

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

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
На тему: «МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ПОЛІФАРМАЦІЇ У ЛІКУВАННІ
ДІТЕЙ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ»

Виконав: здобувач освіти 5 курсу, групи 7802
Напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація»
Освітньої програми «Фармація»
Турчин Яна Миколаївна

Науковий керівник:
к.фарм.н., ас. Ситник І.М.
Рецензент:
д.мед.н., професор Березенко В.С.

Київ - 2022 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 Поняття про поліфармацію та поліпрагмазію.....	7
1.2 Особливості поліфармації у педіатрії.....	10
1.3 Ризики побічних ефектів при поліфармації	13
1.4 Особливості патології гепатобіліарної системи у дітей	15
1.5 Особливості фармакотерапії гепатобіліарної системи у дітей	17
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ	22
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТКІВ ПРИЗНАЧЕНЬ У ДІТЕЙ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.	24
3.1. Клінічний випадок. Аналіз лікування та взаємодії між лікарськими засобами при аутоімунному гепатиті 2 типу	24
3.2. Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью .	30
3.3. Особливості фармакокінетики призначених ЛЗ	33
3.4. Оцінка небажаних лікарських взаємодій у дітей з гепатобілірною патологією.....	36
3.5. Аналіз поширення патологій гепатобіліарної системи серед дітей	40
3.6. Аналіз схем лікування патологій гепатобіліарної системи	40
3.7. Корекція листків призначень.....	41
3.8. Подальші рекомендації щодо проведеного лікування.....	43
ВИСНОВКИ:.....	44
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ.....	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГБС – гепатобіліарна система;

ГБП – гепатобіліарна патологія;

ЖМ – жовчний міхур;

ЛП – лікарські препарати;

ПР – побічні реакції;

СО – сфінктер Одді;

ТІ – терапевтичний індекс;

ФРБТ – функціональні розлади біліарного тракту.

ВСТУП

Актуальність теми. Гепатобіліарна патологія (ГБП) включає гетерогенну групу захворювань жовчовивідної системи та печінки зумовлених вірусними, паразитарними та бактеріальними інфекціями, токсичними хімічними речовинами, неоплазіями, неправильним харчуванням, серцевою недостатністю, порушенням обміну речовин тощо. Переважаючими захворюваннями печінки є цироз, вірусний гепатит. Розповсюдженим хронічним захворюванням жовчовивідної системи вважається жовчнокам'яна хвороба [82].

Гепатобіліарна патологія ГБП у дітей набула широкого розповсюдження, і цим привертає увагу серед педіатрів. Розвиток ГБП у дітей пов'язують із зростанням інфекційних хвороб [80].

У дітей захворювання печінки класифікують на набуті і вроджені. У більшості ГБП представлена саме вродженим гепатитом. Хронічних гепатитів становить менша частина. Вроджений гепатит, залежить від таких факторів як термін вагітності, інкубаційний період [56].

Потрібно зазначити, що печінка є головним фільтром нашого організму, яка відповідає за процеси травлення і виведення токсичних речовин, в т.ч. лікарських препаратів (ЛП). Гепатоцити мають здатність до відновлення – регенерації. При нормальному функціонуванні печінка, може виробляти до 1000 мл жовчі, яка потрапляючи до дванадцятипалої кишки, прискорює розщеплення білків та обмін речовин [83].

Поліфармація – це процес прийому багатьох ліків одночасно. Лікування таким методом, може призводити до негативних наслідків, ускладнень хронічних захворювань та побічних ефектів [6].

Тому актуальною задачею є мінімізація ризику небажаних побічних ефектів при лікарських призначеннях у дітей із ГБП.

Мета дослідження. Оцінити ризики небажаних побічних ефектів серед лікарських призначень у дітей з патологією печінки, та провести аналіз схем лікування.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз поширення патологій гепатобіліарної системи серед дітей.
2. Провести аналіз схем лікування патологій гепатобіліарної системи.
3. Оцінити переваги і ризики поліфармації при гепатобіліарній патології (за шкалою Чайлда – Пью).
4. Обґрунтувати корекцію лікарських призначень у дітей з патологією печінки.

Предмет дослідження. Переваги і ризики поліфармації у дітей з патологією печінки.

Об'єкт дослідження. Аналіз ризиків поліфармації у лікуванні дітей із гепатобіліарною патологією.

Методи дослідження. У роботі було використано соціологічний, графічний та статистичні методи.

Наукова новизна. Вперше досліджено ризики поліфармації серед лікарських призначень у дітей із порушенням гепатобіліарної системи. Отримано нові дані щодо комбінацій ЛЗ, які несуть потенційні ризики НПР, а саме у 76% призначень (преднізолон, омепразол, азатіоприн, софосбувір). Уточнено, що ризики стосувались фармакодинімічною взаємодією (90%), в меншій мірі -фармакокінетичною (10% призначень). Уточнено спектр ЛЗ із високою екстракцією (домперидон, будесонід, азатіоприн) та ЛЗ, які мали високий ступінь зв'язку з білками крові (тенофовір дизопроксил, месалазин, левотироксин натрію), що потребувало корекції доз, що дозволило мінімізувати прояви побічних реакцій у дітей.

Апробація результатів. Результати роботи викладено і обговорено на: науково-практичній конференції VI Всеукраїнської Універсиади з клінічної фармакології (м. Київ, 12 квітня 2022 р.).

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дослідження дозволять мінімізувати ризики поліфармації у дітей з гепатобіліарною патологією, що зумовить підвищення ефективності, безпеки лікування і знизить витрати на проведене лікування у майбутньому.

РОЗДІЛ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Поняття про поліфармацію та поліпрагмазію

Поліфармація та поліпрагмазія – це різні поняття. Поліфармація має бути раціональною. Поліфармація – одночасне використання трьох і більше лікарських засобів. Поліпрагмазія – одночасне призначення пацієнту у великій кількості лікарських засобів або інших лікувальних процедур [8].

Раціональна поліфармакотерапія, передбачає:

- 1) терапевтична мета ставиться, з тим чи є шанс її досягнення у перспективі;
- 2) препарати призначаються для досягнення терапевтичної мети;
- 3) терапія є оптимізованою з метою зведення ризику побічних реакцій;
- 4) належний комплаєнс [1].

Поліфармація – це лікування кількома препаратами одночасно певний проміжок часу. Більшість літніх людей вживають 5 та більше препаратів на добу, довгий період вживання певного комплексу ЛЗ робить пацієнта полімедикаментозним [1].

Дослідники визначають поліфармацію як використання трьох і більше ЛП одночасно або тривале споживання різних препаратів однією особою. Поширеність поліфармації, становить від 10% до 90% залежно від вікової групи та географічного розташування. Вважається, що зростання поліфармації продовжується через старіння населення [1].

Пацієнти із обтяжними супутніми захворюваннями можуть приймати одночасно декілька ЛП, до цього потрібен особливий підхід та контроль - в іншому випадку ЛП просто можуть стати не тільки неефективними, але й небезпечними [1].

Доктор Като стверджує, «Пацієнти можуть отримувати рецепти від різних лікарів, особливо якщо вони страждають декількома хронічними захворюваннями. Наприклад, з ревматоїдним артритом Ви йдете до імунолога, зі стенокардією-до кардіолога. Ось і виходить лікарський

коктейль» [5]. Медичні працівники, вважають, що ця ситуація вимагає перевірки, чи всі призначені ЛП все ще необхідні. Погіршення якості життя, зниження рухливості – наслідки поліфармації. [3].

Основні ризики поліфармації:

- 1) Прийом 3 і більше ЛП;
- 2) Взаємодія ЛЗ;
- 3) Фактори ризику;
- 4) Побічна реакція (ПР) - нове захворювання [1].

Поліфармація є особливо актуальною для літніх людей. У США середньостатистичний пацієнт 65 років за рік приймає близько 12 ЛП, а після 80 років цифра зростає до 18-ти найменувань. Дослідники разом з доктором Като визначили, що у пацієнтів 62-85 років найбільш поширена комбінація ЛП складають антикоагулянти, статини, антиагреганти і нестероїдні протизапальні засоби. Уразливість літніх людей полягає в тому, що організм різко змінюється, м'язова маса знижується, функції нирок та печінки погіршуються [5].

Є дані, що у Нідерландах близько 60% госпіталізацій зумовлені використанням одразу 4-х груп ЛП, а саме: варфарину, пероральних антиагрегантів, антигіперглікемічних засобів та інсуліну [5]. Крім того, деменція є фактором втручання у неконтрольованому вживанні ЛП [5]. Коли виникають недоліки поліфармації:

- 1) Пацієнт продовжує приймати ЛП, довше ніж це необхідно, або дози які потрібно було змінити;
- 2) ЛП не досягає мети;
- 3) Пацієнт не слідує рекомендаціям фахівців;
- 4) Комбінація ЛП веде до збільшення ПР [5].

Поліпрагмація – одночасне призначення великої кількості ЛП чи лікувальних процедур, що несе за собою такі наслідки, як:

- 1) Подовження терміну амбулаторного або стаціонарного лікування;
- 2) Зниження ефективності терапії;

3) Збільшення ризику розвитку ПР [8].

Найчастіше спостерігається у людей похилого віку та дітей. Вона спостерігається приблизно у 8-28% людей віком 60-79 років, та віком старших 80 років – у 19-56%. Щодо дітей, поліпрагмазія найчастіше спостерігається під час стаціонарного лікування, де пацієнти приймають 5-9 ЛП щодня [9].

Серед основних причин призначення великої кількості ЛП виділяють:

- 1) самолікування;
- 2) пришвидшення терапевтичного ефекту;
- 3) коморбідність [7].

Явище поліпрагмазії досі залишається поширеним явищем у практиці вітчизняних лікарів, до того ж призначення великої кількості ЛП ґрунтується не на засадах доказів ефективності лікування певної патології, а лише на особистих перевагах та переконаннях. Часто зумовлюється недостатньою увагою лікарів до корекції певних факторів, обумовлюючи це «вимушеною» обставиною через поліморбідність пацієнта [3].

