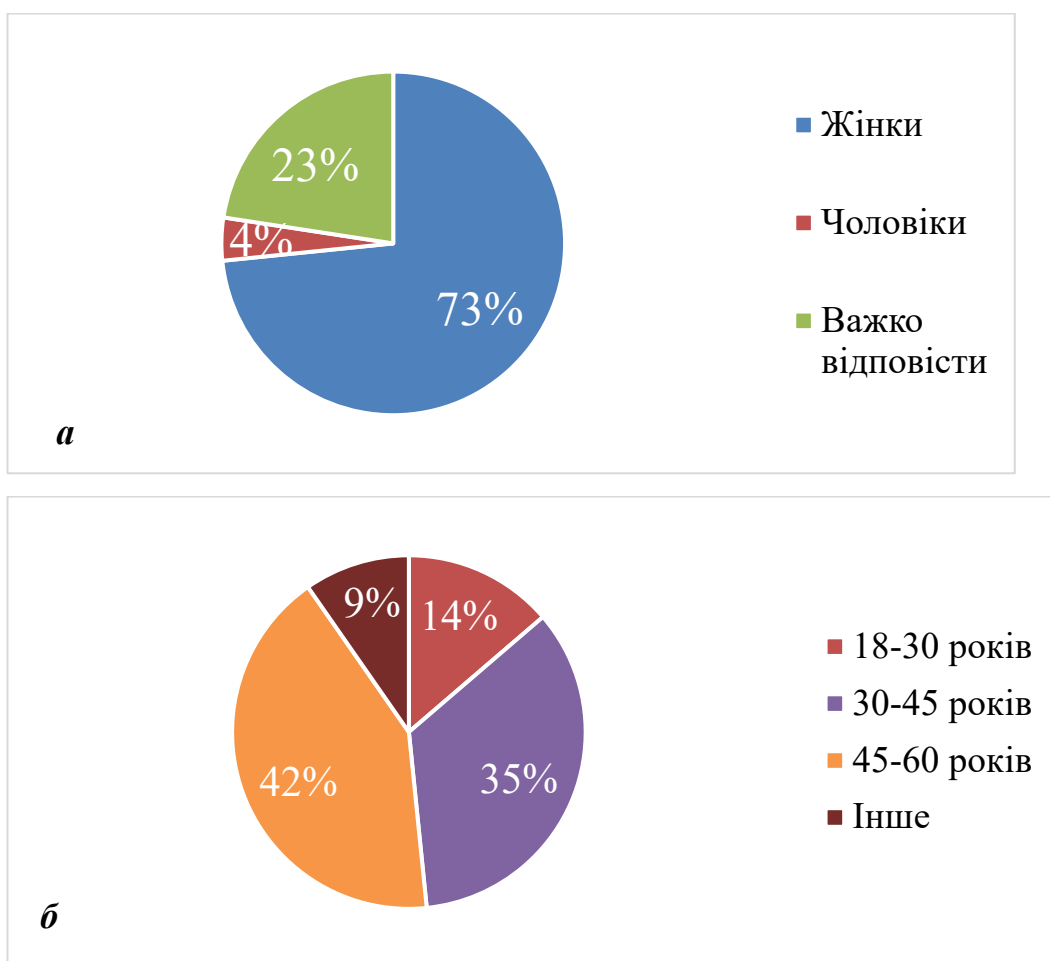


Рис. 3.17. Диференціація пацієнтів із запитами на рахунок седативних ЛЗ за статтю (а) та віком (б).

Також у ході дослідження з'ясовано, що відпуск в аптеці седативних засобів здійснюється частіше без призначення лікаря (рис.3.18). Так, 80% аптекних працівників відзначили, що відвідувачі не мають рецепту, тоді як майже 18% – мають листок лікарських призначень. Отримані результати вказують на важливу роль аптекних працівників в забезпеченні ефективної та раціональної фармакотерапії, зокрема при відпуску заспокійливих лікарських засобів.

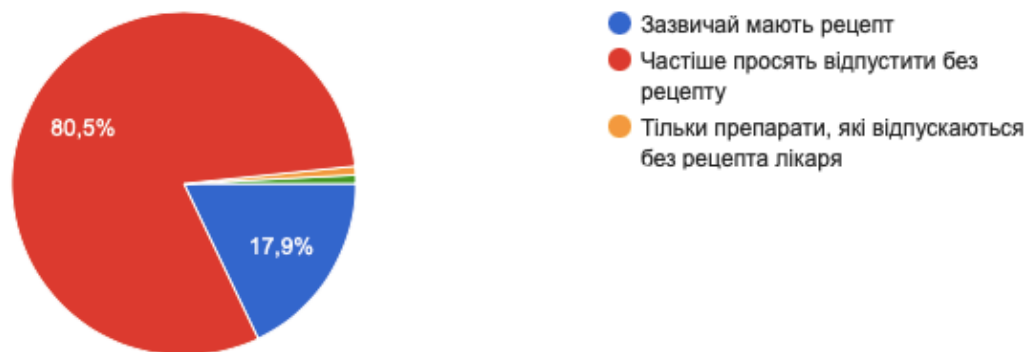


Рис.3.18. Результати варіантів відпуску седативних засобів в аптеці.