Призначення двох ЛП викликає реакцію у 6% пацієнтів, п'яти – до 50%, а 10 – майже 100% потреби лікарських взаємодій, серед яких переважна більшість – літні люди. Мінімізація випадків поліпрагмазії можлива за умови, використання лікарем певної низки ЛП, усвідомлюючи їх позитивні та негативні властивості, умови застосування, механізми дії та фактори, що впливають на їх ефективність [8].

Фактори ризику поліпрагмазії за даними ВООЗ є:

- 1) Хронічні захворювання, що потребують моніторингу та візит до лікаря;
- 2) Доступність охорони здоров'я;
- 3) Велика кількість лікарських взаємодій;
- 4) Застосування фармакотерапії;
- 5) аркетинг ЛП;
- 6) Зростання кількості безрецептурних ЛП [9].

Автори зазначають, що для мінімізації випадків використання поліпрагмазії та їх наслідків, слід використовувати електронні медичні картки, щоб спростити та прискорити процес виявлення хворих з поліпрагмазією. До того ж, такий спосіб допоможе ідентифікувати пацієнтів, в анамнезі яких, зафіксовано випадки госпіталізації через незадовільну реакцію на певні ЛП та їх комбінації [10].

1.2 Особливості поліфармації у педіатрії

Нераціональне призначення ЛП залишається актуальним у дітей до 18 років. Основною причиною поліпрагмазії у новонароджених -використання антибіотиків широкого спектра дії. В дітей шкільного віку –ЛП, що призначаються для лікування бронхіту [8].

Для мінімізації рівня поліфармації та частоти ПР необхідна висока кваліфікація медичного персоналу для забезпечення найбільш ефективного та безпечного лікування. Важливим фактором залишається високий рівень комунікативності для забезпечення постійної взаємодії з пацієнтом та за необхідності, членам родини [16, 31].

Для запобігання випадків поліпрагмазії під час призначення комплексу препаратів лікарю-педіатру слід:

- 1) Ознайомитись із попереднім досвідом пацієнта, під час прийому певного препарату, що допоможе запобігти неефективності окремого ЛП;
- 2) Надати інформацію щодо дії ЛП , його ефективності та можливим ПР, а також запропонувати методи контролю та самоконтролю пацієнта [9].

Починаючи медикаментозну терапію, особливо серед пацієнтів, в анамнезі яких зафіксовано випадки ПР на низку препаратів, слід переконатись у доцільності їх використання, поставивши перед собою такі питання [16]:

- 1) Чи дійсно цей препарат необхідний?
- 2) Який механізм його дії?
- 3) Яких результатів можна досягти використовуючи цей ЛП?
- 4) Як оцінити ефективність певного ЛП?
- 5) Як та в якій кількості слід приймати цей ЛП?
- 6) Яких можливих ПР можна очікувати?
- 7) Чи буде пацієнт приймати призначені йому ЛП?
- 8) Чи слід надати пацієнтові письмові рекомендації?

Дотримання правил раціонального призначення ЛП та уваги до вікових особливостей пацієнта, знижує ризик поліпрагмазії та підвищує ефективність медикаментозної терапії в педіатрії [16]. Так, з 2002 року в США затверджений перелік найкращих ЛП для дітей на законодавчому рівні, основною метою якого є зменшення кількості лікарських помилок, в т.ч. і уникання поліпрагмазії [18].

В умовах стаціонарного лікування, поліфармація у педіатрії є найбільш розповсюдженою, оскільки гострі захворювання потребують одночасного використання великої кількості ЛП, однак амбулаторна поліфармація все частіше зустрічається у дітей і потребує більш ретельного вивчення [21]. Так, у лікарні «Охматдит» м.Києва у 2020 р. було проаналізовано курси фармакотерапії в дітей та підлітків віком від 1 місяця до 17 років. Дослідниками встановлено, що за курс лікування пацієнти одночасно приймали 5 і більше ЛП на добу. Так, патологія шлунково-кишкового тракту спостерігалася у 21 дитини, у 13-ти – паразитарна інвазія, у 9-ти – алергічні захворювання. В результаті спостереження виявилось, що у більшості пацієнтів поліфармація була відповідна, а ризик фармакокінетичної взаємодії виявлено у 7-ми дітей, що знижувало ефективність фармакотерапії, а також зумовлювало ризик ПР [22]. За даними дослідження англійських вчених при аналізі баз даних Medline, PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Cochrane CENTRAL та Web of Science Core Collection, виявлено, що поліфармація

трапляється у 45% випадків вживання дітьми двох та більше ЛП одночасно або послідовно протягом одного місяця [25]. Відомо, що в 5 разів збільшуються ризики ПР у разі прийому від 5 до 9 ЛП на курс лікування, якщо десять і більше ЛП, частота побічних ефектів зростає в 50 разів [38].

Якщо в анамнезі дитини є інформація щодо ризиків поліфармації, перед початком лікування лікарю-педіатру слід дотримуватись наступних інструкцій:

1. Мінімізувати кількість ЛП, виключаючи односпрямовані ЛП, а також ті, вживання яких не є обґрунтованим.
2. Одночасне застосування комплексу ЛП за умови їх максимальної сумісності.
3. Багатоцільова монотерапія.
4. Призначення фіксованих комбінацій ЛП з дослідженими особливостями їхньої взаємодії [21].

Зазначається, що для запобігання зростання ризиків поліфармації, необхідно фіксувати кількість лікарських засобів і тривалість лікування, за умови якщо ЛП приймаються одночасно або з незначним проміжком часу [28] .

Отже, для мінімізації ризиків виникнення ПР, слід ретельно проводити оцінку поліфармації.

1.3 Ризики побічних ефектів при поліфармації

Одним з основних ризиків використання поліфармації є побічні ефекти, особливо серед літніх людей та дітей. Відповідно до міжнародних підходів (ВООЗ, Директиви ЄС), до групи ризику включають:

- 1) Дітей раннього віку, особливо немовлят;
- 2) Вагітних;
- 3) Осіб похилого віку;
- 4) Пацієнтів з обтяжним анамнезом;
- 5) Пацієнтів, що приймали тривалий курс фармакотерапії;
- 6) Пацієнтів із функціональним порушенням органів біотрансформації та екскреції ЛП і їх активних метаболітів;
- 7) Пацієнтів, що вживають одночасно 4 та більше ЛП;
- 8) Пацієнтів, які застосовували ЛП, що викликають подібні побічні реакції [31].

Серед факторів ризику несприятливих ПР при вживанні ЛП, ВООЗ пропонує такі, як поліпрагмазія, помилки лікарів та медичного персоналу, а також наслідки взаємодії ЛП [31]. Так, від помилок застосування лікарських засобів:

- щорічно лише в США шкода здоров'ю приблизно 1,3 млн. осіб.
- щодня помирає 1 людина [31].

Відповідно до визначення ВООЗ, ПР – ненавмисна та шкідлива організму реакція, до того ж вони поділяються на передбачені та непередбачені. До передбачених ПР відносять ті, інформація про які відома та затверджена у наявній інформації щодо вживання ЛП. До непередбачених входять ПР, реакція яких не узгоджується з наявною інформацією ЛП, та може трактуватися, як «невідома реакція на препарат». За рішенням ВООЗ (2017 р.), за 5 років необхідно зменшити смертність внаслідок неправильного застосування ЛП удвічі [29].

Серед основних факторів, що впливають на виникнення побічних ефектів, виокремлюємо такі:

- 1) генетичні особливості пацієнта;
- 2) вік, стать;
- 3) тяжкість перебігу основного захворювання;
- 4) супутні захворювання;
- 5) взаємодія ліків з їжею;
- 6) шкідливі звички;
- 7) відношення до лікування.

Однією з основних потреб при розробці ЛП є забезпечення широкого діапазону між дозою, що забезпечує терапевтичний ефект, та тією, що викликає ПР. Великий діапазон мають ЛП із широким терапевтичним індексом (ТІ), а якщо ТІ вузький (наприклад <2), то фактори, які здавалися несуттєвими, можуть забезпечити шкідливий терапевтичний ефект. Потрібно враховувати, що ЛП із вузьким ТІ, своїм співвідношенням між дозою, яка в половини пацієнтів, викликає токсичну реакцію, і дозу, яка викликає очікуваний терапевтичний ефект [38]. До ЛП із вузьким ТІ відносять:

- ✓ Глюкокортикоїди
- ✓ Типові антипсихотики
- ✓ Метоклопрамід
- ✓ Амітриптилін
- ✓ Аміноглікозиди
- ✓ Карбамазепін
- ✓ Інсулін
- ✓ Теофілін
- ✓ Суматриптан
- ✓ Левотироксин, тощо [33].

1.4 Особливості патології гепатобіліарної системи у дітей

У світі серед соціально-економічних проблем охорони здоров'я, значне місце посідає патологія гепатобіліарної системи (ГБС). На сьогодні, кількість пацієнтів із різними проблемами ГБС сягає близько 2 млрд осіб, а в Україні кількість хворих протягом останніх 10 років, стрімко зростає. До того ж, захворювання ГБС в більшості випадків сприяє розвитку й інших патологій, таких як фіброз і цироз печінки, що призводить до зменшення працездатності, збільшення інвалідності та летальних випадків [45].

Гепатоцит є основним фактором розвитку ГБП. Гепатоцит сягає 60% елементів клітин печінки [43]. Віруси, метаболічні порушення, токсичні речовини, чинять негативний вплив на гепатоцити, що й провокує розвиток патологій [44]. Сучасна терапія патологій ГБС має впливати одразу на декілька чинників, використовуючи комплексний підхід у лікуванні, наприклад стимулювати регенерацію печінки, пригнічувати фіброгенез, та пришвидшити процес лікування. Проте, важливим фактором терапії є запобігання антагоністичної взаємодії з препаратами базисної терапії, тому в сучасній медицині залишається актуальним пошук нових та дієвих комбінованих підходів у лікуванні патологій ГБС [45].

В складі гастроентерологічних захворювань України, біліарні патології становлять перше місце, оскільки протягом останніх років різко збільшилась кількість оперативних втручань на жовчному міхурі [41]. Захворювання ГБС є однією з найпоширеніших патологій у дітей.

За словами Олени Шутови - лікаря-гастроентеролога вищої категорії, гепатобіліарна патологія у дітей, завжди пов'язана із холестазом і проявами дисліпідемії, а серед захворювань спричинених порушенням обміну холестерину найбільш розповсюдженими є: біліарний сладж, холестероз та холецистолітіаз [48].

Причини виникнення патології ГБС у дітей:

- 1) Вторинність патології, що виникає через інші проблеми та хвороби;
- 2) Стадійність розвитку патології;

- 3) Пізня діагностика та виявлення захворювання, оскільки при вчасному звертанні до лікаря, можна легко запобігти формуванню обмінно-запальних хвороб;
- 4) Ранній вік хворого [48].

На жаль, ризик успадкування патології великий, тому потрібно суттєво знизити кількість випадків із серйозними проблемами ГБС шляхом профілактики, вчасного виявлення хвороби та ефективної терапії.

У дітей дошкільного віку, найчастіше трапляється ізольовані функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ), натомість у дітей шкільного віку, в середньому у 70% випадків, виявляють захворювання органів травлення. Причинами розвитку ФРБТ є спадковість та недосконалість регуляторних механізмів нервової системи. ФРБТ поділяють на 2 типи – первинний і вторинний. Первинний тип найчастіше зумовлений соматоформними розладами, порушенням режиму харчування та алергічними захворюваннями. Вторинний тип найчастіше супроводжується хронічним холангітом, дуоденітом, ентероколітом, до того ж викликає порушення координації діяльності сфінктерів дванадцятипалої кишки та жовчовивідних шляхів [49].

Для встановлення діагнозу патології ГБС необхідно виявити характерні клінічні симптоми, що підтверджуються результатами лабораторно-інструментальних досліджень, необхідних для визначення типу дискінезії та призначення подальшого лікування [50].

У новонароджених дітей із перинатальною патологією, найчастішими порушеннями функціонування ГБС, Ю.М. Волосівська та Ю.Д. Годованець виділяють такі захворювання:

- Жовтяниця;
- гепатоспленомегалія;
- порушення функції кишечника;
- гіпоглікемія;

- анемія;
- геморагічні розлади [50].

За допомогою аналізу біохімії крові, виявлено, що основними причинами дисфункції ГБС є:

- синдром цитолізу;
- синдром холестазу;
- синдром білково-синтетичної недостатності.

Оцінку ураження ГБС дітей раннього віку також досліджували Дудник В. М. та Пасік В. Ю. приділяючи увагу пацієнтам, хворим на пневмонію. Під час аналізу даних 338 дітей, віком від 1-го місяця до 3-х років, вдалося отримати такі результати. За даними ультразвукового дослідження більш ніж половина (55,1%) обстежених дітей основної групи мали збільшення розмірів печінки, біліарний сладж виявлений у 41 хворого (12,1%), гіперрефлексивна стінка жовчного міхура – у 281 хворого (83,2%), у 56 пацієнтів (16,7%) виявлено потовщення стінки жовчного міхура», що підтверджує наведені вище причини виникнення патологій ГБС у дітей [61].

Діагностика захворювань ГБС у дітей та підлітків, передбачає прийом у лікаря із характерними скаргами, часто виявляється під час обстеження спричиненим іншими захворюваннями чи патологіями. Програма початкової діагностики наявності ГБП у дітей:

- загальний аналіз крові;
- біохімія печінки;
- УЗД печінки, жовчних шляхів та селезінки [61].

1.5 Особливості фармакотерапії гепатобіліарної системи у дітей

Важливим чинником призначення терапії для ГБП є сумісність із іншими ЛП, для запобігання поліфармації та поліпрагмазії.

При виявленні ГБП на ранніх стадіях, є можливість застосування первинної та вторинної профілактики, для попередження загострення та виникнення нових [65]. До профілактичної терапії переважно належить фітотерапія, оскільки вона активно використовується у доказовій медицині та

дієта №5. Первинна профілактика передбачає дотримання здорового способу життя, а вторинна – проведення комплексу дій, задля виявлення ГБП на ранньому етапі, а саме:

- спадковість;
- порушення обміну речовин;
- аномалії жовчовивідних шляхів;
- порушення функціонування жовчного міхура (ЖМ) та сфінктера Одді (СО) [66].

Серед позитивних моментів є те, що захворювання біліарного тракту найбільш розповсюджене і все ж залишаються функціональні розлади, а запальні захворювання та ЖКХ зустрічаються значно рідше, як зазначено на рис. 1 [48].



Рис.1.1 Розповсюдження розладів гепатобіліарної системи

Беручи до уваги функціональні розлади, за локалізацією вони класифікуються як:

- дисфункція ЖМ;
- дисфункція СО.[75]

За етіологією поділяються на первинні та вторинні. Після проведення ряду досліджень та діагностики дисфункції біліарного тракту, визначається чи є обов'язковою медикаментозна терапія, якщо – так, то вона поділяється на 2 типи [75]:

1. Гіперкінетичний (гіпертонічний) тип.

2. Гіпокінетичний (гіпотонічний) тип.

Препарати, що призначаються при лікуванні біліарного тракту гіпокінетичного типу у дітей, наведено в набл.1.5.2 [67].

Таблиця 1.1

Препарати, що призначаються при лікуванні біліарного тракту гіперкінетичного типу у дітей

Фармакологічна група	Препарати
1	2
Седативні препарати	Гомеопатичні засоби; фітопрепарати; натрію бромід; транквілізатори у вікових дозах
Холеспазмолітичні препарати	Дротаверин; пінаверіум бромід; гімекромон; мебеверін; прифініум бромід.
Холеретики	Холеретики рослинного походження; гомеопатичні засоби; гідрохолеретики.
Фізіотерапевтичні процедури	Теплові процедури, а саме: парафінові аплікації, озокерит, діатермія; електрофорез; індуктотермія; ультразвук.
Бальнеотерапія	Води малої мінералізації, такі як Березовська, Нафтуса тощо.
Фітотерапія	Переважно жовчогінні спори
Тонізуючі препарати	Настойки: китайського лимоннику, елеутерококу, женьшеню
Холеретики	+ препарати, що містять екстракт жовчі
Холекінетики	Екстракт листя артишоку; сульфат магнію 25%; сорбіт 20% розчин; ксиліт 20% розчин; рослинні олії; насіння льону

Продовження Табл 1.1.

1	2
Прокінетики	Домперидон
Фізіотерапевтичні процедури	Електрофорез сульфату магнію (область правого підребер'я); електростимуляція жовчного міхура; синусоїдальні модульовані струми з розчином грязі.
Бальнеотерапія	Вода середньої мінералізації (Моршинська, Поляна Квасова тощо) із середньою газонасиченістю.
Фітотерапія	Жовчогонні збори з холеретичною та холекінетичною дією.

Серед наявних ЛС найбільш доцільним вважається використання препаратів, що виконують одразу і холестеричну, і спазмолітичну функції. Найкращим варіантом для дітей, є вживання препаратів рослинного походження, що містить у складі флавоноїди, стерини та ефірні олії, оскільки вони містять найменшу кількість протипоказань та мають низький ризик виклику побічних ефектів. Проте важливою є призначена лікарем доза вживання, оскільки надмірне вживання лікарських зборів і трав спричинює посилення скорочувальної функції ЖМ, що може призвести до оперативного втручання [76]. Доволі ризикованою є терапія із використанням жовчогінних ЛЗ, оскільки збільшується ризик ПР та цей вид препаратів має певні протипоказання, а саме

- внутрішньопечінковий холеостаз;
- аномалії розвитку жовчних шляхів;
- холедохолітіаз;
- постхолецистектомічний синдром, тощо.

Термін терапії залежить від складності патології ГБС, в середньому триває 7-14 днів, пацієнт перебуває на амбулаторному чи стаціонарному лікуванню.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за картками хворих.

Об'єктом дослідження стали дані 42 історій хвороб, з них 42 дитини мали фіброз печінки, які перебували під госпіталізацією у 2018-2021 роках. Із великої кількості проаналізованих карток до вибірки увійшли історії, де діти разом з батьками звертались до центру дитячої гепатології.

Лікування складалось з призначення дієти в межах стола № 5, гепатопротекторів, ферментних препаратів, які поліпшують процеси травлення та вживання вітамінних препаратів.

Характеристика пацієнтів, які були включенні в дослідження показано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Характеристика пацієнтів, які були включенні в дослідження

Показник	Кількість
Пацієнти	42
Стать	
Чоловіча	21(50%)
Жіноча	21(50%)
Вік	Від 6 років до 18 – 42
Основні симптоми	<ul style="list-style-type: none"> • Жовтяниця; • Нудота та блювання; • Збільшення печінки.
Тривалість госпіталізації	21 день

Огляд пацієнтів проводився при скаргах на загальну слабкість, болі у суглобах, біль в правому підребер'ї. У старших пацієнтів фіксувались також

скарги на відсутність апетиту, порушення сну, свербіння. Пацієнти відвідували центр дитячої гепатології, після виписки, так як потрібно було спостерігатися у педіатра та дитячого гастроентеролога.

Загальна тривалість госпіталізації тривала 21 день.

Критеріями оцінки ефективності і безпеки проведеного лікування були:

- об'єктивна оцінка хворим (головний біль пройшов, апетит в нормі, відсутність жару та болі у суглобах, покращення загального стану);
- об'єктивно зменшились скарги на біль у правому підребер'ї, сон прийшов у норму, зникла пігментація і висипання на шкірі, нормалізувалась робота печінки.

Ефективність лікування вивчали за даними спостереженнями гастроентеролога і педіатра та самого пацієнта протягом певного періоду часу.