У дослідженні вивчалось питання рекомендацій найбільш розповсюджених груп заспокійливих лікарських засобів. На рис. 3.19 проілюстровані засоби, які рекомендують аптечні працівники. Так, майже 90% з них віддають перевагу седативним на рослинній основі, тоді 26% – агоністам рецепторів мелатоніну, а 23% – комбінованим препаратам барбітуратів.

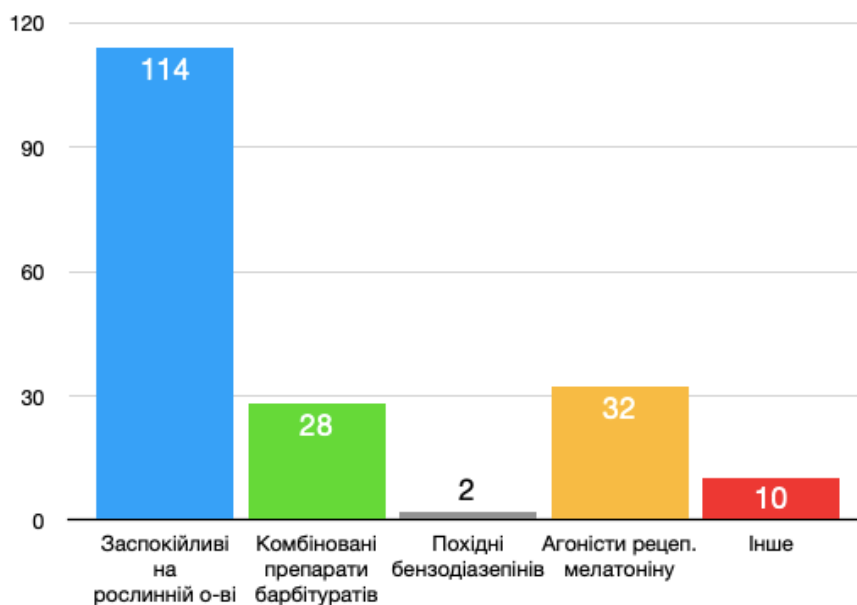


Рис. 3.19. Результати рекомендацій седативних ЛЗ фармацевтами.

Виявлено, що 76% фармацевтів вважають головним критерієм при виборі седативних ЛЗ відвідувачами аптек швидкий початок дії, тоді як 58% виділяють відсутність снодійного ефекту, 44% – зручність лікарської форми, а 25% – природне походження. Отримані результати представлені на рис. 3.20.

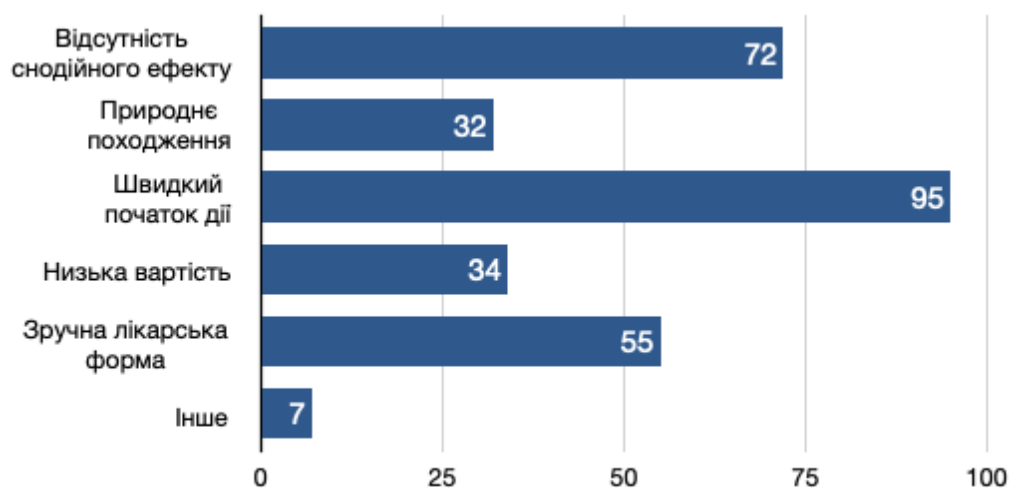


Рис. 3.20. Фактори вибору заспокійливих препаратів аптечними працівниками.

Дослідження медичних карток пацієнтів на першому етапі показало, що гідазепам часто призначається лікарями. Цей лікарських засіб використовується курсом від 1 до 4 місяців. Якщо застосовувати довше – виникне залежність. До 96% фармацевтів звертаються відвідувачі аптек з проханням придбати гідазепам (рис. 3.21.а). При цьому, з них 65,9% стикалося з відсутністю рецепта на даний засіб (рис.3.21.б).