Алгоритм проведення НПР проводили за наступними пунктами.

1. Визначення класу за шкалою Чайлда-Пью;
2. Печінковий чи не печінковий метаболізм ЛЗ
 - а.) як змінюється біотрансформація печінки відповідно до діагнозу;
 - б.) визначення препарату з високою екстракцією;
 - в.) визначення ЛЗ, які мають високий ступінь зв'язування з білками;
 - г.) вплив інгібіторів метаболізму;
3. Оцінки взаємодії ЛЗ
 - а.) фармакокінетична (абсорбція, розподіл, біотрансформація, елімінація);
 - б.) фармаодинамічна;
 - в.) позитивна поліфармація;
 - г.) негативна поліфармація.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛИСТКІВ ПРИЗНАЧЕНЬ У ДІТЕЙ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.

3.1. Клінічний випадок. Аналіз лікування та взаємодії між лікарськими засобами при аутоімунному гепатиті 2 типу

Пацієнтка 1. Дівчинка А., 5 років

Клінічний діагноз: аутоімунний гепатит 2 тип, рецидивуючий, прогресуючий перебіг, високоактивний, початок клініко-лабораторної ремісії. Фіброз печінки(F2 по METAVIR).Екзогенний гіперкортицизм.

Дитина поступила у відділення, на фоні лікування аутоімунного гепатиту. У зв'язку з загостренням гепатиту,на фоні імуносупресивної терапії,підвищена доза преднізолону до 25мг, в амбулаторних умовах в листопаді. Для корекції лікування і вирішення подальшої тактики поступила у відділення гастроентерології ШПАГ.

Таблиця 3.1

Результати параклінічного обстеження пацієнтки 1

Аналіз крові	Нь, г/л	Ер., x10 ¹² /л	Кол. показник	Лейк., x10 ⁹ /л	Тр., x10 ⁹ /л	ШОЕ мм/год	Лейк. ф-ла				
							є., %	п., %	сегм., %	л., %	мон., %
11.11	122	4.62		6.1	374	5	5	3	47	39	6
15.01	131	4.95		17.6	365	15	-	9	60	26	5

Результати біохімічного дослідження крові пацієнтки 1

Біохім. аналіз крові	Заг. білок г/л	Альбумін, %	А/Г коеф.	Фракція глобулінів, %				Білірубін, мкмоль/л			АлАт V/1	АсАт V/1
				альфа-1	альфа-2	бета	гамма	загальний	прямий	непрямий		
11.11 15.01	59	45,3	0.82	7.1	12,1	16,8	18,5	9.0 7.2	- -	9.0 7.2	1027 39	532 44
Тимо-Лов апроба Од.	Креатинін, мЛМО ль/л	Сахар, мЛМО ль/л	Моче-вина, мЛМО ль/л	Холе-стери-н, мЛМО ль/л	ГГТ, V/1	ЩР, V/1	Кальці-й, мЛМОЛ ь/л	Фосфо-р, мЛМОЛ ь/л	Про-тромб. інд., %	Фібрі-ноген, г/л	Фібрі-ноген Б	Час река-ль-цифі-кац
4,31 4	0.057 0.063	4.31 4.33	3.9 3.40						87	3.98	+	90

Загальний аналіз сечі

2-3 в п/з , солі фосфати помірно

Аналіз сечі по Нечипоренко: Лейкоцити 750, Еритроцити-250

Копрограма: реакція Грегерстена негат., я/г не виявлено, н/ж 1-2 в п/з, ж/к немає, крохмальні зерна в великій кількості

Імунологічне дослідження крові:

IgG 6.9 (норма 5.4-14.2г/л) **IgA** 1.0 (норма 0.5-2.2г/л) **IgM** 1.35 (норма 0.4-2.0г/л) .

ЦК 0.037 (норма 0.025г/л)**Аналіз крові на показники обміну Кальцію та вітаміну Д:**

Альбумін 40,81г/л, Кальцій загальний 2,5 ммоль/л (норма 2,15-2,58), фосфор 1,82 ммоль/л (норма 1,24-2,10), Са⁺⁺ 1,25 ммоль/л (норма 1,13-1,32), 25(ОН) вітамін Д (загальний) 30,01 (норма 30-50 нг/мл), Інтактний паратгормон 40,15 (15,0-65,0).

Протеїнограма : загальний білок білок 77.7 г/л альбуміни 48.5 альфа 1-6.5, альфа 2-11.4, бета -11.9, гама -21.7,

УЗД ОЧП Печінка в розмірах збільшена :ПЗР правої долі 100 мм, товщина лівої долі 40 мм, хвостата доля 40*15 мм, край гострий, відмічається помірне ущільнення стінок судин системи порталльної системи, при ВЧС стінки судин печінки не змінені. Портальна вена 5.8 мм. Спектр кровотоку в печінкових венах трьохфазний. Жовчний міхур продовгуватої форми, в розмірах не збільшений, з перегином в області шийки, стінки не ущільнені, вміст анехогенний. Підшлункова залоза візуалізується повністю, в розмірах не збільшена, головка 13,3мм тіло 7,4мм, структура звичайна. Селезінка в розмірах не збільшена 75*25 мм, структура без особливостей. Опреділяється додаткова селезінка діаметром 10мм Нирки розміщені типово, овальної форми, в розмірах не збільшені, ЧЛС помірно ущільнена.

Пункційна біопсія печінки:

Відмічається помірна лімфо-макрофагальна інфільтрація порталних трактів і септ порто-портальних і порто-центральных, вогнища лімфоїдних фолікулів (поодинокі). Дифузно лімфоцити і макрофаги в паренхімі.

Закл.: Неспецифічний гепатит, середня активність запалення ІГА 3 бала, ГІС 2>: синусоїдальна дилатація, глікогенові гепатопатія, вогнища венозного фіброза.

ЕКГ: Синусова аритмія. ЧСС 96 уд/хв. Вертикальне положення ЕОС. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Помірні обмінні зміни в міокарді.

Консультувана: неврологом

Проведено лікування :Дієта стіл №5, преднізолон 12,5 мг/добу, імуран 25мг/добу, омепразол 10 мг вранці, панангін ½ таб.3рази на день,кальцій ДЗнікомед 1таб 1раз/добу, урсофальк 250мг/добу

Рекомендації:

1. Дієта в межах стола №5.

2. Прогулянки на свіжому повітрі. Проведення проф. щеплень протипоказано.

3. Продовжити лікування :

-преднізолон 10мг/добу по 08.02.2015р, після чого дозу знизити на 1/4 таб, контроль біохімічного аналізу крові через 10 днів

-імуран 37.5мг/добу

-кальцій ДЗ нікомед 1таб/добу-1місяць

-омепразол 10мг зранку за 1 годину до їжі-1 місяць

-панангін 1/2таб 3рази/день –2 тижні

5.Повторнаконсультація через 2 місяця

Дане захворювання відповідає розділу IV пункту 3 підпункту К74 Переліку медичних показань, які дають право на отримання державної соціальної допомоги на дітей інвалідів у віці до 18 років, затверджено МОЗ України, Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства фінансів України від 8.11.2001р.№454/471/516, МЗ від 11.07.2005р №342(z0787-05)

Алгоритм менеджменту ризиків поліфармації

1. Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью

Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою

Чайлда-Пью

Сироватковий білірубін, мкмоль/л (мг %)	9,0
Сироватковий альбумін, г/л	45,3
Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс,%)	87
Асцит	Немає
Печінкова енцефалопатія (ступінь)	Немає

Оцінка тяжкості захворювання печінки, належить до класу А (легкі)

Сироватковий білірубін, мкмоль/л (мг %) – 1;

Сироватковий альбумін, г/л – 1;

Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс,%) – 1;

Асцит – 1;

Печінкова енцефалопатія (ступінь) – 1.

2. Далі аналіз включав особливості фармакокінетики призначених ЛЗ (табл.3.4.).

Всі виписані ЛЗ мають печінковий метаболізм. Ефект першопроходження крізь печінку мають такі препарати, як азатіоприн та препарат кальцію. Препарати із високим ступенем зв'язування з білками крові - преднізолон, омепразол, калію та магнію аспарагінат. Було визначено препарати із високою екстракцією, до них відносилися омепразол та препарат кальцію.

Таблиця 3.4.

Особливості фармакокінетики призначених ЛЗ

ЛЗ	F,%	% зв з білками	Метаболізм	Ефект Першопроходження
Преднізолон	70	80	печінковий	-
Азатіоприн	30	30	печінковий	+
Кальцій Дз Нікомед	30	40		+
Омепразол	40	97	печінковий	-
Калію магнію аспарагінат	50	80		-

3. На третьому етапі було здійснено фармацевтичну опіку беручи до уваги фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості ЛЗ.

Преднізолон і Азатіоприн, імуносупресивні засоби можуть спричиняти адитивну дію, що призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку, **фармакодинамічна взаємодія, потенціювання.**

Преднізолон і Калію магнію аспарагінат, одночасне застосування магнію з деякими імуносупресивними засобами може призвести до зниження концентрації магнію в сироватці крові, **фармакодинамічна взаємодія.**

Омепразол і Азатіоприн, застосування індукторів цитохрому CYP2C19 та субстратів CYP3A4 може призвести до посилення метаболізму субстратних препаратів CYP3A4, знижуючи їх терапевтичну активність, **фармакокінетична взаємодія на етапі біотрансформації.**

Омепразол і Панангін, спільне застосування магнію може призвести до зниження концентрації магнію в сироватці крові, **фармакодинамічна взаємодія.**

Таким чином, провівши аналіз даної схеми лікування, виявили, що ЛЗ які мали низьку біодоступність, тобто ЛЗ із високою екстракцією (омепразол, азатіоприн) та ЛЗ які мали високий ступінь зв'язку з білками крові (преднізолон, омепразол) більше спричинювали ризики взаємодій та побічні реакції.