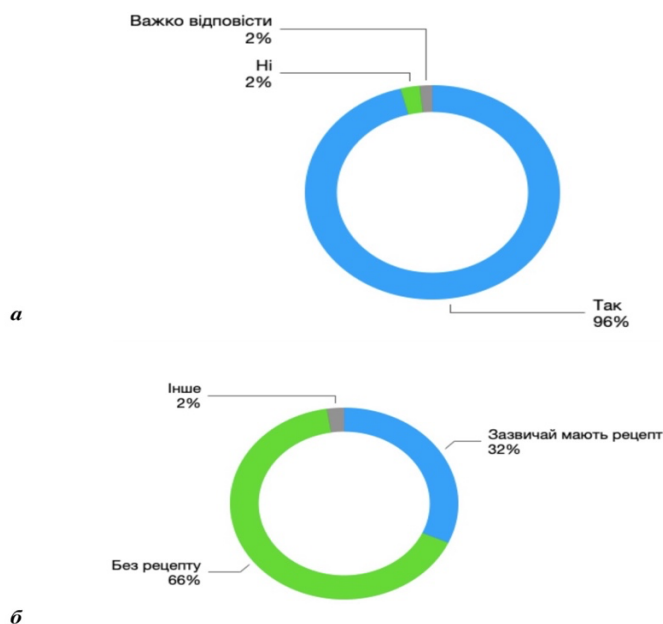


Рис.3.21. Частота звернень відвідувачів з проханням придбати гідазепам (а) та наявність при цьому рецепта (б).

Встановлено, що 81% фармацевтів (n=101) попереджують відвідувачів аптеки, що купують седативні та снодійні лікарські засоби, про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодій ЛЗ (рис.3.22.а). Проте, 6% з них практично ніколи не запитують інформацію. Разом з тим, 53% уточнюють тільки тоді, коли відвідувач сам говорить про прийом додаткових ЛЗ (рис.3.22.б).

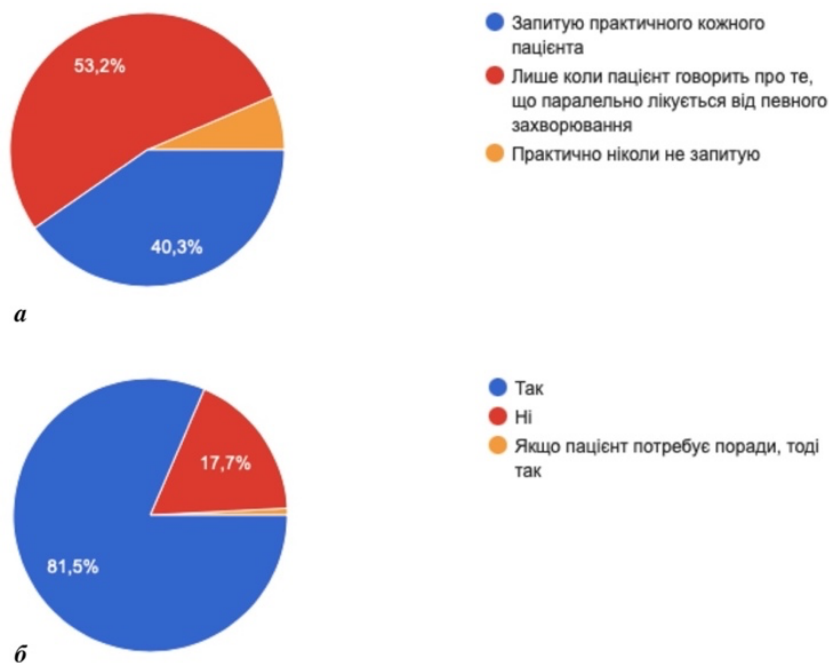


Рис. 3.22. Результати опитування на рахунок дотримання фармацевтами фармацевтичної опіки: (а) попередження про можливі побічні реакції, (б) уточнення застосування додаткових ЛЗ.

Така ж ситуація з життєво важливими лікарськими засобами: антигіпертензивними, антидіабетичними, протисудомними. Більше половини респондентів не уточнюють інформацію про вживання цих груп препаратів, що збільшує ризики лікарських взаємодій. (рис.3.23).

Так, відповідно протоколу, фармацевт має уточнити у відвідувача аптеки чи має місце прийом симпатоміметиків, гормонів щитоподібної залози, препаратів кофеїну, загальнотонізуючих засобів. Уточнення інформації про використання інших лікарських засобів є важливим етапом фармацевтичної опіки.

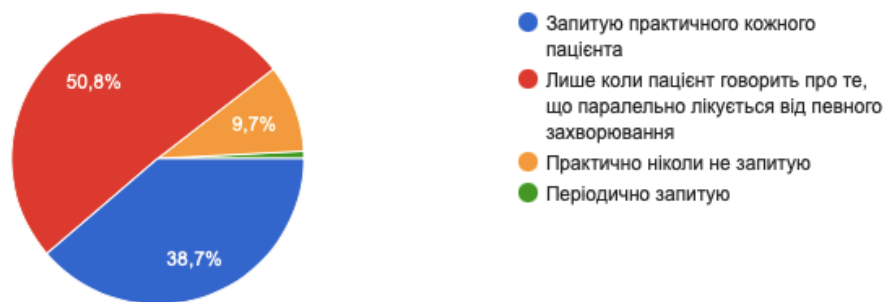


Рис. 3.23. Дослідження частоти уточнення фармацевтичними працівниками інформації про паралельне використання певних ЛЗ.

Під час анкетування також було зазначено інформацію щодо виникнення побічної дії від седативних засобів у період застосування. Після проведення відповідного опитування встановлено, що 60% працівників аптек відмічають, що їх відвідувачі повідомляли про розвиток несприятливих побічних реакцій від седативних та снодійних ЛЗ (рис. 3.24. а). Разом з тим, на рис. 3.24. б можемо бачити, що найчастіше турбує пацієнтів сонливість та слабкість впродовж дня (66%), порушення сну (40%), головокружіння (28%), виникнення лікарської залежності (20%). Отримані дані підтверджують небезпечність засобів із заспокійливою дією.



Рис. 3.24. Частота звернень пацієнтів зі скаргами через прийом седативних ЛЗ (а) та найбільш поширені побічні ефекти (б).

На запитання щодо доцільності консультацій з лікарем для пацієнтів, які мають порушення сну або тривогу, 91% фармацевтів вважають, що це необхідно перед початком прийому (рис.3.25).

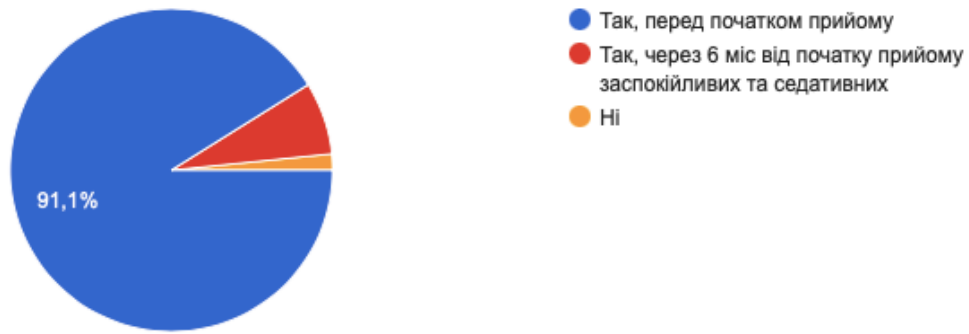


Рис. 3.25. Найбільш поширена думка фармацевтів на рахунок важливості консультації з лікарем.

Отже, проаналізувавши результати даного дослідження, можна зробити висновок, що роль фармацевтичної опіки вкрай важлива, адже більше половини відвідувачів вдаються до самолікування. Надання якісних фармацевтичних рекомендацій можливе при використанні аптечними працівниками протоколу фармацевта та виборі індивідуальної фармакотерапії для кожного пацієнта. У свою чергу, дотримання пацієнтами наданих порад робить терапію безпечною.

ВИСНОВКИ

У роботі науково обґрунтовано методичний підхід до удосконалення забезпечення пацієнтів седативними лікарськими засобами.

1. Проаналізовано схеми лікування пацієнтів. Встановлено, що седативні засоби часто використовуються у стаціонарній та амбулаторній практиці при різних станах. Разом з тим, 70% пацієнтів не мали прямих показань до застосування цієї групи лікарських засобів.

2. Виявлено, що 80% пацієнтів застосовували одночасно більше 5 лікарських засобів, що підвищує ризики взаємодій, які у більшості випадків були пов'язані з вживанням гідазепаму.

3. В результаті анкетного опитування встановлено, що 77% відвідувачів аптек мають проблеми з безсонням, стресом та тривогою. Окрім того, майже 40% споживачів вдаються до самопризначення та самолікування з використанням седативних засобів.

4. Вивчено структуру відпуску аптечними працівниками заспокійливих лікарських засобів. Виявлено, що 88% фармацевтів рекомендують відвідувачам седативні засоби на рослинній основі.