Тому рекомендації включали:

1. Зменшення дозування преднізолону на 25%
2. Замінити омепразол (сильний індуктор CYP1A2) на езомепразол (не метаболізується через CYP1A2).

Лікування проведено, дитина в задовільному стані виписана для амбулаторного лікування та спостереження за місцем проживання педіатром та гастроентерологом.

3.2. Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью

Клас А – 35%

Клінічний діагноз: Автоімунний холангіт

Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью

Сироватковий білірубін, мкмоль/л (мг %)	21
Сироватковий альбумін, г/л	40
Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс,%)	89
Асцит	Немає
Печінкова енцефалопатія (ступінь)	Немає

1. Метилпреднізолон і Холекальциферол, вважається, що застосування кортикостероїдів протидіє ефекту вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту, **фармакодинамічна взаємодія;**

2. Холекальциферол і Кальцій Дз Нікомед, одночасне застосування може зменшити метаболізм ураженого препарату, що призведе до підвищення концентрації в сироватці крові, а також до збільшення ризику та тяжкості побічних ефектів, **фармакокінетична взаємодія.**

Висновок: Низький рівень сироваткового альбуміну, наявні ризики побічних ефектів, потрібно корегувати дози призначення ЛЗ.

Клас В – 42%

Клінічний діагноз: Автоімунний склерозуючий холангіт

Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью

Сироватковий білірубін, мкмоль/л (мг %)	10,1
Сироватковий альбумін, г/л	37,1
Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс,%)	12.1
Асцит	Немає
Печінкова енцефалопатія (ступінь)	Немає

- Езомепразол і Будесонід**, суб'єктом препарату є інгібітор протонної помпи, який знижує кислотність шлунка, одночасне застосування цього препарату з пероральними таблетками будесоніду з пролонгованим вивільненням може змінити розчинення, вивільнення та всмоктування будесоніду, **фармакокінетична взаємодія, всмоктування;**
- Будесонід і Холекальциферол**, вважається, що застосування кортикостероїдів протидіє ефекту вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту, **фармакодинамічна взаємодія;**
- Урсодезоксихолева кислота і Будесонід**, спільне застосування інгібітора насоса для експорту жовчної солі (BSEP/ABCB11) з

субстратом насоса для експорту жовчної солі призводить до зниження швидкості виведення з подальшим збільшенням концентрації субстрату в сироватці, **фармакокінетична взаємодія, виведення.**

Висновок: Низький рівень сироваткового альбуміну, наявні ризики побічних ефектів, потрібно корегувати дози призначення ЛЗ.

Клас С - 23%

Клінічний діагноз: Хронічний вірусний мікст-гепатит В+С

Визначення тяжкості печінкової дисфункції за шкалою Чайлда-Пью

Сироватковий білірубін, мкмоль/л (мг %)	48
Сироватковий альбумін, г/л	45,5
Протромбіновий час, с (протромбіновий індекс,%)	76
Асцит	Є
Печінкова енцефалопатія (ступінь)	Немає

Висновок: Середній рівень сироваткового альбуміну, відсутні ризики побічних ефектів, не потрібно корегувати дози призначених ЛЗ.



Рис.3.1. Процентне співвідношення між класами за шкалою Чайлда-Пью

Отже, проаналізувавши класи можна зробити висновок саме про поширення та розвиток хвороб.

3.3. Особливості фармакокінетики призначених ЛЗ

В таблиці 3.5 проаналізовано особливості фармакокінетики ЛЗ; біодоступність високу та низьку; відсоток зв'язку з білками.

Виписані ЛЗ більшість мають печінковий метаболізм. Високий рівень біодоступності проявляють такі препарати, як (метилпреднізолон, преднізолон, езомепразол, левотороксин натрію). Препарати із високим ступенем зв'язування з білками крові – (омепразол, домперидон, будесонід, калію магнію аспарагінат, месалазин, траумель С.

Серед проаналізованих історій хвороб встановили, що найбільше ризики НПР несуть фармакодинімічні взаємодії (90%), фармакокінетичні взаємодії зустрічалися всього у 10% призначень.

Таблиця 3.5.

Особливості фармакокінетики призначених ЛЗ

Препарат	F%	% зв з Білками	Метаболізм	Ефект першопроходження
Метилпреднізолон	89	76	Печінковий CYP3A4	-
Холекальциферол	-	50-80	Печінковий	-
Омепразол	40	95	Печінковий CYP 2C19 CYP3A4	-
Домперидон	15	92	у печінці шляхом гідроксилювання та N-деалкілювання	+
Преднізолон	70	80	Печінковий	-
Азатіоприн	30	30	Печінковий	+
Урсодеоксихолева кислоти	60	90	Печінковий	+
Будесонід	21	85-90	Печінковий CYP3A	+
Калію магнію аспарагінат	50	80		-
Левотироксин натрію	80	99	у печінці	-
Траумель С	34	64		-

Таким чином, встановлено, що ЛЗ які мали низьку біодоступність тобто ЛЗ із високою екстракцією (домперидон, будесонід, азатіоприн) та ЛЗ які мали високий ступінь зв'язку з білками крові (тенофовір дизопроксил, месалазин,

левотироксин натрію) більше спричинювали ризики взаємодій та побічні реакції.

В таблиці 3.6 досліджено види поліфармації та кількість випадків частоти призначених ЛЗ .

Таблиця 3.6.

Ризики поліфармації

№	Препарати	Частота, %	Вид поліфармації
1	2	3	4
1.	Метилпреднізолон Холекальциферол	33,3	Негативна
2.	Омепразол Домперидон	28,5	Негативна
3.	Преднізолон Азатиоприн	23,8	Негативна
4.	Омепразол Калію магнію аспарагінат	19	Негативна
5.	Омепразол Азатиоприн	16,6	Негативна
6.	Езомепразол Месалазин	11,9	Негативна
7.	Левотироксин натрію Траумель С	9,5	Позитивна
8.	Месалазин Тенофовір	7,1	Негативна

Таким чином, спостерігається що негативна поліфармація досить часто зустрічалась у таких препаратах (метилпреднізолон і холекальциферол, омепразол і домперидон, преднізолон і азатиоприн), рідше спостерігалась у

(омепразол і калію магнію аспарагінат, омепразол і азатіоприн, езомепразол і месалазин), позитивна поліфармація спостерігалась у одному поєднанні (левотироксин натрію і траумель С) .

3.4. Оцінка небажаних лікарських взаємодій у дітей з гепатобілірною патологією

Наступним етапом роботи було проведено аналіз лікарських взаємодій. Дані наведено у табл.3.7.

Таблиця 3.7.

Результати взаємодії препаратів

№	Препарати	Частота, %	Результат взаємодії і вид
1	2	3	4
1.	Метилпреднізолон + Холекальциферол	35,7	зниження терапевтичного ефекту вітаміну Д, фармакодинамічна взаємодія.
2.	Омепразол + Домперидон	30,9	приведе до підвищення концентрації в сироватці або збільшення ризику захворюваності, фармакокінетична взаємодія, біотрансформація.
3.	Преднізолон + Азатіоприн	26,1	призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку, фармакодинамічна взаємодія, потенціювання.
4.	Езомепразол + Будесонід	21,4	одночасне застосування препаратів може змінити розчинення,

			вивільнення та всмоктування будесоніду, фармакокінетична взаємодія, всмоктування.
5.	Омепразол + Калію магнію аспарагінат	19	спільне застосування магнію може призвести до зниження концентрації магнію в сироватці крові, фармакодинамічна взаємодія.
6.	Омепразол + Азатиоприн	14,2	одночасне застосування знижує терапевтичну активність, фармакокінетична взаємодія, біотрансформація.
7.	Езомепразол + Месалазин	9,5	не змінюють рН шлунка достатньо, щоб вплинути на терапевтичну ефективність месалазину, фармакокінетична взаємодія, абсорбція.
8.	Месалазин + Тенофовір дизопроксил	7,1	Тенофовір викликає порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, фармакокінетична взаємодія, виведення.
9.	Тенофовір дизопроксил + Софосбувір	7,1	призводить до підвищення концентрації в сироватці, фармакокінетична взаємодія, метаболізм.
10.	Урсодезоксихолева кислота + Спіронолактон	4,7	призведе до зниження швидкості виведення в сироватці, фармакокінетична взаємодія, виведення.

11.	Флутиказон + Вентолін	2,3	взаємодія є теоретично на основі можливої гіпокаліємії, існує лікарська взаємодія, фармакодинамічна взаємодія.
-----	--------------------------	-----	--

Проаналізувавши дані історій хвороб, виявили, серед 76% призначень ЛЗ Преднізолон, Омепразол, Азатіоприн, Софосбувір несуть ризики НПР. розглянувши результати взаємодій можна зрозуміти, що лікарські засоби потрібно приймати обережно, так як вони викликають різні взаємодії, а саме підсилюють гіпертензивну дію, одночасне застосування знижує терапевтичну активність, призводять до підвищення концентрації в сироватці.