5. Встановлено, що більше половини фармацевтів не використовують протокол при відпуску безрецептурних засобів «Симптоматичне лікування стресу». Тоді як надання аптечними працівниками рекомендацій щодо режиму та правил прийому седативних лікарських засобів, сприяло зниженню частоти небажаних реакцій ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Надання якісної фармацевтичної опіки є необхідною умовою ефективною та безпечною терапією із засобами седативної дії. Зокрема, якісна фармацевтична опіка можлива у випадку виконання протоколу фармацевта та дотримання комплаєнсу пацієнтами. Разом з тим, важливими є такі взаємодії: лікар-пацієнт, пацієнт-фармацевт, лікар-фармацевт. Що обґрунтовує важливість оптимізації знань аптечних працівників та удосконалення фармацевтичної опіки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз стану та перспективи розвитку седативних лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку України / С. А. Гладишева та ін. 2021.
2. Гліцин: інструкція по застосуванню. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/338475/>(дата звернення: 21.04.2023).
3. Головенко М. Я. Роль похідних 1, 4-бензодіазепіну та споріднених сполук у вивченні морфофункціональної організації нейрорецепторів ГАМК (огляд літератури). Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020. 375 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. *Державний реєстр лікарських засобів України*. URL: <http://www.drlz.kiev.ua>(дата звернення: 21.04.2023).
5. Довідник лікарських засобів Компендіум. *Компендіум*. URL: <http://compendium.com.ua>(дата звернення: 21.04.2023).
6. Змістовий модуль 3. Лікарські засоби, що регулюють функції ЦНС : навч. посіб. / С. Д. Тржецинський та ін. 2021.
7. Іващук М. Лише 11% киян описують свій психоемоційний стан як стабільний: результати опитування в “Київ Цифровий”. *Журнал великого міста*. URL: <https://bzh.life/ua/lyudi/1681887770-lishe-11-kiyan-opisuyut-sviy-psihoemotsiyuy/amp/>.
8. Інструкція до медичного застосування Гідазепаму ІС. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/273792/>.
9. Коваль В. Ю., Сірчак Є. С., Архій Е. Й. Заспокійливі засоби, що допомагають полегшити стрес в умовах військової агресії Росії. Голова редкол., 2022. 241 с.
10. Кірсанов Д. Бриф-аналіз роздрібного фармринку: попередні підсумки 2022 р. *Щотижневик Аптека*. URL: <https://www.apteka.ua/article/655830>.

11. Кучманич Н. Г., Бриндзя І. В., Щемельов Г. В. Пластові води Бориславського нафтопромислового району як джерело йоду та бромум. Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. ВН Каразіна, серія" Геологія. Географія. Екологія", 2018. 48 с.
12. Магне-В6: інструкція по застосуванню. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/270403/>(дата звернення: 21.04.2023).
13. Магній і стрес. *ІРОНМедУ*. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11961>(дата звернення: 21.04.2023).
14. Мамчур С. І., Носівець Д. С., Хом'як Є. С. Мелатонін як допоміжна терапія при COVID-19. Сімейна медицина, 2020.
15. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» №7 (452), квітень 2019 р. – 20 с.
16. Можилевська Л., Матюшок В. Дослідження седативної дії екстракту біомаси культури тканин раувольфії зміїної (*Rauwolfia serpentina*). 2021.
17. Молодь та наркотики–2021: Результати моніторингу залежної поведінки серед молоді м. Харків 1995–2020 років та студентського модуля Українського лонгітюдного дослідження : монографія / О. О. Сердюк та ін. 2021.
18. Мороз Г. З. Діагностика та лікування коморбідних депресивних і тривожних розладів в умовах воєнного часу на амбулаторному етапі. 2022. 69 с.
19. Москаленко Р. Інтенсивний стрес: чому він стає руйнівним для здоров'я та як цьому протидіяти?. *Щотижневик Аптека*. URL: <https://www.apteka.ua/article/639024>.
20. Наказ МОЗ України від 05.01.2022 № 7 “Про затвердження протоколів фармацевта” :Держлікслужба. *Держлікслужба*. URL: https://www.dls.gov.ua/for_subject/наказ-моз-україни-від-05-01-2022-№-7-про-затверд/(дата звернення: 21.04.2023).

21. Наказ МОЗ України від 22.04.2021 р. №792 «Про затвердження тринадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»: Держлікслужба. *Держлікслужба*. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22042021--792-pro-zatverdzhennja-trinadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti> (дата звернення: 21.04.2023).

22. Петухова І. О. Способи зниження рівня тривоги населення в умовах війни / І. О. Петухова, М. Ю. Заушнікова, Л. М. Клевець. // Вісник Національного університету оборони України. – 2022. – №4. – С. 123–129.

23. Підвищена тривожність як ознака порушення психологічного здоров'я особистості в умовах пандемії COVID-19 (на прикладі студентської молоді). *Home Page*. URL: <https://doi.org/10.32782/psy-visnyk/2021.4.12> (дата звернення: 21.04.2023).

24. Психологічна специфіка непсихотичних особистісних розладів. Проблеми сучасної психології. 2016. Вип. 31. С. 186-201.

25. Рівень довіри до фармацевтів зростає. *Щотижневик Аптека*. URL: <https://www.apteka.ua/article/655315>.

26. Соціальний стрес: наслідки і уроки карантину. *VoxUkraine* | «Вокс Україна» – більше ніж найкраща аналітика про Україну. URL: <https://voxukraine.org/sotsialnij-stres-naslidki-i-uroki-karantynu/> (дата звернення: 21.04.2023).