1. Метилпреднізолон і Холекальциферол, вважається, що застосування кортикостероїдів протидіє ефекту вітаміну D та його аналогів, що може призвести до зниження терапевтичного ефекту;
2. Омепразол і Домперидон, коли субстрат CYP2C8 одночасно вводиться з іншим субстратом CYP2C8, обидва субстрати будуть незмінно конкурувати один з одним за метаболізацію обмеженою кількістю ізоферментів CYP2C8, присутніх в організмі, що призведе до підвищення концентрації субстрату в сироватці або збільшення ризику захворюваності, пов'язаних із впливом на субстрат;
3. Преднізолон і Азатіоприн, призводить до більшого ризику інфекції через пригнічення кісткового мозку;
4. Езомепразол і Будесонід, суб'єктом препарату є інгібітор протонної помпи, який знижує кислотність шлунка, одночасне застосування цього препарату з пероральними таблетками будесоніду з пролонгованим вивільненням може змінити розчинення, вивільнення та всмоктування будесоніду;
5. Омепразол і Калію магнію аспарагінат, спільне застосування магнію з деякими ліками може призвести до зниження концентрації магнію в сироватці крові;

6. Омепразол і Азатиоприн, одночасне застосування індукторів цитохрому CYP2C19 та субстратів CYP3A4 може призвести до посилення метаболізму субстратних препаратів CYP3A4, знижуючи їх терапевтичну активність;
7. Езомепразол і Месалазин, було проведено деякі дослідження, які припускають, що інгібітори протонної помпи, такі як омепразол, не змінюють рН шлунка достатньо, щоб вплинути на терапевтичну ефективність месалазину;
8. Преднізолон і Траумель С, підсилюють гіпертензивну дію;
9. Левотироксин натрію і Траумель С, одночасне застосування препаратів щитовидної залози та гомеопатичних препаратів посилює дію обох препаратів;
10. Месалазин і Тенофовір дизопроксил, дослідження показали, що тенофовір в основному виводиться нирками і викликає порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність і синдром Фанконі;
11. Тенофовір дизопроксил і Софосбувір, одночасне введення двох або більше субстратів переносника р-gp може призвести до підвищення концентрації в сироватці принаймні одного або кількох субстратів через конкуренцію між субстратами за переносник р-gp;
12. Урсодезоксихолева кислота і Спіронолактон, спільне застосування інгібітора насоса для експорту жовчної солі (BSEP/ABCB11) призведе до зниження швидкості виведення з подальшим збільшенням концентрації субстрату в сироватці;
13. Флутиказон і Вентолін, взаємодія є теоретичною взаємодією на основі можливої гіпокаліємії. Комбінація кортикостероїдів та адренергічних бета-2-агоністів тривалої дії є наріжним каменем терапії астми однак, виходячи з ризику гіпокаліємії від будь-якого з цих агентів, існує можлива лікарська взаємодія.

3.5. Аналіз поширення патологій гепатобіліарної системи серед дітей

Серед проаналізованих історій хвороб, 6% призначень стосувались терапії хвороби Вільсона, 29% - аутоімунного гепатиту, 18% - аутоімунного холангіту, хронічного гепатиту В – 18%, хронічного гепатиту С – 23%, змішаного генезу – 6%. Дані наведено на рис.3.2.

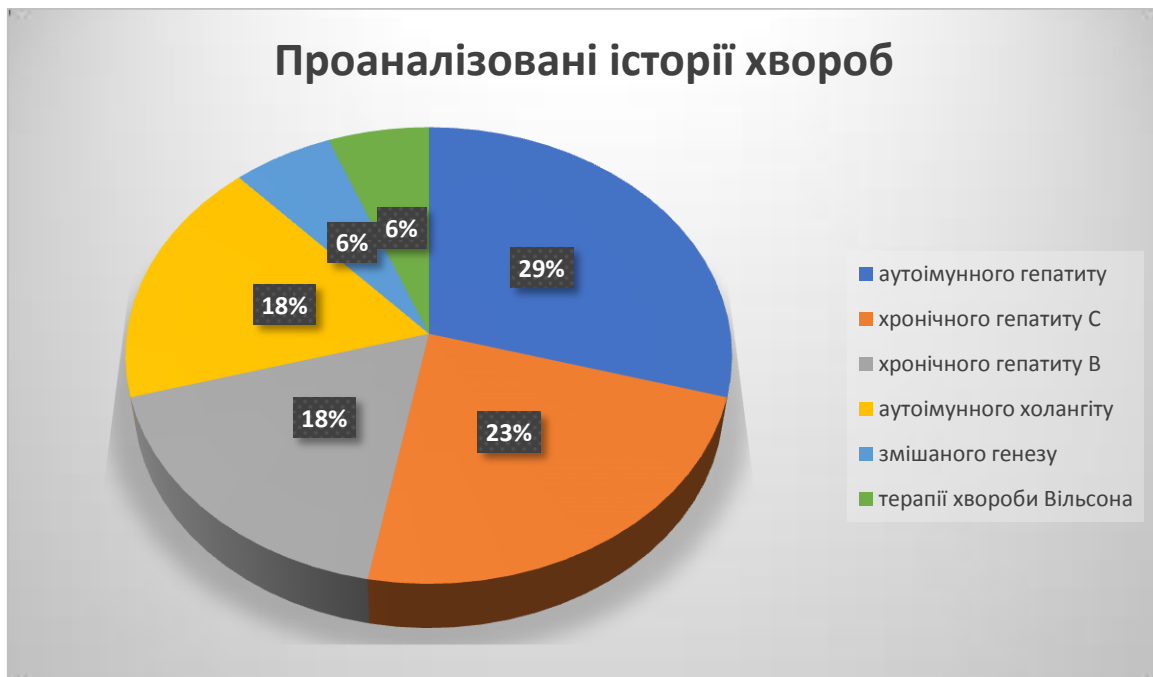


Рис. 3.2. Поширення патологій гепатобіліарної системи серед дітей

Таким чином, спектр патологій гепатобіліарної системи серед дітей виявився досить широким.

3.6. Аналіз схем лікування патологій гепатобіліарної системи

Огляд пацієнтів проводився при зверненні до центру дитячої гепатології, при виписці також потрібно було відвідувати центр, при повторних аналізах і наступній госпіталізації приблизно через 6 місяців. Тривалість лікування залежало від схеми лікування і наявності інших захворювань. Найдовше госпіталізація тривала 21 день.

Проаналізувавши 42 історій хвороби, було виявлено, що 76% від всіх призначень мали ризики побічних ефектів, і лише 24% призначень не мали побічних реакцій та ризиків (рис. 3.3).



Рис.3.3. Частота виникнення побічних ефектів

Отже, первинний аналіз показав, що частота виникнення побічних ефектів у дітей із гепатобіліарною дисфункцією є високою.

3.7. Корекція листків призначень

В таблиці 3.8 дослідженні препарати, яких слід уникати, так як вони несуть побічні ефекти.

Таблиця 3.8

Ризики взаємодій

№	Препарати	Частота, %	Результат взаємодії
1	2	3	4
1.	Преднізолон і Азатиоприн	21,4	потрібно зменшити дозу преднізолону.
2.	Метилпреднізолон і Холекальциферол	19	краще уникати такої взаємодії.

3.	Омепразол і Азатіоприн	14,2	потрібно зменшити дозу омепразолу.
4.	Будесонід і Езомепразол	9,5	краще уникати такої взаємодії.
5.	Месалазин і Езомепразол	7,1	потрібно приймати препарати з тривалим проміжком часу.
6.	Урсодезоксихолева кислота і Будесонід	4,7	краще уникати такої взаємодії.
7.	Месалазин і Пропранолол	2,3	існує ризик при поєднанні.

Таким чином, кореагуючи листки призначень, можна спостерігати за взаємодіями ЛЗ, а саме:

1. Преднізолон і Азатіоприн, призводить до ризику побічного ефекту, через пригнічення кісткового мозку, тому зменшуємо дозу преднізолону;
2. Метилпреднізолон і Холекальциферол, призводить до ризику побічного ефекту, так як метилпреднізолон протидіє ефекту вітаміну D, що зумовлює до зниження терапевтичного ефекту, тому зменшуємо дозу метилпреднізолону;
3. Омепразол і Азатіоприн, призводить до ризику побічних ефектів, пригнічують дію один одного, знижуючи терапевтичну активність;
4. Будесонід і Езомепразол, призводить до ризику побічних ефектів, суб'єктом препарату є інгібітор протонної помпи, який знижує кислотність шлунка, одночасне застосування цього препарату з пероральними таблетками будесоніду з пролонгованим вивільненням може змінити розчинення, вивільнення та всмоктування, краще уникати такої взаємодії;

5. Месалазин і Езомепразол, призводить до ризику побічних ефектів, змінюють рН шлунка, впливаючи на терапевтичну ефективність месалазину, приймати з тривалим проміжком часу;
6. Урсодезоксихолева кислота і Будесонід, призводить до ризику побічних ефектів, а саме до зниження швидкості виведення з подальшим збільшенням концентрації субстрату в сироватці будесоніду, уникаємо такої взаємодії;
7. Месалазин і Пропранолол, призводить до ризику побічних ефектів, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть викликати звуження судин, що призводить до підвищення артеріального тиску, існує ризик при поєднанні.

3.8. Подальші рекомендації щодо проведеного лікування

Призначення будь-якої фармакотерапії має бути безпечним і зваженим відповідно саме до присутніх порушень, ретельно дослідити причини виникнення захворювання.

Таким чином, призначення будь-якої фармакотерапії має бути безпечним і зваженим, беручи до уваги індивідуальні особливості пацієнта, моніторингу лабораторних показників, які впливають на фармакокінетику препаратів, а також фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей призначених лікарських засобів та особливостей їх взаємодії.

Отже, можливі підходи до лікування захворювання гепатобіліарної системи серед дітей, потребують особливої уваги обрання діагностичних та лікувальних процедур.

ВИСНОВКИ:

1. Серед проаналізованих історій хвороб, 6% призначень стосувались терапії хвороби Вільсона, 29% - аутоімунного гепатиту, 18% - аутоімунного холангіту, хронічного гепатиту В – 18%, хронічного гепатиту С – 23%, змішаного генезу – 6%.
2. Аналізуючи схеми лікування патологій гепатобіліарної системи було встановлено, що 76% від всіх призначень мали ризики побічних ефектів, і лише 24% призначень не мали побічних реакцій та ризиків, первинний аналіз показав, що частота виникнення побічних ефектів у дітей із гепатобіліарною дисфункцією є високою.
3. Виявлено, що серед 76% призначень Преднізолон, Омепразол, Азатіоприн, Софосбувір несуть ризики небажаних побічних реакцій, одночасне застосування яких може знижувати як терапевтичну активність, так і призводити до підвищення концентрації в сироватці. Встановлено, що найбільше ризики небажаних побічних реакцій несуть фармакодинімічні взаємодії (90%), фармакокінетичні взаємодії зустрічалися всього у 10% призначень. Було встановлено, що ЛЗ які мали низьку біодоступність, тобто ЛЗ із високою екстракцією (домперидон, будесонід, азатіоприн) та ЛЗ які мали високий ступінь зв'язку з білками крові (тенофовір дизопроксил, месалазин, левотироксин натрію) більше спричинювали ризики взаємодій та побічні реакції.
4. Було проведено менеджмент ризиків поліфармації і скореговано 70% від всіх призначень, які стосувались пацієнтів. Таким чином, негативна поліфармація досить часто зустрічалась у таких препаратах (метилпреднізолон і холекальциферол 33,3%, омепразол і домперидон 28,%, преднізолон і азатіоприн 23,8%), рідше спостерігалась у (омепразол і калію магнію аспарагінат 19%, омепразол і азатіоприн

16,6%, езомепразол і месалазин 11,9%), позитивна поліфармація спостерігалась у 9,5% поєднанні (левотироксин натрію і траумель С).