27. Тржецінський С. Д., Гречана Є. В., Мазулін Г. В. Фармакологія центральної нервової системи. (Смисловий модуль 3, VI семестр): навч.-метод. посібник для студентів фармац. факультету заочної форми навчання (спеціальність «Фармація»). Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. 32 с.

28. Чи може фармацевт відпускати рецептурні ліки без рецепта. *Щотижневик Аптека*. URL: <https://www.apteka.ua/article/654596>.

29. Шліхта О. О., Яечник Р. В. Перша медична допомога при отруєннях психотропними речовинами.

30. Юр'єва Л. М. Аналіз феноменів тривоги та депресії у перші тижні війни: гендерно-вікові аспекти / Л. М. Юр'єва, С. І. Вишніченко, А. В. Шорніков. // *Нейронews*. – 2022. – №1. – С. 28–31.
31. Association between benzodiazepine use and development of dementia / P. Aldaz et al. *Medicina Clínica*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.006> (date of access: 26.01.2023).
32. Bais, B., Molenaar, N. M., Bijma, H. H., Hoogendijk, W. J. G., Mulder, C. L., Luik, A. I., Lambregtse-van den Berg, M. P., & Kamperman, A. M. (2020). Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 269, 18–27.
33. Benzodiazepines in Pregnancy / J. M. Shyken et al. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019. Vol. 62, no. 1. P. 156–167. URL: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000417> (date of access: 26.01.2023).
34. Besag, F. M., Vasey, M. J., Lao, K. S., & Wong, I. C. (2019). Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS drugs*, 33, 1167-1186.
35. Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., Kurth, T., Verdoux, H., Tournier, M., & Begaud, B. (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 349, g5205. doi: 10.1136/bmj.g52
36. Björkstедt SM, Kautiainen H, Tuomi U, Gissler M, Pennanen P, Eriksson JG, Laine MK. Maternal use of sedative drugs and its effects on pregnancy outcomes: a Finnish birth cohort study. *Sci Rep*. 2021 Feb 24;11(1):4467. doi: 10.1038/s41598-021-84151-7. PMID: 33627788; PMCID: PMC7904770.
37. Blake M, Trinder J, Allen N. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: implications for behavioral sleep interventions. *Clin Psychol Rev*. 2018;63:25–40. doi:10.1016/j.cpr.2018.05.006.

38. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):429. doi:10.3390/nu9050429
39. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs R D*. 2017;17(4):493–507.
40. Cho J, Spence MM, Niu F, Hui RL, Gray P, Steinberg S. Risk of Overdose with Exposure to Prescription Opioids, Benzodiazepines, and Non-benzodiazepine Sedative-Hypnotics in Adults: a Retrospective Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2020 Mar;35(3):696-703. doi: 10.1007/s11606-019-05545-y. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919729; PMCID: PMC7080944.
41. Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders / M. Chapoutot et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, no. 19. P. 10222. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph181910222> (date of access: 26.01.2023).
42. Cornett, E. M., Novitch, M. B., Brunk, A. J., Davidson, K. S., Menard, B. L., Urman, R. D., & Kaye, A. D. (2018). New benzodiazepines for sedation. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 32(2), 149–164. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2018.06.007>
43. Cosh A., Carslaw H. Managing benzodiazepine dependence. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2017. Vol. 10, no. 11. P. 671–678. URL: <https://doi.org/10.1177/1755738017715275> (date of access: 02.04.2023).
44. Drohovozy, S. M., Shtroblia, A. L., Ivantsyk, L. B., Shchokina, K. G., Lutsenko, R. V., Shtroblia, M. V., ... & Vashkeba-Bitler, E. M. (2022). Можливості хронотерапії при захворюваннях нервової системи. *Likars' ka sprava*, (5-6), 14-24.
45. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V. L.

Feigin et al. *The Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18, no. 5. P. 459–480. URL: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30499-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30499-x) (date of access: 25.01.2023).

46. Jahani R, Behzad S, Saffariha M, Toufan Tabrizi N, Faizi M. Sedative-hypnotic, anxiolytic and possible side effects of *Salvia limbata* C. A. Mey. Extracts and the effects of phenological stage and altitude on the rosmarinic acid content. *J Ethnopharmacol*. 2022 Jan 10;282:114630. doi: 10.1016/j.jep.2021.114630. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34517061.

47. K. Hassanzadeh et al. Effect of phenological stages on essential oil content, composition and rosmarinic acid in *Rosmarinus officinalis* L *Int. J. Hortic. Sci. Technol.* (2017)

48. Lewis, C. B., & Adams, N. (2022). Phenobarbital. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

49. Maskell, P. D., Wilson, G., & Manchester, K. R. (2023). Designer benzodiazepines gidazepam and desalkylgidazepam (bromonordiazepam): What do we know?. *Journal of Analytical Toxicology*, bkad004.

50. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults / B. K. Madsen et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009861.pub3> (date of access: 26.01.2023).