5. Таким чином, призначення будь-якої фармакотерапії має бути безпечним і зваженим, беручи до уваги індивідуальні особливості пацієнта, моніторингу лабораторних показників, які впливають на фармакокінетику препаратів, а також фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей призначених лікарських засобів та особливостей їх взаємодії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аптека online. Поліпрагмазія vs поліфармація у пацієнтів літнього віку крізь призму безпеки та ефективності терапії, взаємодії та відміни ліків. 2016 <https://www.apteka.ua/article/396360>
2. "Поліфармація у літніх пацієнтів" (PDF). 2016 .
- 3."Поліфармація у літніх людей: інформація для людей, які приймають кілька ліків", Університет Північної Кароліни в Медичній школі Чапел Хілл - https://uk.wikitonghop.com/902509-polypharmacy-SMGHWA#google_vignette
4. Поліфармація <https://wua.bono.odessa.ua/articles/shho-take-polifarmacija-vpliv-na-zdorovja.html> 2022
- 5.ПОЛІФАРМАЦІЯ: ПОЄДНУЙТЕ ТАБЛЕТКИ, БІОДОБАВКИ ТА ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ ПРАВИЛЬНО
Джерело: <https://ukrshealth.ru/hvorobi-simptomi-likuvannja/rizni-hvorobi/9858-polifarmacija-poednujte-tabletki-biodobavki-ta.html#>
- 6.Проблеми та ризики поліфармації <https://uk.miamiplus1.com/what-is-polypharmacy-2b2b2b4cb4c6dc0a-2ba6dc6dc2b> 2022
- 7.Поліпрагмазія (Поліфармація) 2021
<https://irinin.com/medytsyna/polipragmaziya-polifarmatsiya.html>
8. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/889/polipragmaziya>
9. <http://amnu.gov.ua/polipragmaziya-prychyny-naslidky-profilaktyka-metodychni-rekomendacziyi-du-instytut-dermatologiyi-ta-venerologiyi-namn-ukrayiny/>
10. <https://www.umj.com.ua/article/110167/polipragmaziya-hto-eto-takoe-i-kak-s-nej-borotsya>
11. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 249 с.

12. Калугин И.В. Полипрагмазия и полифармация у пациентов геронтопсихиатрического профиля. Ліки України. 2015. Т. 23. № 2.
13. Подпорина М.А., Саприна Т.В. Распространенность полипрагмазии в педиатрической практике: обзор российских исследований. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 34. С. 26-30.
14. Carter M.W., Zhu M., Xiang J. et al. Investigating the long-term consequences of adverse medical events // *Inj Prev.* – 2014. – Vol. 20 (6). – P. 408-415.
15. Mugosa S., Bukumirić Z., Kovacević A. et al. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: characteristics and risk factors // *Vojnosanit Pregl.* – 2015. – Vol. 72, 1. – P. 975-981.
16. <https://rpht.com.ua/ru/archive/2018/4%2849%29/pages-53-59/farmakoterapiya-v-geriatrii-ot-polimorbidnosti-k-racionalnoy-terapii->
17. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics.* 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
18. Feudtner C, Dai D, Hexem KR, et al. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(1):9–16. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.161.
19. Horace AE, Ahmed F. Polypharmacy in pediatric patients and opportunities for pharmacists' involvement. *Integr Pharm Res Pract.* 2015;4:113–126. doi: 10.2147/IPRP.S64535.
20. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA.* 2003;290(18):2464–2469. doi: 10.1001/jama.290.18.2464.
21. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions Lazareva Natalia B., Shikh Evgenia V., Rebrova Ekaterina V., Ryazanova Anastasia Yu. Polypharmacy in Pediatrics: Modern Conditions. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019; 18 (3): 212–218. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2039)
22. INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY//ПРОБЛЕМНА ПОЛІФАРМАЦІЯ У ДІТЕЙ

- 1Хайтович М.В., 2Сова В.А., 1Темірова О.А., 1Половинка В.О., 2Кирильчук К.Ю. 1Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, 2Консультативно-діагностична поліклініка НДСЛ "ОХМАТДИТ", м. Київ
23. Five ways to combat growing polypharmacy among children
<https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/five-ways-combat-growing-polypharmacy-among-children>
24. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017;17:230:1–10. 10.1186/s12877-016-0400-5
25. Winterstein AG, Soria-Saucedo R, Gerhard T, Correll CU, Olfson M. Differential risk of increasing psychotropic polypharmacy use in children diagnosed with ADHD as preschoolers. J Clin Psychiatry. 2017;78:7:e774–81.
26. Bakaki PM, Staley J, Liu R, Dawson N, Golchin N, Horace A, et al. A transdisciplinary team approach to scoping reviews: the case of pediatric polypharmacy. BMC Med Res Methodol. 2018;
27. Rizkalla NA, Feudtner C, Dai D, Zuppa AF. Patterns of medication exposures in hospitalized pediatric patients with acute renal failure requiring intermittent or continuous hemodialysis. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(9).
28. Defining pediatric polypharmacy: A scoping review
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264483/#!po=74.3056>
29. <https://rpht.com.ua/ua/archive/2009/4%2813%29/pages-9-14/shche-raz-pro-farmakonaglyad-zokrema-pro-neperedbacheni-pobichni-reakciyi>
30. Побічні реакції при медичному застосуванні ліків в Україні: віковий аспект
<https://rpht.com.ua/ua/archive/2010/2%2815%29/pages-6-14/pobichni-reakciyi-pri-medichnomu-zastosuvanni-likiv-v-ukrayini-vikoviy-aspekt->
31. <https://rpht.com.ua/ua/archive/2010/2%2815%29/pages-6-14/pobichni-reakciyi-pri-medichnomu-zastosuvanni-likiv-v-ukrayini-vikoviy-aspekt->

32. <http://family-medicine.com.ua/article/download/248398/249595/579339>
33. МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ВУЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ. Огляд. Хайтович М.В., 2019
34. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ СТ-Н МОЗУ ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». М.Головенко, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; І. Зупанець, д-р мед. наук, Л. Ковтун, канд. мед. наук, Н. Жукова, канд. фарм. наук. С. 22-34, 42-7.2:2018
35. Про затвердження настанови "Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності" {Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 2140 від 02.11.2018}
36. <https://amp.uk.xn----7sbiewaowdbfdjyt.pp.ua/3969768/1/terapevtichniy-indeks.html>
37. Терапевтичний лікарський моніторинг як інструмент підвищення безпеки та ефективності лікування Ковальова Катерина ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ»
38. <https://www.msmanuals.com/ru>
39. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
40. Беляева Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. 3(3). 566-568.
41. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Болезни органов пищеварения: актуальная проблема клинической медицины. Гастроэнтерология. 2019. 53(1). 1-6. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450.

42. Чепелевська Л.А., Крапівіна А.А. Особливості смертності населення України від окремих хвороб органів травлення. Україна. Здоров'я нації. 2013. 1. 54-58.
43. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3265/gepatocit>
44. Hadizadeh F., Faghihimani E., Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic biomarkers. World J. Gastrointest Pathophysiol. 2017. 8(2). 11-26. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.
45. Філіппова О.Ю. Динаміка антропометричних і біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. Врачебное дело. 2017. 5–6(1143). 54-61.
46. Konerman M.A., Walden P., Joseph M., Jackson E.A., Lok A.S., Rubenfire M. Impact of a structured lifestyle programme on patients with metabolic syndrome complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019 Feb. 49(3). 296-307. doi: 10.1111/apt.15063.
47. Nan Y.M., Fu N., Li W.C., Kong L.L. et al. An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017. Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi. 2017. 25(9). 687-694. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.008.
48. <https://www.vz.kiev.ua/zahvoryuvannya-biliarnogo-traktu-v-ditej-ta-pidlitkiv-skladni-pytannya-diagnostyky/>
49. Дискінезії жовчовивідних шляхів у дітей https://pidru4niki.com/86866/meditsina/diskineziyi_zhovchovividnih_shlyah_iv_ditey
50. Ю.М. Волосівська, Ю.Д. Годованець Функціональний стан гепатобіліарної системи в новонароджених дітей з проявами гіпербілірубінемії при перинатальній патології. Чернівці, 2021.
51. Ullah S. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: anarrative review article.

- Iran J Public Health. 45 (5): 558–568. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935699/>.
52. Nikolaieva, OV, Kovaltsova MV. (2019). Patofiziologhiia systemy travlennia, pechinky, nyrok, rehuliatornykh system (endokrynnoi, nervovoi) ta ekstremalnykh staniv. Kharkiv: Tochka: 131. [Николаєва ОВ, Ковальцова МВ. (2019). Патофізіологія системи травлення, печінки, нирок, регуляторних систем (ендокринної, нервової) та екстремальних станів.
53. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. / Am J Gastroenterol. 2018; 113 (1): 86. Epub 2017 Nov 14.
54. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia: Cara L Mack & Ronald J Sokol Pediatric Research volume 57, pages 87–94.
55. .The Anatomy of the Biliary System.System Responsible for Bile Secretion, Storage, and Transportation: By Sherry Christiansen Updated on January 06, 2022
56. О.Г. Шадрін, д.мед.н., професор, завідувач відділення, Н.Ф. Чернега, д.мед.н., О.М. Платонова, д.мед.н. Особливості етіології та перебігу захворювань печінки у дітей раннього віку. 2016 ст 5-8.
57. Innate Immunity and Pathogenesis of Biliary Atresia 25 February 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00329>.
58. Metzger D.W., Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. J Immunol. 2013;191(5):2047-52.
59. Shi S., Zhang X., Zhou Y., Tang H, Zhao D, Liu F. immunosuppression reduces lung injury caused by mycoplasma pneumoniae infection. Sci Rep. 2019;9(1):7147.
60. Brands X, Haak BW, Klarenbeek AM, Otto NA, Faber DR, Lutter R, Scicluna BP, Wiersinga WJ, van der Poll T. Concurrent immune suppression and

- hyperinflammation in patients with community- acquired pneumonia. *Front Immunol.* 2020;11:796.
61. Дудник В. М., Пасік В. Ю. ОЦІНКА УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ| УДК 616.24-002:079.6:153 DOI 10.24144/1998-6475.2021.54.81-86
 62. Бабаян М. Л. Возможности диетической коррекции функциональных запоров у новорожденных и детей раннего возраста / М. Л. Бабаян // *Педиатрия : журнал им. Г.Н. Сперанского.* - 2012. - Т. 91 No 4. - С. 67-71
 63. Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність! / О. М. Охотнікова [и др.] // *Дитячий лікар.* - 2011. - No 4. - С. 10-18
 64. Cassinotto C, Boursier J, De Ledinghen V et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of Supersonic Shear Imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817–1827
 65. <https://health-ua.com/article/33358-mozhlivost-ftoterap-vlkuvann-hronchnih-zahvoryuvan-pechnki-tazhovchovidnih>
 66. L.A. Naritonova, A.M. Zaprudnov. Diseases of the biliary tract in children - a modern approach to the problem. *Pediatrics.* 2016; 95 (6): 130–139
 67. Протокол лікування функціональних розладів біліарного тракту у дітей (функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді)//Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера одді Шифр к 82.8, 83.4
 68. Майданник В.Г., Іванишин Л.М. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування функціональних гастроінтенсимальних розладів у дітей – К.,2013.-66 с.
 69. Truhan D.I., Viktorova I.A., Lyalyukova E.A. *Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchevyvodyashchih putej.* SPb.: SpecLit, 2011. 127 s.
 70. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150(6). P. 1257–1261.

71. Antigomotoksicheskie preparaty — na vooruzhenie gastroehnterologam URL: <http://health-ua.com/article/19224-antigomotoksicheskie-preparaty-151-na-vooruzhenie-gastroenterolog>
72. Truhan D.I. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendacii vracha pervogo kontakta // Consilium Medicum. Gastroehnterologiya. 2014. № 2. S. 10–15
73. Гуцуляк С.А. Функційні розлади біліарного тракту у дітей, 2012 – 56 с.
74. Полуніна Т.Е. Алгоритм діагностики та лікування дисфункції біліарного тракту. 2015
75. Звягінцева Т.Д. Біліарна дисфункція: від патогенезу до сучасних принципів лікування. 2004. С 70-72
76. Хільчевська В. Жовчнокам'яна хвороба у дітей. 2015 URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/3452-zhovchnokamyana-hvoroba-u-ditey>
77. Лучак М.В. Маркери ранньої діагностики гепатобіліарних розладів у дітей, які проживають в екологічно несприятливих регіонах – 2019.
78. Марков А.І., Крамарьов С.О. Клінічне та лабораторне дослідження функції шлунково-кишкового тракту у дітей з гострими нейроінфекціями – 2017. URL: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2541>
79. Bohte A. E. The diagnostic accuracy of us, ct, mri and lh-mrs for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis / A. E. Bohte, J. R. Van Werven, S. Bipat, J. Stoker // European Radiology. — 2011. — Vol. 21, No. 1. — P. 87–97.
80. Губська О.Ю. Окремі питання функціональних розладів гепатобіліарної системи. 2021 ст 58-59.
81. Ніколаєнко В.Б. Гепатобіліарна патологія: підвищення ефективності та безпеки лікування – 2017.
82. Недельська С. М., Мазур В.І., Шумна Т. Є. Захворювання гепатобіліарної системи та підшлункової залози у дітей. Навчальний посібник. 2017.

83. Нагорняк О. М. Наше тіло: методична розробка з української мови для студентів 2 курсу медичного факультету англomовного відділення : [навчальний посібник] / О. М. Нагорняк. – Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2019.

ДОДАТКИ

Додаток А

Приклад історії хвороби пацієнта Хвороба Вільсона

Клінічний випадок № 5

Хворий О., 18 років звернувся до лікаря

Дата госпіталізації 11.02.20 виписки 21.02.20 .

Клінічний діагноз: Хвороба Вільсона, ізольована печінкова форма, неактивний. Аскаридоз. Хронічний гастрит. Недостатність вітаміну Д.

Призначено:

1. Дієта з виключенням продуктів які містять підвищену кількість міді , збагачена йодом,
2. Продовжити лікування :
 - Купреніл 1000 мг/добу- постійно
 - Піридоксин 25 мг\добу постійно
3. Смарт омега 1 капс.х2р./д- 1 міс.
4. Вітамін Д (олідетрим) 4000 Мо в день – 3 місяці, потім 2000 Мо/день – 6 місяців
5. Кальцемін цитра 1 т х 2 рази в день – 1 рік
6. Омепразол 20 мг х 2 рази в день – 4 тижні
7. Відвар насіння льону по 100 мл х 3 рази в день – 1 місяць
8. Мотиліум по 1 т х 3 рази в день – 2 тижні
9. . Біохімічний аналіз крові + заг.ан.крові кожні 3 міс.
- 10.Повторна консультація через 6 місяця

Продовж. додатку А

**Приклад історії хвороби пацієнта хворого на автоімунний
склерозуючий холангіт**

Клінічний випадок № 16

Хворий А., 16 років звернувся до лікаря

Дата госпіталізації 27.11.20 виписки 28.11.20

Основний діагноз: Автоімунний склерозуючий холангіт. Цироз печінки, стадія В по Чайлд-П'ю, портальна гіпертензія , варикозне розширення вен стравоходу 3 ст , спленомегалія, тромбоцитопенія, анемія 2 ст, змішаного генезу.

Супутній діагноз: Виразковий коліт, середньо-важка форма (PUSAID 36 балів).

Призначено:

1. Дієта індивідуальна, суміш Модулен, Ресурс оптимум по 200 мл х 5 разів в день
2. Преднізолон 15 мг/добу , ч/з 10 днів дозу зменшити до 10 мг/добу – 10 днів, подальше зниження по 2,5 мг кожні 10 днів до 5 мг/добу
3. Азатіоприн 12,5 мг в день , підвищувати дозу кожні 10 днів до 50 мг /добу під контролем загального аналізу крові кожні 10 днів
4. Нексіум 40 мг зранку – 4 тижні, потім фосфалюгель по 1 пак 3 рази в день 2 тижні
5. Анаприлін 20 мг/день постійно під контролем ЧСС
6. Верошпирон 50 мг/добу
7. Урсофальк 500 мг/добу - 1 рік
8. Салофальк клізма 2 г/ніч – 1 місяць
9. Пентаса (салофальк) гранули по 1,5 гр х 2 рази в день – 3 місяці, корекція дози після дообстеження

10.Олідетрим 2000 Од постійно

11.Госпіталізація в НДСЛ ОХМАТДИТ для проведення ФГДС та при необхідності ендоскопічної профілактики кровотечі. Госпіталізація узгоджена з Годік О.С

Продовж. додатку А

Приклад історії хвороби пацієнта хворого на автоімунний гепатит

Клінічний випадок № 27

Хвора К., 11 років разом з батьками звернулась до лікаря

Клінічний діагноз: Автоімунний гепатит, висока активність. Фіброз печінки стадія 3-4 по Metavir, спленомегалія.

Призначено:

1. Дієта стіл № 5.
2. Індивідуальне навчання за шкільною програмою на дому
3. Обмежити інсоляцію.
4. Імуран 50 мг/добу, початкова доза 25 мг/добу – 10 днів, потім 50 мг/добу – постійно, під контролем загального аналізу крові, печінкових проб кожні 10 днів.
5. Метипред 28 мг/добу – 7 днів, зниження дози по 4 мг кожні 7 днів до 16 мг/добу , потім по 2 мг кожні 10 днів до 4 мг/добу
6. Урсофальк 500 мг/ніч
7. Омепразол (нексіум, парієт) – 20 мг зранку постійно на фоні ГКС
8. Дуфалак 30 мл/добу постійно
9. Супрадин 1 таб х 2 рази в день – 2 місяці

Повторна госпіталізація через 1 місяць.

Продовж. додатку А

Приклад історії хвороби пацієнта хворого на хронічний вірусний гепатит С

Клінічний випадок № 39

Хвора А., 17 років звернулася до лікаря

Клінічний діагноз: Автоімунний гепатит, 1 тип, неповна клініко-лабораторна ремісія..

Хронічний вірусний гепатит С (ПЦР РНК HCV-негативний), ремісія. ПВТ 12 місяців.

Автоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз. Двосторонні кисти яєників.

Призначено:

1. Дієта в межах стола №5.

2. Прогулянки на свіжому повітрі. Проведення проф. щеплень протипоказано.

3. Продовжити лікування :

-преднізолон 10 мг-2 тижні, після чого дозу знизити на $\frac{1}{4}$ таб, контроль біохімічного аналізу крові через 7 днів, корекція дози за результатами обстежень.

-урсофальк 250мг 1 кап. 2 рази на день

-епігалін 1т 3рази на день

-траумельС 1т 3рази на день

-L-тироксин 25мг/добу-3місяця

5. Повторна консультація через 3 місяця