51. Nagasawa Y, Hasuike Y, Kuragano T, Ishihara M. Circadian rhythm and CKD: is melatonin a key player or bi-player? *Intern Med*. 2019;58:1531–2.

52. Nervous system / [J. Ritter, R. Flower, G. Henderson та ін.] // Rang and Dale's *Pharmacology* / [J. Ritter, R. Flower, G. Henderson та ін.], 2019. – (Elsevier). – C. 571.

53. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, et al. Salt loading aggravates the relationship between melatonin and proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Intern Med*. 2019;58:1557–64.

54. Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:258–65.

55. Organization of sociological surveys of patients / their representatives and medical personnel in health care institutions (methodical recommendations)]. *Family medicine* .2016;5(67): 118-125. [in Ukrainian].

56. Orsolini, L., Corkery, J. M., Chiappini, S., Guirguis, A., Vento, A., De Berardis, D., ... & Schifano, F. (2020). 'New/designer benzodiazepines': an analysis of the literature and psychonauts' trip reports. *Current neuropharmacology*, 18(9), 809-837.

57. Pinyopornpanish K, Jiraporncharoen W, Thaikla K, Yoonut K, Angkurawaranon C. Sedative and Analgesic Drugs Online: A Content Analysis of the Supply and Demand Information Available in Thailand. *Subst Use Misuse*. 2018 Mar 21;53(4):641-647. doi: 10.1080/10826084.2017.1355386. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910188.

58. Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia / L. M. A. Favié et al. *Neonatology*. 2019. Vol. 116, no. 2. P. 154–162. URL: <https://doi.org/10.1159/000499330> (date of access: 26.01.2023).

59. Quera-Salva M. A., Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale*. 2018. Vol. 44, no. 6. P. 548–557. URL: <https://doi.org/10.1016>

60. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a Mitochondria-Targeted Antioxidant: One of Evolution's Best Ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017, 74, 21:3863-3881. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7.

61. Rezzoug M., Bakchieche B. Gherib A. et al. Chemical composition and bioactivity of essential oils and Ethanolic extracts of *Ocimum basilicum* L. and *Thymus algeriensis* Boiss Boiss. & Reut. from the Algerian Saharan Atlas. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019. Vol. 19. P. 146 <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2556-y>.

62. Rodríguez-Landa J.F., Hernández-López F., Cueto-Escobedo J. et al. Chrysin (5,7-dihydroxyflavone) exerts anxiolytic-like effects through GABAA

receptors in a surgical menopause model in rats. *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 2387-2395. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.111.

63. Rodulfo A, Augsten A, Wainwright E, Abramovici G. A Case of Severe Fioricet Withdrawal Presenting During Admission to an Inpatient Psychiatric Unit. *Case Rep Psychiatry.* 2021 Nov 8;2021:6371953. doi: 10.1155/2021/6371953. PMID: 34790421; PMCID: PMC8592771.

64. Safety and Efficacy of Oral Benzodiazepines for Periprocedural Anxiolysis / M. A. Boettler et al. *Dermatologic Surgery.* 2022. Publish Ahead of Print.

65. Saudi Pharm J. 2018 Dec; 26(8): 1204–1207. Published online 2018 Jul 20. doi: 10.1016/j.jsps.2018.07.010

66. Shareef S., Ali M. N. Phenobarbital Pharmacokinetics and Optimal Dosing. *Pediatric Neurology Briefs.* 2018. Vol. 32. URL: <https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-32-7> (date of access: 26.01.2023).

67. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med.* 2020 Jan-Dec;25:2515690X20967323. doi: 10.1177/2515690X20967323. PMID: 33086877; PMCID: PMC7585905.

68. Simone CG, Bobrin BD. Anxiolytics and Sedative-Hypnotics Toxicity. 2022 Jun 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32965980.

69. Skibiski, J., & Abdijadid, S. (2021). Barbiturates. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

70. Skibiski, J., & Abdijadid, S. (2022). Barbiturates. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

71. Sverdau P. L. [Higher mathematics. Analysis of information in pharmacy and medicine]. Lviv: Svit. 1998. 332 p. [in Ukrainian].

72. Trishchynska, M. A., & Polivoda, M. V. (2019). Деякі аспекти патогенетичного впливу на ГАМКергічну систему. *International neurological*, (6.108), 52-58.

73. Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial / D. Roh et al. *Phytotherapy Research*. 2019. Vol. 33, no. 4. P. 939–948. URL: <https://doi.org/10.1002/ptr.6286> (date of access: 26.01.2023).
74. Van Calker D, Biber K, Domschke K, Serchov T. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. *J Neurochem*. 2019;151(1):11–27.
75. V.R. Coelho et al. Behavioral and genotoxic evaluation of rosmarinic and caffeic acid in acute seizure models induced by pentylentetrazole and pilocarpine in mice *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2016)
76. Vasorelaxant effects of benzodiazepines, non-benzodiazepine sedative-hypnotics, and tandospirone on isolated rat arteries / S. Kagota et al. *European Journal of Pharmacology*. 2020. P. 173744. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173744> (date of access: 26.01.2023).

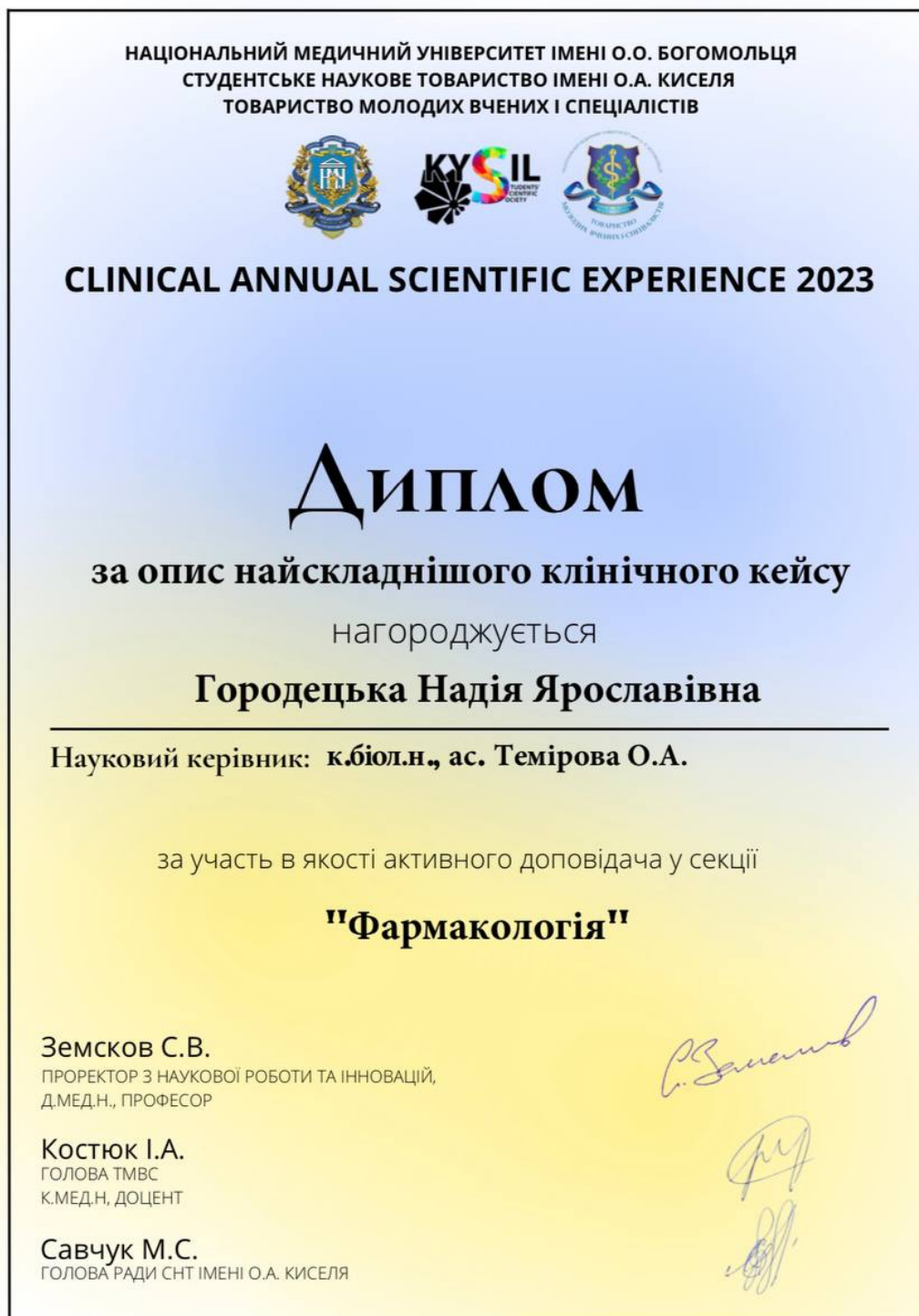
ДОДАТКИ

Апробація результатів

1. Міжнародна конференція молодих науковців – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 (9 грудня 2022 р., м. Київ). Доповідь на тему: «Частота та особливості призначення гідазепаму пацієнтам при стаціонарному та амбулаторному лікуванні»:



2. Науково-практична конференція – Clinical Annual Scientific Experience (CASE) – 2023 (28 лютого 2023 р., м. Київ). Доповідь на тему: «Випадок поліпрагмазії у пацієнта з саркомою шлунку»:



28 лютого 2023 року
м. Київ, Україна

3. Квітнева наукова сесія – 2023 (17 квітня 2023 р., м. Київ).
Доповідь на тему: «Менеджмент ризиків фармакотерапії при використанні седативних лікарських засобів»:



4. VII Всеукраїнська універсиада з клінічної фармакології (12 квітня 2023 р., м. Київ). Доповідь на тему «Фармацевтична опіка як складова менеджменту ризиків застосування седативних засобів»:

