

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ
ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ, ЩО Є
СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм21(1,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Михайло ДОНЧЕНКО

Керівник: асистент кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації, к.фарм.н., Наталія ДАВІШНЯ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології ПКСФ НФаУ, д.мед.н.,
професор Наталія БЕЗДІТКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженню та оптимізації клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. Розроблено пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії для лікарів та доповнені рекомендації з клініко-фармацевтичних аспектів терапії.

Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, одного розділу власних досліджень, висновків та списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи складає 58 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 13 таблицями, 12 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 81 найменування.

Ключові слова: хронічне порушення сну при позмінній роботі, психостимулятори, критерії безпеки та ефективності

ANNOTATION

The work is devoted to research and optimization of clinical and pharmaceutical aspects of the effectiveness and safety of the use of psychostimulants, which are sympathomimetics of central action. A note on the criteria of tolerability and effectiveness of the use of psychostimulants, which are sympathomimetics of central action, has been developed for doctors and supplemented recommendations on the clinical and pharmaceutical aspects of therapy. The work consists of an introduction, a literature review, a description of research materials and methods, one section of own research, conclusions and a list of used sources. The total volume of work is 58 pages of printed text. The work is illustrated with 13 tables, 12 figures. The list of used literature sources contains 81 titles.

Key words: chronic sleep disturbance during shift work, psychostimulants, safety and effectiveness criteria

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ, ЩО Є СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ (огляд літератури)...	8
1.1. Епідеміологія хронічного порушення сну та циркадних ритмів, та їх клінічна характеристика.....	8
1.2. Клініко-фармакологічна характеристика психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії	14
1.3. Проблеми ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії	20
Висновки до розділу 1.....	23
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	24
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ, ЩО Є СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ.....	37
3.1. Аналіз проведеного анкетування в аптеці.....	36
3.2. Аналіз анкетування проведеного серед лікарів.....	44
3.3. Доповнення до клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.....	49
3.4. Розробка пам'ятки з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії	52
Висновки до розділу 3.....	54
ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	59
ДОДАТКИ	68

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ESS – шкала сонливості Епворта;
- FSS – шкала важкості втоми;
- АГ – артеріальна гіпертензія;
- АТ – артеріальний тиск;
- ЕКГ – електрокардіографія;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- МАО – моноаміноксидаза;
- MT1 – мембранні рецептори до мелатоніну
- ПД – побічна дія;
- CPAP-терапії – терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах;
- СОАГС – синдром обструктивних апное-гіпноє сну;
- ССЗ – серцево-судинні захворювання;
- СХЯ – супрахізмальне ядро
- ХПСР – хронічне порушення сну при позмінній роботі
- ЦНС – центральна нервова система;

ВСТУП

Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі (ХПСР) є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. За приблизними оцінками, від 15% до 30% працюючих людей у Європі та США залучені до позмінної роботи, з деякими ознаками того, що поширеність позмінної роботи зростає [28, 29, 46]. Дані щодо поширеності ХПСР серед позмінних працівників і працівників у нічну зміну варіюють від 10% до 38% [28, 29, 56]. Оскільки майже всі фізіологічні системи мають циркадний компонент і знаходяться під впливом циклу сон-неспанн/сон-бадьорість, працівники з позмінним графіком роботи, окрім порушення сну та сонливості, часто стикаються з каскадом таких хвороб: підвищення ризику діабету II типу та ожиріння, ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда та ішемічним інсультом, проблемами з травленням, підвищенням ризику розвитку певних видів раку, депресією та тривожними розладами [30, 44, 50, 51, 58, 76, 17, 18, 32]. Було доведено, що робота в нічні зміни пов'язана з підвищеним ризиком депресії (ризик розвитку депресії у працівників нічних змін зростав приблизно на 40% порівняно з працівниками денних змін) [35]. Також наслідки депривації сну та циркадних розладів стимулюють дефіцит у когнітивній сфері, що суттєво впливає на ефективність праці та має наслідки для продуктивності та безпеки працівників і громадської безпеки в цілому [56, 61]. Для корекції ХПСР раціонально застосовувати психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, які підвищують здатність до сприйняття зовнішніх подразників, психомоторну активність, зменшують втому, підвищують фізичну та розумову працездатність, пам'ять, концентрацію уваги знижують потребу у сні [11, 26, 64, 65, 66, 69]. Вони мають певні особливості застосування, що значно впливають на ефективність та безпеку терапії. Оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів їх ефективності та безпеки є актуальним питанням сьогодення, що може

позитивно вплинути на раціональне використання цих препаратів та попередити ризик розвитку серйозних побічних реакцій [10, 43, 64, 67].

Мета дослідження: Провести дослідження та оптимізацію клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд з питань сучасного уявлення про клініко-фармацевтичні аспекти застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

2. Проаналізувати клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

3. Провести анкетування відвідувачів аптеки з хронічним порушенням сну, яким було призначено психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, та дослідити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування.

4. Провести анкетування серед лікарів, що призначали психостимулятори, та дослідити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування.

5. Доповнити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

6. Розробити пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

Об'єкт дослідження: клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

Предмет дослідження дослідження та оптимізацію клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

Методи дослідження. Анкетування відвідувачів аптек та лікарів; оцінка за шкалою втомлюваності (FSS); оцінка за шкалою сонливості Epworth

(ESS); тестування за методом Моріскі-Гріна; статистична обробка інформації (використано програму «Statistica 8.0» та Microsoft Exel 2018) [16, 20, 37, 47, 69, 72, 77, 81].

Практичне значення отриманих результатів. Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клініко-фармацевтичного вивчення, розробки і оптимізації аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. За результатами досліджень доповнено положення з ефективності та безпеки застосування психостимуляторів та створено пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування для лікарів.

Елементи наукових досліджень. У роботі вперше проведено анкетування пацієнтів та лікарів з питань обізнаності ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії з урахуванням сучасних рекомендацій та методів оцінки хронічних порушень сну. Визначено недостатню проінформованість пацієнтів та лікарів про побічну дію, фетотоксичну дію, можливі взаємодії з деякими групами лікарських засобів та раціональне використання препаратів. Було розроблено пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії для лікарів.

Апробація результатів дослідження і публікації. Основні положення роботи викладені та обговорені на III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (Харків 08.12.2022). За матеріалами роботи було опубліковано 1 тези доповідей та презентовано усну доповідь, що зайняла II місце.

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 58 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями, 12 рисунками. Список використаних джерел містить 81 найменувань, з них 27 кирилицею та 54 латиницею

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ, ЩО Є СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологія хронічного порушення сну та циркадних ритмів, та їх клінічна характеристика.

Циркадні ритми (від лат. *circa i diem* — «навколо дня» або «протягом дня») — це циклічні коливання інтенсивності біологічних процесів з періодичністю близько 24 год, яка відповідає часу обертання нашої планети навколо своєї осі та пов'язана з процесом зміни дня і ночі [2, 41].

Двома основними контролюючими факторами, які забезпечують динамічний баланс механізмів бадьорість і сон є: циркадний ритм та гомеостатичний водій. Циркадні ритми забезпечують баланс таких функцій: серцево-судинні функції (наприклад, частота серцевих скорочень та артеріальний тиск), функції дихання (наприклад, частота дихання), секреція гормонів, температура тіла, цикл сон-неспанья/сон-бадьорість[2, 41] .

Циркадні ритми мають свої особливості: ритм зберігається при постійних умовах і має період близький до 24 години; ритм може бути синхронізований під дією зовнішнього освітлення (фотоперіоду); ритм не залежить від температури, поки вона змінюється в діапазоні, придатному для життєдіяльності [2, 3, 4, 41] . При дослідженні зв'язку періодичності сну і неспанья із зовнішніми стимулами вивчалася зміна тривалості періоду даних коливань у людини. Одним із найпоширеніших зовнішніх сигналів є світло [2, 41]. У людини рецептори, що розташовані в сітківці, реагують на світло й посилають сигнал в супрахіазмальне ядро (СХЯ) ділянку мозку, розташовану в передньому гіпоталамусі, яке називають годинником (водієм), що регулює циркадний ритм) [3, 13, 40]. Подальше поширення сигналу призводить до вироблення гормонів, що регулюють циркадну активність організму. Однак,

такі органи як серце, печінка, нирки мають свої «внутрішній годинник» і можуть вибиватися з ритму, що встановлюється супрахіазматичним ядром. Сигнал, що надходить у шишкоподібну залозу, викликає синтез і виділення в кров нейрогормона, що викликає сон — мелатоніну (N-ацетил-5-метоксітриптамін), що являє собою похідне біогенного аміну серотоніну, який, в свою чергу, синтезується з амінокислоти триптофану, що надходить з їжею [1, 14, 21, 24]. Епіфіз здорової дорослої людини за ніч виділяє в кров близько 30 мкг мелатоніну [65, 66, 68]. Яскраве світло миттєво блокує його синтез, в той час як в постійній темряві добовий ритм викиду, підтримуваний періодичною активністю СХЯ [1, 4, 14, 36]. У літніх людей виділяється менше мелатоніну, що, імовірно, пояснює, чому вони частіше страждають від безсоння [30, 44, 50, 51, 58, 76]. Частина ефектів мелатоніну реалізуються через мембранні рецептори MT1 і MT2, що відповідальні за хронобіологічну дію СХЯ — центрального водія циркадного ритму. MT2-рецептори головним чином індукують зміну фаз, активація MT1-рецепторів супроводжується зниженням нейрональної активності [1, 4, 22]. Більша частина дослідників вважає, що супрахіазматичне ядро відповідає за циркадні ритми і за коливання параметрів, пов'язаних із циклом сон — неспання, таких як температура тіла, тиск і продукція сечі [1, 4, 5, 7] (рис.1.1.).

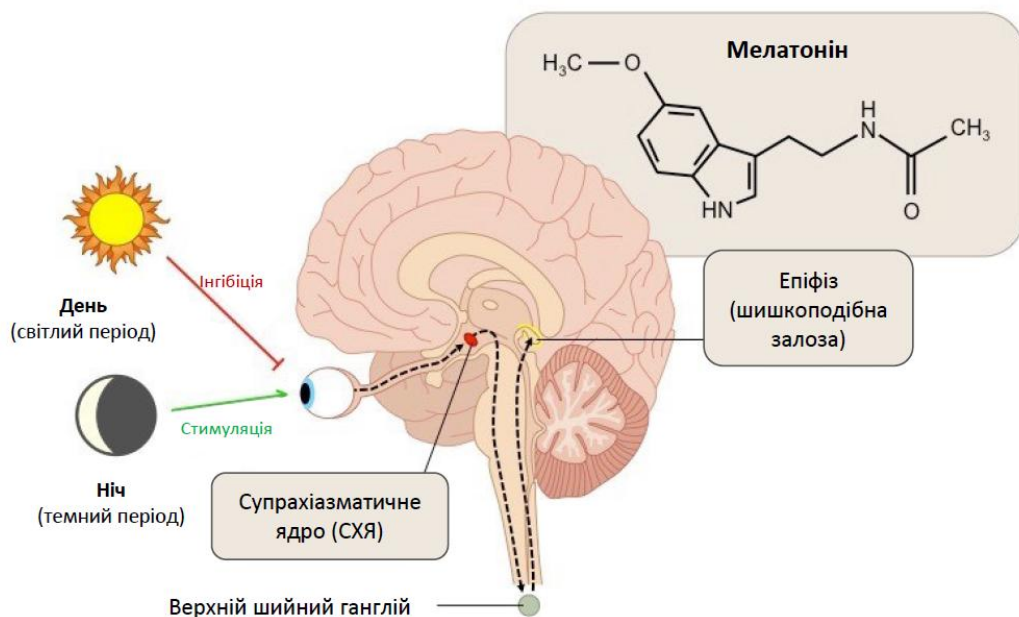


Рис. 1.1. Гуморальна регуляція циклу сон-бадьорість [21, 22].

За приблизними оцінками, від 15 % до 30% працюючих людей у Європі та США залучені до позмінної роботи, з деякими ознаками того, що поширеність позмінної роботи зростає. Дані щодо поширеності ХПСР серед позмінних працівників і працівників у нічну зміну варіюють від 10 % до 38 % [28, 29, 46]. Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. Хронічне порушення сну при позмінній роботі (ХПСР) – стан, що викликається збоєм циркадного ритму та призводить до безсоння та/або надмірної сонливості. ХПСР може мати значні несприятливі наслідки для здоров'я та зниження якості життя. Крім того, на суспільному рівні ХПСР пов'язаний зі стрімким підвищенням ризику нещасних випадків і, відповідно, фінансовими витратами, які несуть роботодавці та громадськість [28, 29, 56].

Пацієнти з ХПСР зтикаються з безсонням та надмірною сонливістю (дрімота та схильність до сну) водночас, що може призводити до: втомлюваності (знесилення та виснаження енергії, відсутності мотивації до роботи) труднощів з концентрацією уваги (важко зосередитися), погіршення пам'яті, зниження ефективності роботи, головного болю, дратівливості чи пригніченого настрою, відсутність відчуття відновлення після сну [28,46].

Надмірна сонливість – це бажання заснути в той час, коли необхідно бути бадьорим та продуктивним, схильність до дримоти в робочий час та/або в період соціальної активності, за кермом, під час спілкування з рідними чи колегами, роботою з гаджетами, перегляду телевізору, читання книги, тощо. Основні причини надмірної сонливості [28, 40, 42]:

1. Недостатня кількість сну. Людина, яка не висипається імовірно почуватиметься сонливою. Дехто просто пізно лягає і тому має дефіцит сну. Але в деяких випадках, є щось, що заважає заснути. Потреба працювати у ночі та вести нічний графік життя.

2. Погана якість сну. Пацієнт не може відновитися через 7-9 годин сну та не має сил на подальшу життєдіяльність, у такому випадку може страждати гігієна сну чи мати місце респіраторні порушення сну.

3. Сон в різний час доби та час доби, який протирічить нормальному циркадному ритму (у день) – це, в основному, працівники, які мають позмінний графік роботи.

4. Вживання продуктів харчування (кави, чорного шоколаду, какао) хімічних речовин (наркотики) або ліків (психостимулятори, анальгетики, адаптогени) не за показаннями та призначенням лікаря, що веде до фізичного виснаження та порушення циклу сон і бадьорість .

5. Мозкові порушення – депресія, значне пошкодження мозку, інсульт, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, нарколепсія [42].

Латенція до сну (час, необхідний для засинання в тихій, темній, прохолодній кімнаті) у пацієнтів з ХПСР становить в середньому 2-4 хв (проти 10–20 хв у контрольних групах) [39, 49].

Безсоння – це складність засинання та/або підтримання сну або ранні пробудження, в результаті чого зменшується загальна тривалість сну. Якщо мова йде про розвиток ХПСР, то труднощі зі сном можуть бути як в денний час доби, так і в нічний [28, 68, 71]. Середня тривалість сну позмінного працівника становить лише 5,5 годин, при загальній добовій нормі для дорослих (26-64 років) 7-9 годин на добу. Причиною цього у позмінних працівників є десинхронізація процесів сон-неспанья та циркадних ритмів, що відповідно ускладнює ініціацію та підтримання процесу сну [40, 75]. Це спровоковано невідповідністю внутрішніх циркадних ритмів у працівників та їх фактичних графіків роботи та сну [28, 40]. Цикл сну / бадьорості людини частково регулюється внутрішнім біологічним годинником, який регулює безліч фізіологічних та психологічних функцій (включаючи бадьорість та схильність до сну), які коливаються протягом доби [8, 40]. Цей внутрішній годинник синхронізується з 24-годинним циклом за рахунок впливу на людину природного сонячного світла (або іншого джерела яскравого світла),

і циклічно відносно не залежить від прямого впливу сну. Коли працівники намагаються спати і працювати поза ритмом свого внутрішнього біологічного годинника, вони зазвичай відчувають гостре порушення денного сну і надмірну нічну сонливість, що може призвести до хронічних труднощів зі сном і неспанням [49]. Також дуже важливим є гомеостаз сну (потреба у сні), що розвивається після послідовних годин неспання. Пацієнти з ХПСР часто стикаються з порушенням сну та мають проблеми із засинанням вдень, вони також схильні до надмірної сонливості через підвищений гомеостатичний тиск сну [28, 29, 71].

Оскільки майже всі фізіологічні системи мають циркадний компонент і знаходяться під впливом циклу сон-неспання/сон-бадьорість, працівники з позмінним графіком роботи, окрім порушення сну та надмірної сонливості, часто стикаються з каскадом хронічних хвороб [30, 44, 50, 51, 58, 63].

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між розладами сну та несприятливими метаболічними наслідками, зокрема ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу у дорослих, підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань і смертності [32, 34]. Поширення ожиріння та цукрового діабету 2 типу зростають у всьому світі одночасно зі зростанням поширеності недосипання та порушень сну і ХПСР. Харчові вподобання та обмін речовин — важливі біологічні процеси, що мають сильний циркадний компонент. За даними наукової літератури, пацієнти з ХПСР мають підвищений ризик ожиріння, зі значною тенденцією до зростання цього ризику при більшій тривалості роботи за змінним графіком [17, 32, 39]. Припускається, що ожиріння може бути пов'язане зі зміщенням в часі (нічним) прийомом їжі та циркадними варіаціями енергетичного обміну [17, 18, 32]. Метаболічні процеси, зокрема толерантність до глюкози, змінюються протягом дня і ночі та на різних стадіях сну [34, 73]. Під час сну знижується утилізація глюкози мозком і активність симпатичної нервової системи та підвищується тонус блукаючого нерва. Виявлено, що гостра циркадна невідповідність режиму сну та прийому

їжі асоціюється з підвищеним постпрандіальним рівнем глюкози та інсуліну (рівень глюкози та інсуліну в плазмі венозної крові через 2 години після їжі) [34, 52]. За даними наукової літератури існує взаємозв'язок між ХПСР артеріальною гіпертензією (АГ) та ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда та ішемічним інсультом та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [30, 44, 50, 51, 58, 76]. Аналіз різних графіків позмінної роботи встановив, що найвищий ризик пов'язаний з нічними змінами. Пацієнти з ХПСР мають більш високий ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж незмінні працівники. Ризик розвитку будь-якого ССЗ спостерігається після перших п'яти років позмінної роботи та зростає на 7,1% з кожними наступними 5-ма роками позмінної роботи [12, 30, 44, 47, 52, 55, 57-59]. Більшість пацієнтів з ХПСР мають проблеми з травленням (20-75 %), пов'язані із фазовою невідповідністю між фактичними прийомами їжі та нормальними циркадними фазами функціонування шлунково-кишкового тракту, а також зі зміною якості та складу їжі (більш часте споживання фаст-фудів, енергетичних та інших безалкогольних напоїв) [6, 17, 18, 47]. Позмінна робота також може спричиняти підвищення ризику розвитку певних видів раку. Так, в 2019 році Міжнародна асоціація з вивчення раку класифікувала нічну позмінну роботу як потенційний канцероген. Кожні 5 років роботи в нічну зміну асоціювались із збільшенням ризику раку молочної залози у жінок на 3,3 % [23, 49]. Незважаючи на те, що дослідження механізмів, які пояснюють цей взаємозв'язок все ще тривають, було зроблено припущення, що використання штучного освітлення в нічний час, яке супроводжується пригніченням синтезу мелатоніну, призводить до зменшення викиду вільних радикалів, що в свою чергу, зумовлює зниження інгібування росту пухлини [4, 5, 7, 15, 24, 25, 60, 70, 74].

Було доведено, що робота в нічні зміни пов'язана з підвищеним ризиком депресії (ризик розвитку депресії у працівників нічних змін зростає приблизно на 40% порівняно з працівниками денних змін) [35]. Існують докази того, що моноамінергічна активність (яка є причетною до порушення

настрою) може модулюватися активністю мелатоніну, що є критично важливим для функціонування центрального водія циркадного ритму[38]. Це узгоджується з тим фактом, що фізіологічні системи, які беруть участь в афективній регуляції (серотонін, норадреналін та дофамін) також знаходяться під циркадним контролем і слідує циркадним ритмам [38, 53]. Участь мелатоніну в регулюванні настрою вказує на те, що порушення роботи циркадного водія ритму може призводити до дисрегуляції настрою [8, 38].

Також наслідки депривації сну та циркадних розладів стимулюють дефіцит у когнітивній сфері, що суттєво впливає на ефективність праці та має наслідки для продуктивності та безпеки працівників і громадської безпеки в цілому. Тому для лікування ХПСР раціонально використовувати препарати, що можуть стимулювати фізичну активність, пам'ять та увагу[48, 54, 64] .

1.2. Клініко-фармакологічна характеристика психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії

На сьогодні існує велика кількість рекомендацій щодо лікування ХПСР згідно з якими застосування засобів, що підтримують бадьорість(Wake-promoting medications) є науково обгрунованим [33, 64, 69] (табл.1.1)

Таблиця 1.1

Рекомендації Американської академії медицини сну з лікування ХПСР

Лікувальні заходи	Рівень рекомендацій
Планування графіку сну (запланована дрімота)	Стандарт
Регульований вплив світла	Настанова
Регульоване застосування мелатоніну	Настанова
Застосування снодійних	Настанова
Застосування стимуляторів (кофеїн)	Опція
Застосування засобів, які сприяють підтриманню бадьорості	Настанова

Психостимулювальні препарати — ліки, які підвищують здатність до сприйняття зовнішніх подразників, психомоторну активність, зменшують втому, підвищують фізичну та розумову працездатність, знижують потребу у сні [11, 26]. Ці препарати поліпшують умовно-рефлекторну діяльність організму, прискорюють проведення збудження в нейронах, підвищують процеси сумації імпульсів у ЦНС тощо. Стимулювальний вплив препаратів на ЦНС, зокрема, на центри довгастого мозку, розвивається швидко, підвищується стійкість до фізичного навантаження. Препарати цієї групи зменшують гальмівні процеси в ЦНС (рис.1.2.) [11, 26, 64, 65, 66, 69] .

N ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ

N06 ПСИХОАНАЛЕПТИКИ

N06B ПСИХОСТИМУЛЯТОРИ, ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ СИНДРОМІ ПОРУШЕННЯ УВАГИ ТА ГІПЕРАКТИВНОСТІ (ADHD), ТА НООТРОПНІ ЗАСОБИ

N06B A Симпатоміметики центральної дії

N06B A04 Метилфенідат

N06B A09 Атомoksetин

N06B A13 Армодафиніл

Рис. 1.2. Класифікація засобів, які сприяють підтриманню бадьорості.

На далі у кваліфікаційній роботі буде розглянуто саме групу психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії і препарати Армодафиніл та його попередник Модафиніл оскільки саме його було призначено всім пацієнтам та обирали для призначення всі лікарі. Армодафиніл — це енантіомер рацемічного модафинілу. Два енантіомери модафинілу мають різну фармакокінетику [10, 43, 64, 67]. У дорослих людей період напівжиття армодафинілу, (R)-енантіомера приблизно у три рази довший за період напівжиття (S)-енантіомера. Значення цієї

фармакокінетичної різниці між двома засобами для тривалості клінічної дії залишається невідомим [10, 43, 64, 67].

Армодафініл – це (R)-енантіомер² модафінілу, який є сумішшю 1:1 (R)- і (S)-енантіомерів³. Механізм, за яким армодафініл сприяє підтриманню стану бадьорості, невідомий. Армодафініл має фармакологічні властивості, аналогічні модафінілу. Армодафініл — це непрямий агоніст дофамінових рецепторів. Як армодафініл, так і модафініл *in vitro* зв'язуються із переносником дофаміну і пригнічують зворотне захоплення дофаміну. Окрім ефекту бадьорості і підвищення локомоторної активності у, модафініл може чинити психоактивну і ейфоричну дію, зміни настрою, відчуттів, мислення і емоцій, типові для інших стимуляторів ЦНС у людини [10, 43, 64, 67].

Після застосування одноразової і багаторазових пероральних доз Армодафініл демонструє лінійну, незалежну від часу кінетику. Підвищення системної експозиції пропорційне у діапазоні доз від 50 до 400 мг. Після 12 тижнів застосування лікарського засобу не спостерігалось залежної від часу зміни в кінетиці. Очевидний рівноважний стан армодафінілу досягався після 7 днів застосування. При рівноважному стані системна експозиція армодафінілу у 1,8 раза перевищує експозицію після одноразової дози. Проте C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ армодафінілу у рівноважному стані були вищими відповідно на 37% і 70% після прийому 200 мг порівняно з відповідними значеннями для модафінілу після застосування 200 мг модафінілу внаслідок швидшого кліренсу (S)-енантіомера (період напіввиведення близько 4 годин) у порівнянні із (R)-енантіомером. Всмоктування Армодафінілу швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютну пероральну біодоступність визначити не вдалось через нерозчинність армодафінілу у воді, що робить неможливим внутрішньовенне введення [10, 43, 64, 67].

Вплив їжі на пероральну біодоступність Армодафінілу вважається мінімальним; проте після прийому їжі час досягнення пікової концентрації (T_{max}) може збільшитися приблизно на 2–4 години. Оскільки подовження T_{max} також пов'язане із більш пізніми підвищеними концентраціями у

плазмі, прийом їжі потенційно може впливати на початок і тривалість фармакологічної дії. Розподіл Армодафінілу має уявний об'єм розподілу приблизно 42 л. Дані про зв'язування армодафінілу із протеїнами плазми відсутні. Проте модафініл помірно зв'язується із протеїнами плазми (близько 60%), переважно з альбумінами. Потенціал взаємодії Армодафінілу з лікарськими засобами, які активно зв'язуються з протеїнами, вважається мінімальним. Метаболізм Дані *in vitro* та *in vivo* показують, що армодафініл проходить гідролітичне дезамінування, S-окислення і гідроксилування ароматичного кільця із подальшою глюкуронідною кон'югацією гідроксильованих сполук. Амідний гідроліз є єдиним найбільш важливим шляхом метаболізму, а другий за значенням — це утворення сульфону через цитохром P450(CYP)3A4/5. Інші продукти окислення *in vitro* утворюються занадто повільно, щоб визначити відповідальні за них ферменти. Модафініл елімінується переважно шляхом метаболізму у печінці, і менше 10% вихідної сполуки виділяється із сечею. Через 11 днів після застосування дози визначали 81% вихідної радіоактивності, переважно у сечі (80% порівняно з 1% у калі) [10, 43, 64, 67].

Армодафініл застосовують для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною сонливістю при синдромі обструктивного апное сну/гіпопное сну (як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапії)); для лікування надмірної сонливості, пов'язаної з помірним та тяжким хронічним порушенням сну (внаслідок розладу циклу сон та бадьорість») [43] при позмінній роботі, коли нефармакологічні втручання є неуспішними або недоцільними; для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною денною сонливістю, пов'язаною з нарколепсією [45].

Протипоказаннями є гіперчутливість до модафінілу, армодафінілу або до будь-яких інших компонентів препарату; лікарський засіб протипоказаний вагітним, жінкам, які планують вагітність, і жінкам, які можуть завагітніти (які не використовують ефективні засоби контрацепції) [10, 43, 64, 67].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Армодафініл слабо індукує активність CYP1A2 і, можливо, CYP3A залежно від концентрації та оборотно інгібує активність CYP2C19. In vivo армодафініл індукує CYP2B6. Армодафініл не впливає на інші ферменти CYP. Через часткову участь ферментів CYP3A у метаболічній елімінації армодафінілу одночасний прийом потужних індукторів CYP3A4/5 (наприклад карбамазепіну, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, рифабутину, рифампіну і препаратів звіробою) або інгібіторів CYP3A4/5 (наприклад інгібіторів протеази; ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, саквінавіру; кларитроміцину, еритроміцину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, ітраконазолу, нефазодону, дилтіазему і верапамілу) може змінювати концентрацію армодафінілу у плазмі [10, 43, 64, 67]. Потенціал Армодафінілу змінювати метаболізм інших лікарських засобів: зниження системної експозиції мідазоламу на 32 % після одноразової пероральної дози 5 мг і на 17% після одноразової внутрішньовенної дози 2 мг. Відповідно, рівень у крові і ефективність лікарських засобів, які є субстратами ферментів CYP3A (наприклад стероїдних контрацептивів, циклоспорину, мідазоламу і триазоламу), може знизитись після початку одночасного застосування Армодафінілу, а отже, може бути потрібна корекція дози. Одночасне застосування Армодафінілу з кветіапіном знижувало системну експозицію кветіапіну [10, 43, 64, 67]. Дані щодо специфічних взаємодій Армодафінілу з іншими лікарськими засобами, активними щодо ЦНС, відсутні. Проте на Армодафінілу можна екстраполювати таку інформацію щодо модафінілу. Одночасне застосування модафінілу і метилфенідату або декстроамфетаміну не викликало значущих змін фармакокінетичного профілю модафінілу або будь-якого з цих стимуляторів, хоча всмоктування модафінілу подовжувалося приблизно на одну годину. Одночасне застосування модафінілу з кломіпраміном не змінювало фармакокінетичний профіль жодного із засобів. Дані щодо взаємодії Армодафінілу або модафінілу з

інгібіторами моноаміноксидази (МАО) відсутні. Отже, при одночасному застосуванні інгібіторів МАО і Армодафінілу слід виявляти обережність.

Армодафініл слід призначати пацієнтам тільки після ретельної оцінки їхньої надмірної сонливості і встановлення діагнозу основного розладу нарколепсії, синдром обструктивних апное-гіпопное сну (СОАГС) або ХПСНР відповідно до діагностичних критеріїв. Така оцінка зазвичай включає збір повного анамнезу та медичний огляд і додатково може бути доповнена лабораторними тестами [10, 43, 64, 67].

Щоб уникнути затримки початку дії, Армодафініл слід приймати натще. Лікування Армодафініл має починати і контролювати лікар із відповідним досвідом лікування розладів сну, який має доступ до діагностичних засобів лабораторії дослідження сну [10, 43, 64, 67].

При ХПСНР рекомендована доза Армодафініл для пацієнтів із ХПСНР становить 150 мг на добу приблизно за 1 годину до початку робочої зміни. Дозу Армодафінілу слід знижувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки з або без цирозу. Недостатньо даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату дітям. У пацієнтів-дітей, які отримували модафініл, спостерігалися тяжкі висипання. Армодафініл не затверджений для застосування дітям за будь-яких показань [10, 43, 64, 67].

Про тяжке висипання, що вимагало госпіталізації і припинення лікування, повідомлялося у дорослих у зв'язку із прийомом Армодафінілу і модафінілу. Середній час до появи висипання, що призводило до припинення лікування, становив 13 діб. Відповідно, прийом Армодафінілу слід припинити при перших ознаках висипання, окрім випадків, коли висипання не пов'язане із застосуванням лікарського засобу [10, 43, 64, 67].

При нарколепсії, СОАГС і ХПСНР тривожність, ажитація, нервозність і дратівливість були причинами припинення лікування більш часто у пацієнтів, які застосовували Армодафініл. Депресія також була частішою причиною припинення лікування у пацієнтів, які застосовували Армодафініл.

У клінічних дослідженнях модафінілу відмічалися серцево-судинні побічні реакції, що включали біль у грудях, пальпітацію, диспное і транзиторні ішемічні зміни Т-зубця на ЕКГ, незначне підвищення середнього систолічного і діастолічного артеріального тиску. Слід виявляти обережність при призначенні Армодафінілу пацієнтам із відомою серцево-судинною хворобою [10, 43, 64, 67]. Згідно з постреєстраційними повідомленнями армодафініл може виявляти негативний вплив на плід і протипоказаний для застосування вагітним або жінкам, які можуть завагітніти. Хоча Армодафінілу не викликає функціональних розладів, будь-які лікарські засоби, що впливають на ЦНС, можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики.

1.3. Проблеми ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії

Хоча сучасні психостимулятори вважаються відносно безпечними лікарськими засобами, всі вони відносяться до рецептурного відпуску.

Лікування психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії має починати і контролювати лікар із відповідним досвідом лікування розладів сну, який має доступ до діагностичних засобів лабораторії дослідження сну.

Хоча потенціал зловживання Армодафінілом спеціально не вивчали, ймовірно, що він аналогічний такому для модафінілу. У людини модафініл може викликати психоактивні і ейфоричні ефекти, зміни настрою, сприйняття, мислення і відчуттів, типові для інших стимуляторів ЦНС. За пацієнтами слід спостерігати щодо появи ознак неправильного застосування або зловживання (наприклад, збільшення дози або поведінка пошуку засобу).

Слід враховувати, що Армодафініл можуть призначати людям з нарколепсією та уже сформованою психологічною та фізичною залежністю до лікарських засобів [45]. Фізична залежність — це стан, який розвивається

в результаті фізіологічної адаптації у відповідь на багаторазове вживання лікарських засобів, що проявляється ознаками відміни та симптомами після різкої відміни препарату або значного зменшення його дози. Різде припинення або зменшення дози після хронічного прийому може призвести до симптомів відміни, включаючи тремтіння, пітливість, озноб, нудоту, блювоту, сплутаність свідомості, агресію та фібриляцію передсердь [45]. У постмаркетинговий період також повідомлялося про судоми, суїцидальність, втому, безсоння, ломоту, депресію та головний біль після відміни препарату. Крім того, різка абстиненція спричиняла погіршення таких психічних симптомів, як депресія. У такому випадку лікар має правильно оцінювати критерії ефективності та безпеки терапії, та правильно розтавляти пріоритет у схемі ризик користь. За даними джерел накової літератури можливий розвиток толерантності до модафінілу у деяких пацієнтів при тривалому застосуванні препарату. Це може призвести до того, що пацієнт потребуватиме щодня більшої дози для досягнення того ж когнітивного посилення або того ж рівня позбавлення від проблем із сонливістю.

Слід виявляти обережність при призначенні Армодафінілу пацієнтам, які мають в анамнезі психози, депресію або манію. Якщо при застосуванні Армодафінілу з'являться симптоми з боку психіки, слід розглянути доцільність припинення застосування Армодафінілу[43, 45].

Також у дорослих і дітей виявлено рідкі випадки тяжкого висипання або висипання, що загрожувало життю, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і висипання на шкірі з еозинофілією та системними симптомами [10, 43, 64, 67]. При застосуванні Армодафінілу відмічалися ангіоневротичний набряк і гіперчутливість (із висипанням, дисфагією і бронхоспазмом). Пацієнтам слід радити припиняти лікування і негайно повідомляти лікарю про будь-які ознаки або симптоми, що свідчать про ангіоневротичний набряк або анафілаксію (такі як набряк обличчя, очей, губ, язика або гортані; труднощі при ковтанні або диханні; захриплість).

Пацієнтам із аномальною сонливістю, які приймають Армодафініл, слід повідомляти, що їхній рівень бадьорості може не повернутися до норми. Пацієнтам із надмірною сонливістю, включаючи тих, хто приймає Армодафініл, слід часто оцінювати ступінь їхньої сонливості і, якщо доцільно, рекомендувати утримуватися від керування автомобілем або іншої потенційно небезпечної діяльності. Лікарі, що мають право призначати відповідні лікарські засоби, також мають усвідомлювати, що пацієнти можуть не визнавати свою надмірну сонливість до прямого питання про сонливість під час певних видів діяльності [10, 43, 64, 67].

Жінки фертильного віку повинні мати негативний результат тесту на вагітність протягом тижня до початку лікування Армодафінілом. Слід рекомендувати жінкам, здатним до дітонародження, використовувати ефективну контрацепцію в період терапії армодафінілом та протягом місяця після припинення лікування армодафінілом, крім того слід враховувати зниження ефективності гормональних контрацептивів. Діти можуть піддаватися впливу армодафінілу або модафінілу в період вагітності або при годуванні груддю. Годування груддю не рекомендується під час прийому Армодафінілу. Армодафініл не затверджений для застосування дітям за будь-яких показань. Армодафінілу може впливати на підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові. У клінічних дослідженнях було виявлено слабе середнє зниження від вихідного рівня показника сечової кислоти у сироватці крові порівняно з таким при прийомі плацебо. Пому при призначені препарату лікар має звернути увагу на певні біохімічні показники [10, 43, 64, 67].

З огляду на викладене вище оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії є актуальним питанням сьогодення, що може позитивно вплинути на раціональне використання цих ЛЗ та попередити ризик розвитку серйозних побічних реакцій.

Висновки до розділу 1

1. Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі (ХПСР) є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. За приблизними оцінками, від 15% до 30% працюючих людей у світі залучені до позмінної роботи, з деякими ознаками того, що поширеність позмінної роботи зростає. Дані щодо поширеності ХПСР серед позмінних працівників і працівників у нічну зміну варіюють від 10% до 38%.

2. Майже всі фізіологічні системи мають циркадний компонент і знаходяться під впливом циклу сон-неспанья/сон-бадьорість, працівники з позмінним графіком роботи, окрім порушення сну та сонливості, часто стикаються з каскадом таких хвороб: підвищення ризику діабету II типу та ожиріння, ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда та ішемічним інсультом, проблемами з травленням, підвищенням ризику розвитку певних видів раку, депресією та тривожними розладами.

3. Для корекції ХПСР раціонально застосовувати психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, які підвищують здатність до сприйняття зовнішніх подразників, психомоторну активність, зменшують втому, підвищують фізичну та розумову працездатність, пам'ять, концентрацію уваги знижують потребу у сні.

4. Психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії мають певні особливості застосування, що значно впливають на ефективність та безпеку терапії. Оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів їх ефективності та безпеки є актуальним питанням сьогодення, що може позитивно вплинути на раціональне використання цих препаратів та попередити ризик розвитку серйозних побічних реакцій.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації мети та завдань даної кваліфікаційної роботи були проведені наступні дослідження: проведено анкетування серед 30 пацієнтів, які за рецептом від лікаря придбали в аптеці психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії; також проведене анкетування серед 20 лікарів, що призначали цю фармакологічну групу лікарських засобів.

Анкетування серед пацієнтів проходило на базі різних аптек мережей «Мед-Сервіс», «Аптека Доброго дня», «Євроаптека», «АНЦ» м. Одеси. Критерієм включення до опитування стало призначення психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, оскільки респонденти не були відвідувачами якоїсь певної аптеки, а інформація збиралась рандомізовано. Зараз на ринку України група психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії представлена такими діючими речовинами, таблиця 2.1. Усі ЛЗ мають лікарську форму у вигляді таблеток.

Таблиця 2.1

Перелік асортименту тиреотропних засобів в аптеці

Торгова назва	INN	Дозування	Ціна (грн.)
Нувіджил	Армодафиніл	Армодафиніл 50 мг	990
		Армодафиніл 150 мг	1050
		Армодафиніл 250 мг	1500
Монсетин	Атомoksetин	Атомoksetин 10 мг	1200
		Атомoksetин 25 мг	1800
		Атомoksetин 60 мг	2500
Концерта	Метилфенідат	Метилфенідат 18мг	1000

Анкетування – емпіричний соціально-психологічний метод одержання інформації на підставі відповідей на спеціально підготовлені, що відповідають основній задачі дослідження питання, що складають анкету.

Анкетування базується на припущенні, що респонденти відверто відповідають на задані їм питання. До переваг анкетування відносять: можливість, що дозволяє провести широкомасштабні дослідження та охопити великі маси людей у різних регіонах; економічний метод збирання достовірної інформації, який займає мало часу; можливість зв'язати питання з різних сфер життя респондента; можливість проводити повторні дослідження через певний проміжок часу [9].

Анкета для пацієнта

ПІБ (за бажанням)		
Стать		
Вік		
Професія		
Чи працюєте ви позмінно? Якщо так, то ким? Чи змінює це вашу якість життя.	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Для лікування якої патології вам було призначено психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії	<input type="checkbox"/> Розлад циркадного ритму; <input type="checkbox"/> Хронічного порушення сну при позмінній роботі (ХПСР); <input type="checkbox"/> Нарколепсія; <input type="checkbox"/> Синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (СРАР-терапії)); <input type="checkbox"/> депресивні стани, що супроводжуються апатією та сонливістю.	
Які препарати з групи психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії вам було призначено?	<input type="checkbox"/> Метилфенідат 18мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 10 мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 25 мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 60 мг	<input type="checkbox"/> Армодафиніл 50 мг <input type="checkbox"/> Армодафиніл 150 мг <input type="checkbox"/> Армодафиніл 250 мг
Які додаткові препарати ви приймаєте окрім психостимуляторів для лікування ХПСР та СРАР?	_____ _____	<input type="checkbox"/> не застосовується;

Чи маєте ви супутні захворювання, якщо так то які ?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи є супутня терапія, якщо так, які лікарські засоби застосовуються?	<input type="checkbox"/> так <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи включає супутня терапія наступні фармакологічні групи та лікарські засоби.	<input type="checkbox"/> карбамазепін, <input type="checkbox"/> окскарбазепін, <input type="checkbox"/> фенобарбітал, <input type="checkbox"/> рифабутин, <input type="checkbox"/> рифампін, <input type="checkbox"/> репарати звіробою, <input type="checkbox"/> фенітоїн, <input type="checkbox"/> ритонавір, <input type="checkbox"/> індинавір, <input type="checkbox"/> нелфінавір, <input type="checkbox"/> еритроміцин, <input type="checkbox"/> хлорамфенікол, <input type="checkbox"/> інгібітори <input type="checkbox"/> моноаміноксидази (MAO).	<input type="checkbox"/> кетоконазол, <input type="checkbox"/> ітраконазол, <input type="checkbox"/> нефазодон, <input type="checkbox"/> дилтіазем, <input type="checkbox"/> верапаміл, <input type="checkbox"/> мідазолам, <input type="checkbox"/> триаолоам, <input type="checkbox"/> стероїдні контрацептиви, <input type="checkbox"/> циклоспорин, <input type="checkbox"/> кветіапін, <input type="checkbox"/> діазепам, <input type="checkbox"/> пропранолол, <input type="checkbox"/> омепразол, езомепразол, <input type="checkbox"/> варфарин, <input type="checkbox"/> метилфенідат.
Чи зверталися ви до лікаря зі скаргами на побічну дію психостимуляторів?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Якщо відповідь так, оберіть яку саме побічну дію було зафіксовано?	<input type="checkbox"/> тяжке висипання; <input type="checkbox"/> алергічні реакції; <input type="checkbox"/> тривожність; <input type="checkbox"/> ажитація; <input type="checkbox"/> нервозність; <input type="checkbox"/> дратівливість; <input type="checkbox"/> головний біль; <input type="checkbox"/> підвищення артеріального тиску;	<input type="checkbox"/> біль у грудях, почастішання приступів стенокардії; <input type="checkbox"/> зміна біохімічних показників крові; <input type="checkbox"/> нудота, запаморочення та безсоння;
Чи спостерігали ви синдром відміни (погіршення стану) при різкому припиненні терапії?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;

Чи спостерігали ви фізичну залежність (невпевненість у власних силах, погіршення симптомів хвороби без препаратів)?	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Чи спостерігали ви толерантність, знижену реакцією на лікарський засіб після повторного застосування (тобто для отримання такого ж ефекту, який був колись, потрібна більша доза).	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Чи знаєте ви, що психостимулятори можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики?	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Якщо так, то звідки було отримано інформацію.	<input type="checkbox"/> від лікаря; <input type="checkbox"/> від фармацевта;	<input type="checkbox"/> з інтернету; <input type="checkbox"/> самостійно з анотації;
Питання для пацієток, жінок фертильного віку.		
Чи застосовуєте ви контрацептивні засоби під час лікування психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії?	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Чи проінформовані ви про можливу фетотоксичну дію препаратів? Та необхідність утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення терапії.	<input type="checkbox"/> так _____ _____	<input type="checkbox"/> ні;
Чи проходили ви тест на вагітність перед початком лікування.	<input type="checkbox"/> так	<input type="checkbox"/> ні;

Загальні питання			
Чи використовуєте ви щоденник сну ?	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	<input type="checkbox"/> не цікаво;
Чи маєте ви застосунки для контролю сну.	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	<input type="checkbox"/> не вважаю їх доречними;
Коли ви приймаєте препарати враховуючи взаємодію з їжею.			
Чи помічали ви, що зловживаєте кавою? І як це впливає на ваш загальний стан ?	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	
Чи скаржилися ви при частому вживанні кави на такі симптоми ?	<input type="checkbox"/> збудження, тривожність, тремор, занепокоєння, головний біль, запаморочення; тахіпное, безсоння <input type="checkbox"/> нудота, блювання, діарея, загострення виразкової хвороби. <input type="checkbox"/> закладеність носа, при тривалому споживанні та зміна сприйняття ароматів.	<input type="checkbox"/> відчуття тиснення у грудях, відчуття серцебиття, тахікардія, аритмії, підвищення артеріального тиску; <input type="checkbox"/> збільшення частоти сечовипускання, підвищення сечової кислоти; <input type="checkbox"/> толерантність.	

Для визначення комплаєнтності пацієнтів у клінічній практиці найбільш відомим, простим і лаконічним для застосування є тест за Моріскі-Гріна, валідований в 1985 р. та опублікований авторами в 1986 р. з тих пір цей тест широко застосовується для скринінгу прихильності пацієнтів до прийому ЛЗ. У 2008 р. М.Зелений та співавтори провели апробацію нового тесту, що містив 8 питань, даний тест і було включено до анкетування в цій роботі та представлено в табл. 2.2 [16, 20].

Таблиця 2.2

Оцінки комплаєнтності пацієнтів, що приймають психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії за адаптованим тестом Моріскі-Гріна

№ 3/п	Питання	Відповідь (ТАК/НІ)	Оцінка (так-0, ні-1)
1.	Чи забували Ви коли-небудь про прийом препарату?		
2.	Чи припиняли Ви прийом ліків при відчутті, що симптоми хвори знаходяться під контролем?		
3.	Чи викликає у вас почуття незадоволення необхідності дотримуватись режиму прийому ліків?		
4.	Чи траплялось таке, що Ви самостійно зменшували дозу ліків або не приймали їх, якщо почували себе погано після їх застосування? Чи повідомляли Ви про це вашому лікарю?		
5.	Коли Ви подорожуєте, чи просто йдете кудись, чи берете з собою ліки?		
6.	Чи приймали Ви свої ліки вчора?		
7.	За останні 2 тижні Ви хоч один раз пропускали прийом ліків?		
8.	Як часто Ви забуваєте про прийом ваших ліків?	<input type="checkbox"/> Ніколи <input type="checkbox"/> Іноді <input type="checkbox"/> Часто <input type="checkbox"/> Дуже часто	

1 бал нараховується за кожен негативну відповідь, за виключенням питань щодо прийому всіх ЛЗ учора та про подорожі (1 бал за відповідь «так»). У питанні з декількома відповідями 1 бал нараховується тільки за відповідь «ніколи». Пацієнтам з високою комплаєнтністю за даним тестом вважаються респонденти, що набрали 8 балів, з середньою – 6-7 балів, низькою – менше 6 балів та нижче [16].

Шкала сонливості Epworth (ESS)

Опишіть ситуації, пов'язані із сонливістю:				
Сидите та читаєте	Ймовірність задрімати відсутня (0 бали)	Невелика ймовірність задрімати (1 бал)	Помірна ймовірність задрімати (2 бали)	Висока ймовірність задрімати (3 бали)
Дивитися телевізор				
Сидите нерухомо у громадському місці				
Сидите протягом години як пасажир автомобіля				
Лежите, відпочиваючи після обіду				
Сидите та розмовляєте з кимось				
Сидите мовчки після обіду (обід без алкоголю)				
Сидите в автомобілі, який зупинився на кілька хвилин через дорожню ситуацію				
Загальний результат:	1 - 6 балів: Нормальний сон	7 - 8 балів: Помірна сонливість	9 - 24 бали: Аномальна (можливо, патологічна) сонливість	

Шкала сонливості Епворта (ESS) – суб'єктивна шкала для оцінки засинання у несприятливих обставинах або у неналежний час. Єдине питання для оцінки сонливості «Будь ласка, оцініть Вашу сонливість у звичайний день»(8 типових життєвих ситуацій). Загальна оцінка ≥ 10 за шкалою ESS вказує на надмірну сонливість [37, 47, 69, 81].

№	Останній тиждень	1 – категорично не згоден 7 – повністю згоден						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Моя мотивація нижча, коли я втомлений	1	2	3	4	5	6	7
2	Вправи викликають у мене втому	1	2	3	4	5	6	7
3	Я легко втомлююсь	1	2	3	4	5	6	7
4	Втома впливає на моє фізичне функціонування	1	2	3	4	5	6	7
5	Втома викликає у мене часті проблеми	1	2	3	4	5	6	7
6	Втома заважає підтримувати фізичне функціонування	1	2	3	4	5	6	7
7	Втома заважає виконувати певні обов'язки	1	2	3	4	5	6	7
8	Втома є одним із трьох моїх найбільш інвалідизувальних симптомів	1	2	3	4	5	6	7
9	Втома заважає моїй роботі, сім'ї чи соціальному життю	1	2	3	4	5	6	7

Рис. 2.1. Шкала втомлюваності (FSS).

Шкала важкості втоми (Fatigue severity scale, FSS) була розроблена Круппом та ін. в 1989 році для оцінки втоми. Вона складається з дев'яти тверджень, які розглядають щоденні ситуації, співвідносячи їх із соціальними аспектами особистості, та кількісно визначає інтенсивність втоми. Кожне твердження оцінюється за шкалою FSS з семи балів, де один бал - це «категорично не згоден», а сім «повністю згоден». Учаснику пропонується прочитати кожне твердження та обвести число від 1 до 7, залежно від того,

наскільки воно відповідає його самопочуттю протягом попереднього тижня.
Сума всіх тверджень може становити від 9 до 63 [31, 37, 69, 72, 77, 80].

Анкета для лікаря

ПІБ лікаря (за бажанням)		
Стать		
Вік		
Установа		
Спеціалізація	_____	
Для яких категорій пацієнтів ви застосовуєте психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії	<input type="checkbox"/> Розлад циркадного ритму; <input type="checkbox"/> Хронічного порушення сну при позмінній роботі (ХПСР); <input type="checkbox"/> Нарколепсія; <input type="checkbox"/> Синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапії)); <input type="checkbox"/> депресивні стани, що супроводжуються апатією та сонливістю.	
Якими тестами ви користуєтесь для оцінки у пацієнтів розладів циркадного ритму, ХПСР, CPAP;	<input type="checkbox"/> Каролінська шкала сонливості (KSS); <input type="checkbox"/> Шкала сонливості Епворта (ESS); <input type="checkbox"/> Множинний тест латенції до сну (MSLT); <input type="checkbox"/> Пітсбурзький показник якості сну (PSQI); <input type="checkbox"/> Стенфордська шкала сонливості (SSS); <input type="checkbox"/> Шкала втомлюваності (FSS);	
Які препарати з групи психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії ви призначаєте пацієнтам?	<input type="checkbox"/> Метилфенідат 18мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 10 мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 25 мг <input type="checkbox"/> Атомoksetин 60 мг	<input type="checkbox"/> Армодафиніл 50 мг <input type="checkbox"/> Армодафиніл 150 мг <input type="checkbox"/> Армодафиніл 250 мг
Яку додаткову фармакотерапію отримують пацієнти окрім психостимуляторів для лікування ХПСР та CPAP?	_____	<input type="checkbox"/> не застосовується;

Чи мають пацієнти супутні захворювання, якщо так то які ?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи є супутня терапія, якщо так, які лікарські засоби застосовуються?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи включає супутня терапія наступні фармакологічні групи та лікарські засоби.	<input type="checkbox"/> карбамазепін, <input type="checkbox"/> окскарбазепін, <input type="checkbox"/> фенобарбітал, <input type="checkbox"/> рифабутин, <input type="checkbox"/> рифампін, <input type="checkbox"/> репарати звiробою, <input type="checkbox"/> фенітоїн, <input type="checkbox"/> ритонавір, <input type="checkbox"/> індинавір, <input type="checkbox"/> нелфінавір, <input type="checkbox"/> еритроміцин, <input type="checkbox"/> хлорамфенікол, <input type="checkbox"/> інгібітори <input type="checkbox"/> моноаміноксидази (MAO).	<input type="checkbox"/> кетоконазол, <input type="checkbox"/> ітраконазол, <input type="checkbox"/> нефазодон, <input type="checkbox"/> дилтіазем, <input type="checkbox"/> верапаміл, <input type="checkbox"/> мідазолам, <input type="checkbox"/> триазолам, <input type="checkbox"/> стероїдні контрацептиви, <input type="checkbox"/> циклоспорин, <input type="checkbox"/> кветіапін, <input type="checkbox"/> діазепам, <input type="checkbox"/> пропранолол, <input type="checkbox"/> омепразол, езомепразол, <input type="checkbox"/> варфарин, <input type="checkbox"/> метилфенідат.
Чи зверталися ваші пацієнти зі скаргами на побічну дію психостимуляторів?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Якщо відповідь так, оберіть яку саме побічну дію було зафіксовано?	<input type="checkbox"/> тяжке висипання; <input type="checkbox"/> алергічні реакції; <input type="checkbox"/> тривожність; <input type="checkbox"/> ажитація; <input type="checkbox"/> нервозність; <input type="checkbox"/> дратівливість; <input type="checkbox"/> головний біль; <input type="checkbox"/> підвищення артеріального тиску;	<input type="checkbox"/> біль у грудях, пчастішання приступів стенокардії; <input type="checkbox"/> зміна біохімічних показників крові; <input type="checkbox"/> нудота, запаморочення та безсоння;

Чи стикалися ви з випадками потенційного зловживання психостимуляторів у пацієнтів?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи спостерігали ви синдром відміни у пацієнтів при різкому припиненні терапії?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи спостерігали ви фізичну залежність (невпевненість у власних силах, погіршення симптомів хвороби без препаратів) у пацієнтів ?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи спостерігали ви толерантність, знижену реакцією на лікарський засіб після повторного застосування (тобто для отримання такого ж ефекту, який був колись, потрібна більша доза).	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи наголошуєте ви пацієнту, що психостимулятори можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи ваші пацієнтки (жінки дітородного віку) застосовують контрацептивні засоби під час лікування психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії?	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;
Чи ваші пацієнтки проінформовані про можливу фетотоксичну дію препаратів? Та необхідність	<input type="checkbox"/> так <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/> ні;

утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення терапії.			
Чи проходять вони тест на вагітність перед початком лікування.			
Чи використовують ваші пацієнти щоденник сну ?	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	<input type="checkbox"/> не цікавилися;
Чи рекомендували ви вашим пацієнтам застосунки для контролю сну.	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	<input type="checkbox"/> не вважаю їх доречними;
Як ви рекомендуєте приймати препарати пацієнтам, враховуючи взаємодію з їжею.			
Чи помічали ви, що ваші пацієнти зловживають кавою? І як це впливає на їх загальний стан ?	<input type="checkbox"/> так;	<input type="checkbox"/> ні;	
Чи скаржилися пацієнти які часто вживають каву на такі симптоми ?	<input type="checkbox"/> збудження, тривожність, тремор, занепокоєння, головний біль, запаморочення; <input type="checkbox"/> тахіпное, безсоння <input type="checkbox"/> нудота, блювання, діарея, загострення виразкової хвороби. <input type="checkbox"/> закладеність носа, при тривалому споживанні та зміна сприйняття ароматів.		<input type="checkbox"/> відчуття тиснення у грудях, відчуття серцебиття, тахікардія, аритмії, підвищення артеріального тиску; <input type="checkbox"/> збільшення частоти сечовипускання, підвищення сечової кислоти; <input type="checkbox"/> толерантність.

Зазначте критерії ефективності та безпеки терапії психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії [11]:

Критерії ефективності	Опис
Суб'єктивні	
Об'єктивні:	
Лабораторно-інструментальні	
Критерії переносимості	Опис
Суб'єктивні	
Об'єктивні:	
Лабораторно-інструментальні	

Статистичну обробку даних отриманих в результаті дослідження проводили методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм STATISTICA 8.0 та Microsoft Excel 2016 [27].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРІВ, ЩО Є СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ

3.1. Аналіз проведеного анкетування в аптеці

При виконанні даної кваліфікаційної роботи було проанкетовано 30 відвідувачів аптеки з діагнозом хронічного порушення сну при позмінній роботі (ХПСПр) в анамнезі. При обробці даних респондентів демографічна картина склалася наступним чином та відображена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл респондентів за статтю, віком, вагою, тривалістю захворювання (n=30)

Стать (%)		Середній вік (роки)	Вага (кг)	Тривалість захворювання (місяці)		
Ж	Ч			Менш 6	Більш 6	Більш 12
60	40	35±15	85±15	30	30	40

У анкетуванні прийняли участь 12 чоловік (40 %) та 18 жінок (60 %), середній вік яких складав 35±15 років. Середня вага складала 85±15, а більшість респондентів (70 %) зазначила наявність зайвої ваги. Більшість з них 40 % хворіють більше 12 місяців, ще 30 % відмітили, що хворіють менше 6 місяці, 30 % більше 6 місяців. Аналіз працевлаштування пацієнтів, що проходили опитування, показав, що 70 % з працюють у сфері охорони здоров'я (30 % фармацевти, 20 % лікарі, 20 % інший медичний персонал в тому числі парамедики), 10 % працюють у сфері торгівлі, 10 % у сфері охорони, 10 % військові. Усім 100 % хворим було призначено препарат Армодафиніл 150-250 мг. Як додаткові препарати для лікування ХПСПр

окрім психостимулорів призначали вітаміни 70 %, ноотропні засоби 50 %, санаторне лікування 10 %, фізіотерапія 30 % (рис. 3.1).

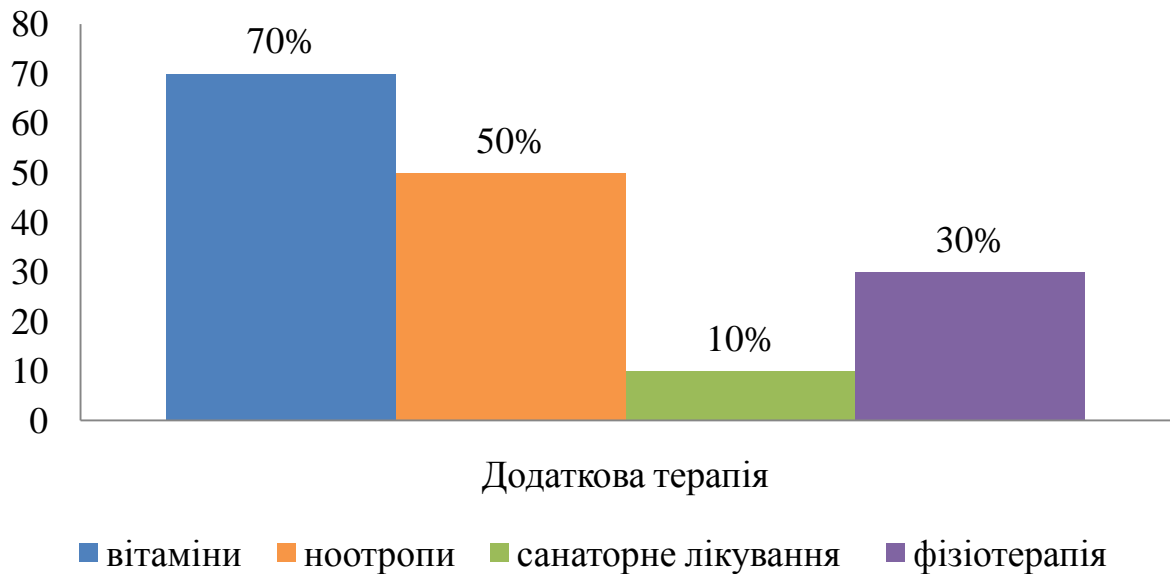


Рис. 3.1. Додаткова терапія ХПСРП окрім психостимулорів.

За отриманими результатами 90% опитаних з ХПСРП відчували значне зниження якості життя при позмінній роботі (втомлюваності, знесилення та виснаження, відсутність мотивації, труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті, ефективності роботи, головний біль, дратівливість чи пригнічення настрою, відсутність відчуття відновлення після сну) (рис. 3.2).

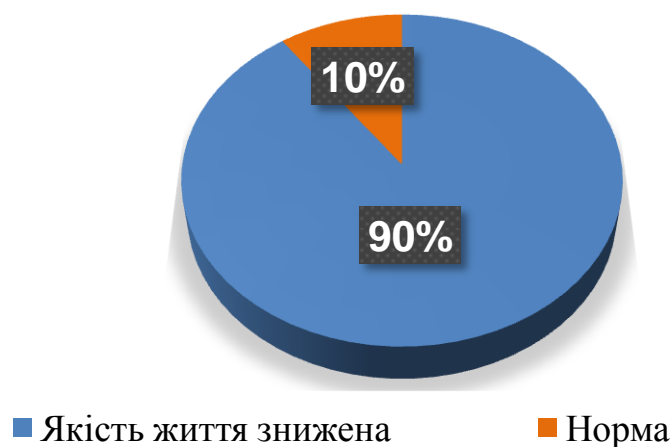


Рис. 3.2. Показники якості життя при позмінній роботі.

За опитувальником по FSS 50 % пацієнтів з ХПСРП до початку лікування мали показники 36-63 бали, що свідчить про високу

втомлюваність. Згідно з суб'єктивною оцінкою пацієнтів після включення до схем терапії психостимуляторів найбільший показник втомлюваності становив 41 бал, також значна частина пацієнтів відзначили підвищення концентрації уваги, настрою, працездатності (рис. 3.3).

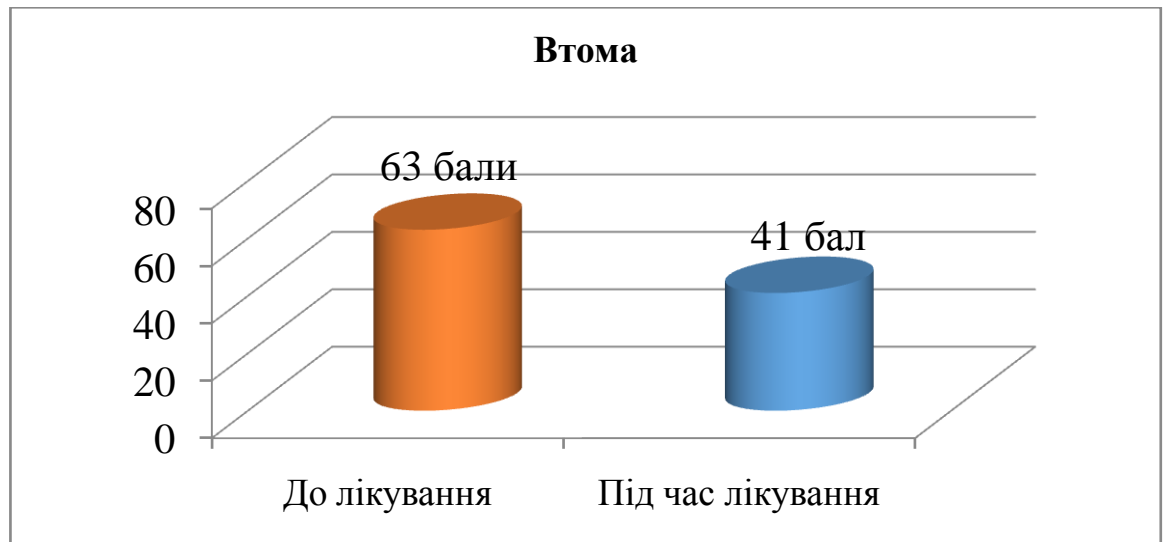


Рис. 3.3. Максимальний бал Шкали втомлюваності (FSS).

Згідно з опитуванням за шкалою Епворта 40% пацієнтів до початку лікування мали 9 і більше балів, що свідчить про патологічну сонливість та небезпеку для пацієнта та для суспільства вцілом (підвищення ризику аварійних ситуацій, зниження продуктивності та результату) (рис. 3.4).

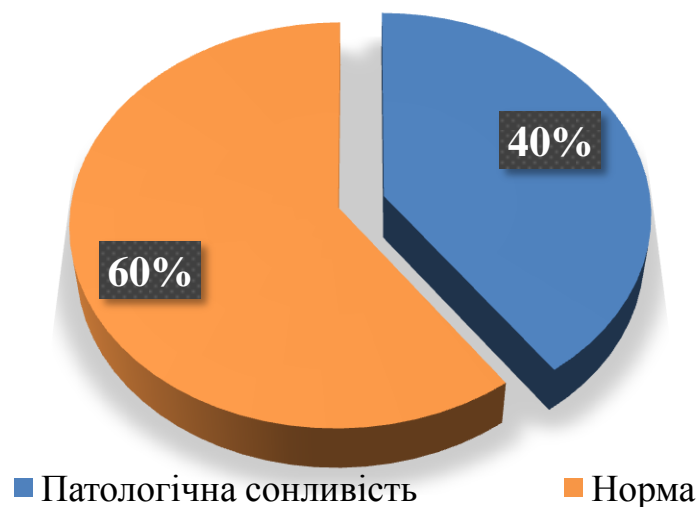


Рис. 3.4. Результати оцінки патологічної сонливості за шкалою Епворта.

Щодо супутніх захворювань були відмічені такі патології як: зайва вага 70 %, діабет II типу 20 %, ішемічна хвороба серця 10 %, артеріальна гіпертензія 10 %, проблемами з травленням 60 %, депресія та тривожні розлади 10 % (рис. 3.5).

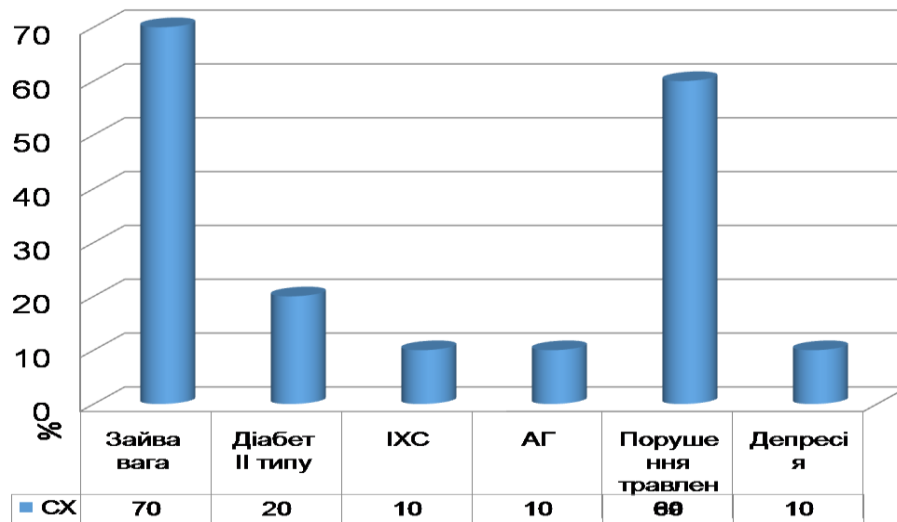


Рис. 3.5. Перелік супутніх патологій та хронічних захворювань.

Також, до 40 % респондентів обрали фармакологічні групи та лікарські засоби, що мають фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію з психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії. Такі взаємодії можуть призвести до зниження фармакологічного ефекту та підвищення ризику побічної дії, як психостимуляторів так і препаратів з якими вони приймаються водночас.

До 50 % хворих фіксували певну побічну дію (ПД) психостимуляторів, але тільки 30 % зазначили, що зверталися з цього приводу до лікаря. Найчастіше серед ПД зустрічалися: головний біль (50 %), висипання (30 %), біль у грудях (10 %), ажитація (10 %), нервозність, дратівливість, тривожність (30 %), нудота (20 %), запаморочення (10 %) та безсоння (10 %) (табл. 3.2). Підчас анкетування не виявлено пацієнтів, що відмічали фізичну залежність або толерантність до лікарських засобів, але всі отриманні дані є суб'єктивною оцінкою самих пацієнтів.

Таблиця 3.2

**Перелік проявів побічних реакцій психостимуляторів,
що є симпатоміметиками центральної дії (n=30)**

Прояв побічної дії	Респонденти, що відмітили ПД	Прояв ПД (%)
головний біль	15	50
висипання	9	30
нервозність, тривожність, дратівливість,	9	30
нудота	6	20
біль у грудях	3	10
ажитація	3	10
запаморочення	3	10
та безсоння	3	10
фізична залежність	0	0
толерантність	0	0

Тільки 50 % пацієнтів знали, що психостимулятори можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики, вони отримали таку інформацію від лікаря або фармацевта (20 %) самостійно з анотації (30 %).

Важливим питанням під час проведення анкетування стало застосування контрацептивних засобів жінками репродуктивного віку кількість яких серед опитаних становила 60 %.

Понад 67% відсотків з них зазначили, що не використовують засоби контрацепції на постійній основі. Понад 80 % з них не знали, що психостимулятори можуть чинити фетотоксичну дію, та що є необхідність утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення їх прийому (рис. 3.6, 3.7).

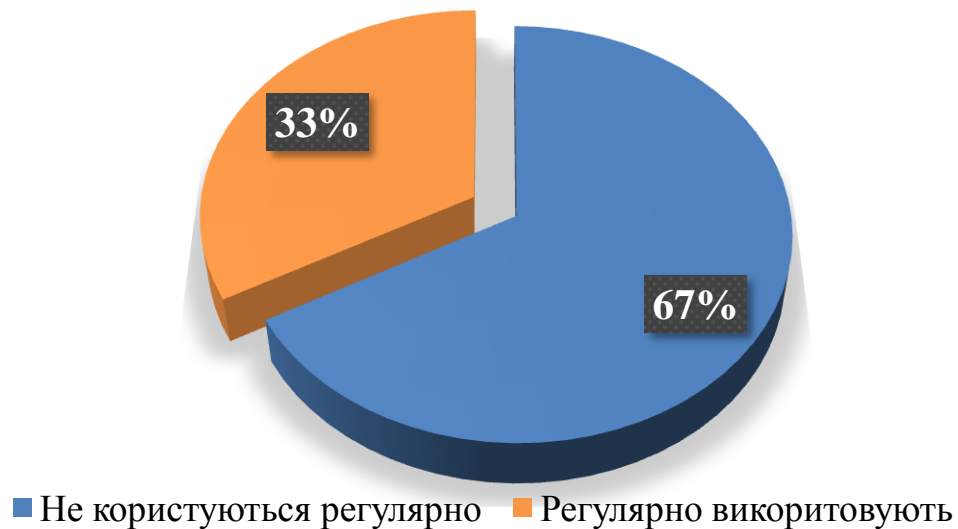


Рис. 3.6. Застосування контрацептивних засобів жінками репродуктивного віку, що приймають психостимулятори.

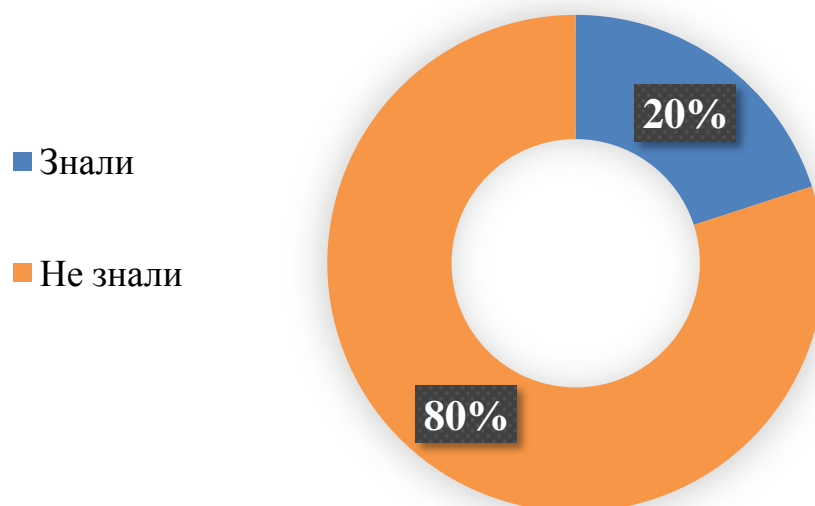


Рис. 3.7. Проінформованість, що психостимулятори можуть чинити фетотоксичну дію, та що є необхідність утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення їх прийому.

До 50 % відмітили, що використовують щоденник сну для контролю власного самопочуття та дотримання кількості годин сну та добового графіку бадьорості. До 60 % мають на телефоні застосунки для контролю сну, його якості, глибини та тривалості, 30 % не має таких застосунків, 10 % вважає їх недоречними. 70 % пацієнтів приймають препарати не враховуючи взаємодію з їжею, що може затримувати абсорбцію психостимуляторів.

Більше 80 % респондентів відмітили, що зловживали кавою (більше 3-х порцій за добу) і це негативно впливало на їх загальний стан. До 60 % помічали певні побічні дії від кави, що негативно впливають на їх здоров'я (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Перелік проявів негативної дії кави,
які були відмічені респондентами (n=30)**

Прояв негативної дії	Респонденти, що відмітили ПД	Прояв ПД (%)
збудження, тривожність, тремор, занепокоєння, головний біль, запаморочення; тахіпное, безсоння.	15	50
нудота, блювання, діарея, загострення виразкової хвороби.	12	40
закладеність носа, при тривалому споживанні та зміна сприйняття ароматів.	9	30
відчуття тиснення у грудях, відчуття серцебиття, тахікардія, аритмії, підвищення артеріального тиску;	6	20
збільшення частоти сечовипускання, підвищення сечової кислоти;	15	50
толерантність.	18	60

За результатами тесту Моріскі-Гріна тільки 30 % опитаних мають високий комплаєнс до лікування, повністю дотримуються всіх рекомендацій лікаря, не забувають про прийом ЛЗ та не зловживають їм, адекватно сприймають терапію і не змінюють лікарського призначення (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Оцінка комплаєнтності пацієнтів, що приймають психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії за тестом Моріскі-Гріна (n=30)

Бали	Рівень комплаєнтності	Кількість пацієнтів	Значення Загалом(%)
8 балів	Високий комплаєнс	9	30
6-7 балів	Середній комплаєнс	9	30
Менше 6 балів	Низький комплаєнс	12	40

Середній комплаєнс з певними порушеннями схеми лікування пропуском прийому або навпаки зловживанням було відмічено у 30 % респондентів. А значний показник прийшовся на пацієнтів з низьким рівнем комплаєнса – 40 %, ці хворі систематично порушують схему лікування, забувають прийняти ліки або зловживають їми, мають почуття незадоволення при необхідності дотримуватись режиму прийому ЛЗ.

3.2. Аналіз анкетування проведеного серед лікарів.

При виконанні даної кваліфікаційної роботи було проанкетовано 20 лікарів різних установ охорони здоров'я (лікарень, медичних центрів, санаторно-курортних комплексів) за спеціалізацією неврологія. При обробці даних респондентів демографічна картина склалася наступним чином та відображена в табл. 3.1.

Таблиця 3.5

Розподіл респондентів за статтю, віком, спеціалізацією (n=20)

Стать (%)		Середній вік (роки)	Кому призначували психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії (%)				
Ж	Ч		РЦР	ХПСР	СРАР-терапія	Нарколепсія;	Депресія
75	25	45±15	60	90	0	10	10

Лікарі призначували психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії таким категоріям пацієнтів: розлад циркадного ритму (60 %); хронічного порушення сну при позмінній роботі (ХПСР) (90 %); нарколепсія (10 %); синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапії)) (10 %); депресивні стани, що супроводжуються апатією та сонливістю (10 %).

При проведенні анкетування було актуально дізнатися чи використовують лікарі певні стандартні тести для оцінки стану пацієнтів (табл. 3.5):

Таблиця 3.5

Тести, що використовують для оцінки стану пацієнтів з ХПСР(n=20)

Найменування тесту	Кількість лікарів	Значення у %
Каролінська шкала сонливості (KSS)	4	20
Шкала сонливості Епворта (ESS);	0	0
Множинний тест латенції до сну (MSLT);	4	20
Пітсбурзький показник якості сну (PSQI);	0	0
Стенфордська шкала сонливості (SSS);	0	0
Оцінюють тільки симптоми у пацієнта	12	60

З таблиці 3.5 стає зрозумілим, що більшість лікарів оцінюють тільки симптоми пацієнтів, і тільки 40 % проводять будь-які тестування. Оцінка однієї лише симптоматики у деяких випадках може бути суб'єктивною і упередженою та не розкривати всю картину захворювання.

Усі 100 % лікарів призначали пацієнтам Армодафиніл 150 мг, з рекомендацій до прийому можна зазначити: вживати за необхідності перед

робочою зміною, вживати за 12 годин до можливого сну. Як додаткову фармакотерапію лікарі призначали для лікування ХПСР пацієнтам окрім психостимуляторів: кофеїн бензоат натрію 20 %, вітаміни 80 %, ноотропи 40 %, фізіопроцедур 30 %, санаторне лікування 20 % (рис. 3.8).

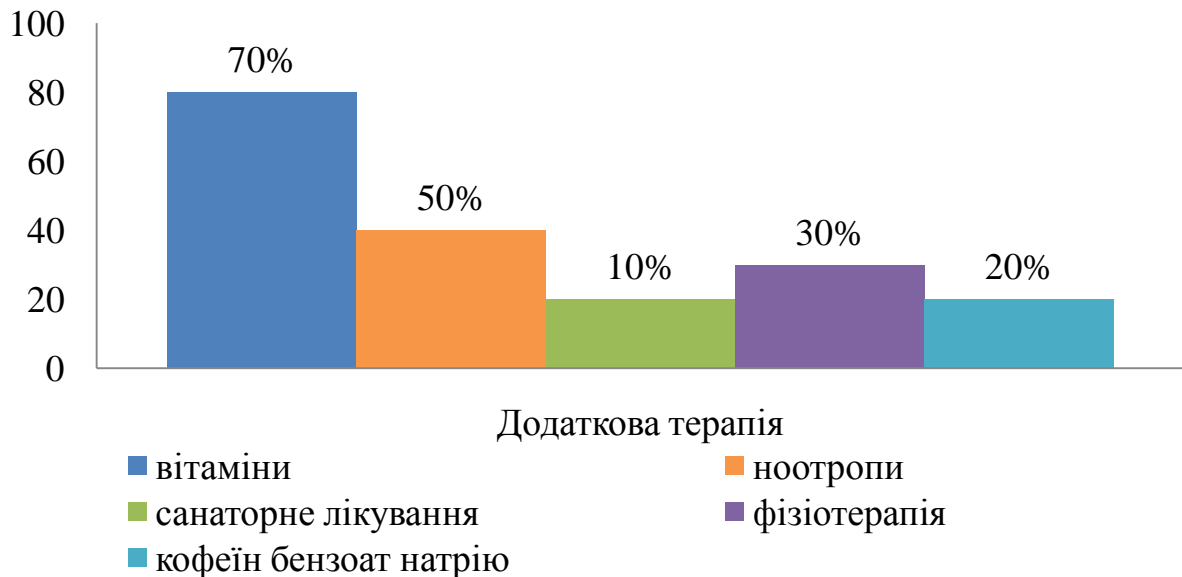


Рис. 3.8. Додаткові призначення лікарів окрім психостимуляторів.

Більшість лікарів (80 %) зазначили, що їх пацієнти мають хронічні супутні захворювання: діабет II типу, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, гастроентерологічні захворювання, депресія та тривожні розлади.

У 50 % випадків супутня терапія містила фармакологічні групи та лікарські засоби, що мають фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію з психостимуляторами, що є симпатоміметиками центральної дії. Такі взаємодії можуть призвести до зниження фармакологічного ефекту та підвищення ризику побічної дії, як психостимуляторів так і препаратів з якими вони приймаються водночас. До 40 % лікарів зверталися хворі, що фіксували певну ПД психостимуляторів. Найчастіше серед побічних дій зустрічалися: головний біль (40 %), висипання (10 %), нудота (20 %), підвищення АТ (10 %). Під час анкетування 100 % лікарів зазначили, що не мали пацієнтів, що відмічали синдром відміни або толерантність до

лікарських засобів, випадки потенційного зловживання, лише 1 лікар (5 %) відмітив факт фізичної залежності (рис. 3.9).

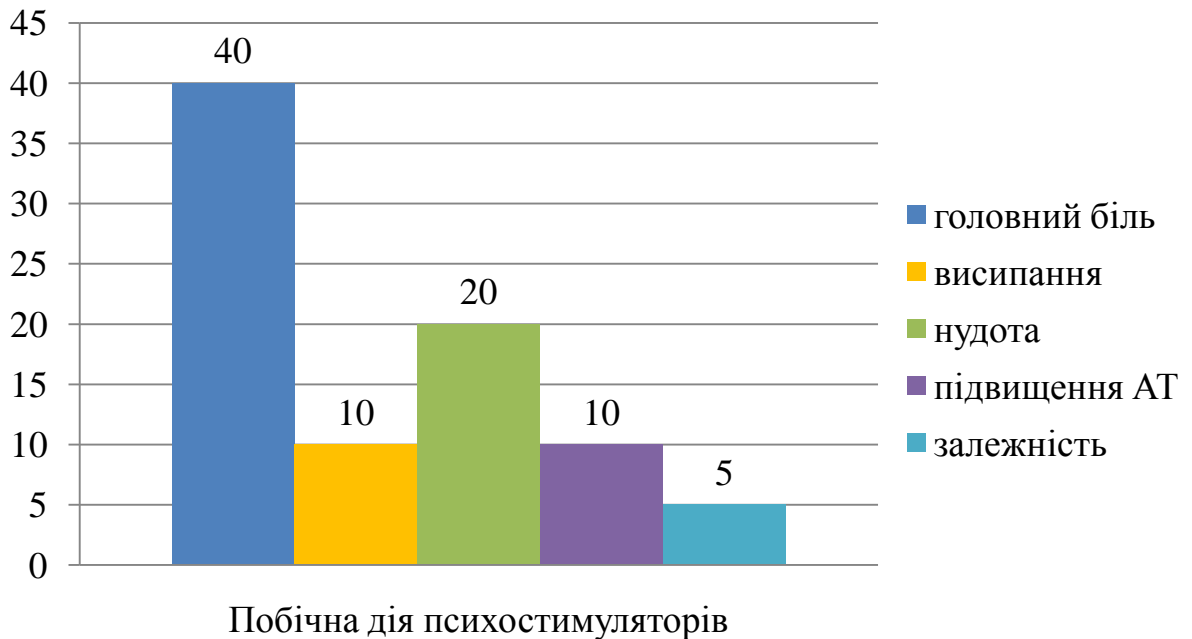


Рис. 3.9. Додаткові призначення лікарів окрім психостимуляторів.

Тільки 30 % лікарів наголошували пацієнту, що психостимулятори можуть змінювати навички критичного судження, мислення або моторики, що може впливати на безпеку пацієнта та суспільства в цілому.

Важливим питанням під час проведення анкетування стало призначення контрацептивних засобів жінками репродуктивного віку, що приймають психостимулятори. Усі 100 % лікарів не рекомендували застосовувати засоби контрацепції на постійній основі пацієнткам та не інформували, що психостимулятори можуть чинити фетотоксичну дію, та що є необхідність утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення їх прийому. Також ніхто з лікарів не рекомендував перевірку на вагітність з допомогою тесту. Ця ситуація може мати негативні наслідки як для плоду так і для пацієнтки і потребує значної уваги з боку лікарів.

Тільки 20 % лікарів рекомендують пацієнтам щоденник сну та застосунки для контролю сну.

До 50 % лікарів рекомендують приймати психостимулятори після їжі, не враховуючи взаємодію з їжею за зменшення швидкості абсорбції і швидкості настання фармакологічного ефекту.

Всі лікарі помічали, що пацієнти зловживають кавою, пацієнти які часто вживають каву скаржилися на такі симптоми (табл. 3.6):

Таблиця 3.6

**Перелік проявів негативної дії кави,
які були відмічені лікарями у пацієнтів (n=20)**

Прояв негативної дії	Респонденти, що відмітили ПД	Прояв ПД (%)
збудження, тривожність, тремор, занепокоєння, головний біль, запаморочення; тахіпное, безсоння.	10	50
нудота, блювання, діарея, загострення виразкової хвороби.	0	0
закладеність носа, при тривалому споживанні та зміна сприйняття ароматів.	5	20
відчуття тиснення у грудях, відчуття серцебиття, тахікардія, аритмії, підвищення артеріального тиску;	18	70
збільшення частоти сечовипускання, підвищення сечової кислоти;	0	0
толерантність.	0	0

Більшість з пацієнтів скаржилися на відчуття тиснення у грудях, відчуття серцебиття, тахікардія, аритмії, підвищення артеріального тиску (70 %); збудження, тривожність, тремор, занепокоєння, головний біль, запаморочення; тахіпное, безсоння (50 %). У рамках даного дослідження було проведене опитування з визначень критеріїв переносимості та критеріїв ефективності застосування психостимуляторів, ніхто з лікарів не зміг вірно заповнити таблицю з критеріїв та чітко визначити їх. Тому раціональним було б розробити пам'ятку для лікарів з висвітленням критеріїв ефективності та безпеки терапії для досягнення цілей лікування та мінімізації побічних ефектів.

3.3. Доповнення до клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії

З огляду на отримані результати доцільним було б доповнити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії наступними рекомендаціями: Пацієнти з ХПСР, що працюють позмінно, підлягають регулярним медичним оглядам із зосередженістю на психологічних (напр., депресія), шлунково-кишкових, серцево-судинних ризиках та потенційних ризиках раку та цукрового діабету при позмінній роботі [30, 44, 50, 51, 58, 63, 79]. Фармацевт або лікар мають наголошувати на додержанні неналежної гігієни сну та заохочувати будь-які методи для його налагоджування (використання масок для сну, берушів та світлонепроникних занавісок під час денного сну, ароматервпії та теплового чаю з травами, темне, тихе та прохолодне середовище для сну, по можливості регулярний графік сну, навіть у неробочі періоди, для сприяння стабільності в адаптації циркадних ритмів.) Хоча рекомендується єдиний період сну протягом 7-8 годин, денний сон можна розділити на 2 епізоди, щоб адаптуватися до потреби у гнучкості: перший, регулярний 3-4-годинний «основний» сон, який має бути пріоритетом, і другий епізод, який може змінюватися залежно від інших обов'язків [69, 78]. Тривалість сну повинна складати від 7 до 9 годин і бути достатньою для загального відновлення всіх функцій організму в цілому. Лікар або фармацевт мають інформувати про необхідність спеціально виділеного часу для сну до та після робочих змін [69, 78, 80]. При необхідності можливе застосування снодійного препарату середньої тривалості дії з урахуванням ризику седатії після сну та пригнічення когнітивних функцій і моторики. Або можливість застосування мелатоніну для денного сну (близько 3 мг). Фармацевт може порекомендувати пацієнтові застосування дрімоти короткої або середньої тривалості (30-60 хв.) з урахуванням ризику сонної інерції.

Також можливе застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії для зменшення проявів надмірної сонливості до початку робочої зміни [69].

Покращувати звички здорового харчування з точки зору регулярності та розкладу (в тому числі не зловживати кавою). Збільшити час фізичного навантаження до 5 год. на тиждень у відповідний час. Фармацевт має інформувати про ризики керування автомобілем у стані дрімоти або після застосування ЛЗ, та критичний час схильності до зниження ефективності роботи. Застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії можливе лише під контролем лікаря, оскільки ЛЗ є рецептурними [69, 78, 80]. Для жінок репродуктивного віку, доцільним є застосування контрацептивів під час лікування та 2-6 місяців після нього, оскільки можлива фетотоксична дія психостимуляторів, слід також враховувати зниження клінічної ефективності контрацептивів при сумісному застосуванні, тому у такому випадку рекомендовано додатково використовувати механічні засоби контрацепції. При одночасному прийомі з їжею всмоктування ЛЗ уповільнюється, що приводить до зниження вираженості фармакологічного ефекту. Можливі випадки фізичної залежності та толерантності до психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, тому така терапія потребує постійного контролю зі сторони лікаря та фармацевта та проведення постійного фармінформування даної категорії пацієнтів [10, 43, 64, 67]. У пацієнта психостимулятори можуть викликати психоактивні і ейфоричні ефекти, зміни настрою, сприйняття, мислення і відчуттів, типові для інших стимуляторів ЦНС. Модафініл має підкріплюючі властивості. У деяких дослідженнях модафініл також частково вважали подібною до стимулятора речовиною. Лікарі мають уважно спостерігати за пацієнтами, особливо за тими, хто має в анамнезі зловживання лікарськими засобами та/або стимуляторами (наприклад, метилфенідатом, амфетаміном або кокаїном) щодо появи ознак неправильного застосування або зловживання (наприклад, збільшення дози

або поведінка пошуку засобу). У пацієнтів, які отримують Армодафініл може виникати фізична залежність. Різке припинення або зменшення дози після хронічного прийому може призвести до симптомів відміни, включаючи тремтіння, пітливість, озноб, нудоту, блювоту, сплутаність свідомості, агресію та фібриляцію передсердь [10, 43, 64, 67]. За даними наукової літератури можливий розвиток толерантності до модафінілу у деяких пацієнтів при тривалому застосуванні препарату. Це може призвести до того, що пацієнт потребуватиме щодня більше дози для досягнення того ж когнітивного посилення або того ж рівня позбавлення від проблем із сонливістю [10, 43, 64, 67]. Щоб уникнути потенційного ризику розвитку толерантності до модафінілу лікар може рекомендувати пропустити дозу препарату один чи навіть два дні на тиждень. Для підвищення комплаєнтності пацієнтів до терапії, фармацевт або лікар можуть рекомендувати пацієнту вести щоденник графіку сну або бадьорості або використовувати застосунки на мобільному телефоні, оскільки сон це несвідомий процес і оцінити його суб'єктивно буває дуже складно [62]. Також цей щоденник фіксує прийом препаратів та може виключити момент їх зловживання. У кваліфікаційній роботі було розроблено приклад щоденнику циклу сон та бадьорість з урахуванням застосування психостимуляторів.

Таблиця 3.7

Приклад щоденнику циклу сон та бадьорість з урахуванням застосування психостимуляторів

Дата	Час сну	Час бадьорості	Застосування препарату Назва Доза	Оцінка якості сну (від 1 до 5 балів)	Оцінка фізичної та розумової активності (від 1 до 5 балів)

У даному щоденнику є бали оцінки ефективності сну та бадьорості від 1 до 5, де 1 – дуже погано, 2 – пагано, 3 – нормально, 4 – добре, 5 – дуже добре.

При застосуванні психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії можливе підвищення середнього систолічного і діастолічного АТ у пацієнтів, тому лікар або фармацевт має рекомендувати постійний контроль показників АТ та кількості і частоти серцевих скорочень.

У клінічних дослідженнях було зафіксовано незначне підвищення гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові пацієнтів після застосування Армодафінілу, на відміну від плацебо, тому при призначенні лікар має контролювати ці показники у пацієнта [10, 43, 64, 67].

Психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії мають ряд важливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, що може погіршувати ефективність та безпеку їх застосування. Наприклад препарати карбамазепіну, окскарбазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, рифабутину, рифампіну і препаратів звіробою) або інгібіторів СYP3A4/5 (наприклад інгібіторів протеази; ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, саквінавіру; кларитроміцину, еритроміцину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, ітраконазолу, нефазодону, дилтіазему і верапамілу) можуть змінювати концентрацію армодафінілу у плазмі [10, 43, 64, 67].

3.4. Розробка пам'ятки з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії

Оскільки більшість лікарів так і не змогли правильно визначити критерії критеріїв переносимості та критеріїв ефективності застосування психостимуляторів при виконанні кваліфікаційної роботи було розроблено спеціальну пам'ятку для лікарів з оцінкою ефективності та безпеки терапії [11].

Таблиця 3.8

Пам'ятка з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії

Критерії ефективності	Опис
Суб'єктивні	<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення концентрації уваги, настрою, працездатності. • Підвищення локомоторної активності. • Підтримання стану бадьорості протягом робочої зміни. • Поліпшення швидкості реакції. • Відсутність засинання під час роботи.
Об'єктивні:	<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення Пітсбурзького показника якості сну (PSQI); • Зменшення загальна оцінка менше 9 балів за шкалою ESS. • Відсутність у пацієнта скарг на втомлюваності, знесилення та виснаження, відсутність мотивації, труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті, ефективності роботи, головний біль, дратівливість чи пригнічення настрою, відсутність відчуття відновлення після сну.
Лабораторно-інструментальні	<ul style="list-style-type: none"> • Середня латенція до сну більше 10 хвилин при Множинному тесті латенції до сну (MSLT);
Критерії переносимості	Опис
Суб'єктивні	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутні головний біль, висипання, біль у грудях, ажитація, нервозність, дратівливість, тривожність, нудота, запаморочення та безсоння.
Об'єктивні:	<ul style="list-style-type: none"> • Не виявлено пацієнтів, що відмічали фізичну залежність або толерантність до лікарських засобів або зниження ефектів терапії. • У пацієнтів відсутні скарги на головний біль, висипання, біль у грудях, ажитація, нервозність, дратівливість, тривожність, нудота, запаморочення та безсоння, алергічні реакції. • Пацієнт може критично мислити та сприймати реальність.
Лабораторно-інструментальні	<ul style="list-style-type: none"> • Не зафіксовано підвищення гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові.

Висновки до розділу 3:

1) При виконанні даної кваліфікаційної роботи було проанкетовано 30 відвідувачів аптеки з діагнозом хронічного порушення сну при позмінній роботі в анамнезі, 70 % з них працюють у сфері охорони здоров'я, 10 % у сфері торгівлі, 10 % у сфері охорони, 10 % військові. До 90% опитаних відчували значне зниження якості життя при позмінній роботі. Усім хворим було призначено препарат Армодафиніл 150-250 мг.

2) За опитувальником по FSS до початку лікування максимальний бал серед пацієнтів становив 63, що свідчить про високу втомлюваність, після включення до схем терапії психостимуляторів він склав 41бал. Згідно з опитуванням за шкалою Епворта 40% пацієнтів до початку лікування мали 9 і більше балів, що свідчить про патологічну сонливість.

3) Більшість респондентів скаржилися на такі патології як: зайва вага 70 %, діабет II типу 20 %, ішемічна хвороба серця 10 %, артеріальна гіпертензія 10 %, проблемами з травленням 60 %, депресія та тривожні розлади 10 %.

До 50 % хворих фіксували певну побічну дію психостимуляторів: головний біль (50 %), висипання (30 %), біль у грудях (10 %), ажитація (10 %), нервозність, дратівливість, тривожність (30 %), нудота (20 %), запаморочення (10 %) та безсоння (10 %).

4) Визначено проблеми проінформованості пацієнтів з впливу психостимуляторів на навички критичного судження, мислення або моторики, використання засобів контрацепції на постійній основі та планування вагітності через 2-6 місяців після закінчення терапії.

5) За результатами тесту Моріскі-Гріна тільки 30 % опитаних мають високий комплаєнс, повністю дотримуються всіх рекомендацій лікаря, не зловживають ліками, адекватно сприймають терапію і не змінюють лікарського призначення.

6) Більше 80 % респондентів відмітили, що зловживали кавою і це негативно впливало на їх загальний стан. До 60 % помічали певні побічні дії від кави, що негативно впливають на їх здоров'я.

7) У рамках даної кваліфікаційної роботи було проанкетовано 20 лікарів різних установ охорони здоров'я за спеціалізацію неврологія. Лікарі призначували психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії (Армодафиніл 150 мг, з рекомендаціями до прийому: вживати за необхідності перед робочою зміною, вживати за 12 годин до можливого сну) таким категоріям пацієнтів: розлад циркадного ритму (60%); хронічного порушення сну при позмінній роботі (90%); нарколепсія (10%); синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (10%); депресивні стани, що супроводжуються апатією та сонливістю (10%).

8) До 40 % лікарів зверталися хворі, що фіксували певну побічну дію психостимуляторів. Підчас анкетування усі лікарі зазначили, що не мали пацієнтів з синдромом відміни або толерантності до лікарських засобів, випадків потенційного зловживання, лише 1 лікар (5 %) відмітив факт фізичної залежності.

9) Усі лікарі не рекомендували застосовувати засоби контрацепції на постійній основі пацієнткам та не інформували, що психостимулятори можуть чинити фетотоксичну дію. Також ніхто з лікарів не рекомендував перевірку на вагітність з допомогою тесту. Ця ситуація може мати негативні наслідки як для плоду так і для пацієнтки.

10) У рамках даного дослідження було проведене опитування з визначень критеріїв переносимості та критеріїв ефективності застосування психостимуляторів, ніхто з лікарів не зміг вірно заповнити таблицю з критеріїв та чітко визначити їх.

11) Зважаючи на все викладене вище у даній роботі було доповнено клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, розроблено приклад щоденнику циклу сон та бадьорість з урахуванням застосування психостимуляторів та пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

ВИСНОВКИ

1. Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. Від 15% до 30% працюючих людей у світі залучені до позмінної роботи та від 10% до 38% з них мають хронічне порушення сну.

2. Для корекції хронічного порушення сну при позмінній роботі раціонально застосовувати психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, які підвищують психомоторну активність, фізичну та розумову працездатність, пам'ять, концентрацію уваги; зменшують втому і потребу у сні. Оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії є актуальним питанням сьогодення, що може позитивно вплинути на раціональне використання цих препаратів та попередити ризик розвитку серйозних побічних реакцій.

3. Аналіз даних 30 відвідувачів аптеки з діагнозом хронічного порушення сну при позмінній роботі в анамнезі, показав, що 70 % з них працюють у сфері охорони здоров'я. До 90% опитаних відчували значне зниження якості життя при позмінній роботі. Більшість респондентів скаржилися на хронічні захворювання, що можуть бути наслідком порушень циркадних ритмів та синтезу мелатоніну (зайва вага 70 %, діабет II типу 20 %, ішемічна хвороба серця 10 %, артеріальна гіпертензія 10 %, проблемами з травленням 60 %, депресія та тривожні розлади 10 %). Усім хворим було призначено препарат Армодафиніл 150-250 мг.

4. До початку лікування всі респонденти зазначали високу втомлюваність (максимальний бал 63 за шкалою FSS), після включення до схем терапії психостимуляторів він склав 41 бал. За шкалою Епворта 40% пацієнтів до початку лікування мали 9 і більше балів, що свідчить про патологічну сонливість.

5. До 50 % хворих фіксували певну побічну дію психостимуляторів. Також визначено проблеми проінформованості пацієнтів з впливу психостимуляторів на навички критичного судження, моторики, використання засобів контрацепції та планування вагітності. За результатами тесту Моріскі-Гріна тільки 30 % опитаних мають високий комплаєнс, повністю дотримуються всіх рекомендацій лікаря, не зловживають ліками, адекватно сприймають терапію і не змінюють лікарського призначення.

6. Більше 80 % респондентів відмітили, що зловживали кавою і це негативно впливало на їх загальний стан. До 60 % помічали певні побічні дії від кави, що негативно впливають на їх здоров'я.

7. Результати анкетування 20 лікарів різних установ охорони здоров'я за спеціалізацією неврологія показали, що всі вони призначували Армодафиніл 150 мг таким категоріям пацієнтів: розлад циркадного ритму (60%); хронічного порушення сну при позмінній роботі (90%); нарколепсія (10%); синдром обструктивного апное сну/гіпопное сну (10%); депресивні стани, що супроводжуються апатією та сонливістю (10%).

8. До 40 % лікарів зверталися хворі, що фіксували певну побічну дію психостимуляторів. Підчас анкетування усі лікарі зазначили, що не мали пацієнтів з синдромом відміни або толерантності до лікарських засобів, випадків потенційного зловживання, лише 1 лікар (5 %) відмітив факт фізичної залежності.

9. Лікарі не рекомендували застосовувати засоби контрацепції на постійній основі пацієнткам та не інформували, що психостимулятори можуть чинити фетотоксичну дію, не проводили перевірку на вагітність з допомогою тесту Ця ситуація може мати негативні наслідки як для плоду так і для пацієнок.

10. У рамках даного дослідження було проведене опитування з визначень критеріїв переносимості та критеріїв ефективності застосування психостимуляторів, ніхто з лікарів не зміг вірно заповнити таблицю з критеріїв та чітко визначити їх.

11. Тільки 20 % лікарів рекомендували пацієнтам щоденник сну та застосунки для контролю сну. До 60 % пацієнтів, зазначили що використовують щоденник сну або застосунки для контролю власного самопочуття та дотримання кількості годин сну та добового графіку бадьорості.

12. Зважаючи на все викладене вище у даній роботі було доповнено клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, розроблено приклад щоденнику циклу сон та бадьорість з урахуванням застосування психостимуляторів та пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Арушанян Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 82–100.
2. Ахмедова И. А. Влияние биоритмов как законов жизнедеятельности на работоспособность человека / И. А. Ахмедова // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2005. – № 40. – С. 129–35.
3. Булик Р. Є. Участь пептидів шишкоподібної залози у забезпеченні функцій фотоперіодичності системи головного мозку та нирок (огляд літератури та власні дослідження) / Р. Є Булик, І. І. Заморський, В. П. Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), Ч. 2. – С. 67–71.
4. Бурчинский С. Г. Мелатонин и его возможности в неврологической практике / С. Г. Бурчинский // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, № 1 (74). – С. 112–117.
5. Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения / Д. В. Васендин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 3 (55). – С. 171–178.
6. Виразкова хвороба і інші виразки шлунку та 12 палої кишки / Точка доступу:http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/vn_med_alerg/classes_student/uk/med/lik/ptn/основи%20внутрішньої%20медицини/4/13.%20виразкова%20%20хвороба.htm
7. Дроговоз С. М. Хронофармакологія для врача, провизора, студента: Учебник-справочник / Светлана Мефодиевна Дроговоз. – Х.: «Титул», 2016. – 376 с.
8. Жигайло Н. І., Волошина О. Є. Психотерапія порушень сну: трансдіагностичний підхід. Наукові записки Національного університету «Острозька академія». Серія «Психологія» : науковий журнал. Острог : Вид-во НаУОА, червень 2021. № 13. С. 39–48.

9. Заліська О.М. Фармакоеконіміка та раціональне використання ліків: навч. посіб. МОЗ і МОН України / за ред. Б. Л. Парновського. Львів, Афіша, 2014. 252 с.
10. Інструкція для медичного застосування препарату Нувіджил®/
<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%ED%F3%E2%B3%E4%E6%E8%EB>.
11. Клінічна фармація (фармацевтична опіка) : підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова та ін.; за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. — Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2011. — 704 с.
12. Костенко Е. В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Костенко, Т. М. Малевич, Н. А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 104–116.
13. Лабунець І. Ф. Біоритми функціонального стану тимуса, імунної та нейроендокринної систем у людини: вплив віку, статі та патології / І. Ф. Лабунець // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 118.
14. Лабунец І. Ф. Половые особенности возрастных изменений цирканнуальных ритмов функций эпифиза, гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы и тимуса у здоровых людей / И. Ф. Лабунец // Успехи герантологии. – 2013. – Т 26, № 1. – С. 97–104.
15. Литвиненко Г. И. Хронофармакологические свойства мелатонина / Г. И. Литвиненко // Бюлетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 82–88.
16. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016. № 12(1). С. 63-65.
17. Малиновская Н. К. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / Н. К. Малиновская, С. И. Раппопорт // Клиническая медицина. – 1999. – № 8. – С. 4–9

18. Малиновская Н. К. Мелатонин и функции желудочно-кишечного тракта / Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – 73–79
19. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А. А. Опарин, О. Е. Шаповалова, Ю. И. Двояшкина, Н. В. Лаврова // Международный медицинский журнал. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 68–72.
20. Мороз В. А. Комплаєнс. *Фармацевтична енциклопедія*. URL : <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3382/ishemichna-xvoroba-sercya> (дата звернення: 10.10.21).
21. Нервові шляхи регуляції процесів синтезу мелатоніну в епіфізі Точка доступу: <http://fundamed.ru/int/211-rol-melatonina-v-zheludochnokishechnom-trakte.html>
22. Основні етапи біосинтезу мелатоніну в епіфізі / Точка доступу: https://lib.rus.ec/i/97/466497/i_085.png
23. Основні факти про онкологічні захворювання та роль фармацевтів у підтримці онкохворих. Аптека online. № 04 (1325) 7 Лютого 2022 р. URL: <https://www.apteka.ua/article/626956> (дата звернення: 24.10.22.).
24. Пішак В. П. Участь мелатоніну в генетичній і гормональній регуляції функцій жіночої репродуктивної системи / В. П. Пішак // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 4 (44). – С 51 – 54.
25. Пишак В. П. Никотинзависимый оксидантный стресс и роль мелатонина / В. П. Пишак, М. И. Кривчанская, О. А. Громик // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 17–19.
26. Психостимулювальні препарати. *Фармацевтична енциклопедія*. Точка доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1021/psixostimulyvalni-preparati>
27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA 3-е изд. М. : МедиаСфера, 2006. 312 с.

28. Advances in the Management of Shift-Work Disorder/ U.S. PHARMACIST DECEMBER 2011
29. Aeyoung Lee, al/Night Shift Work and Risk of Depression: Meta-analysis of Observational Studies/*J Korean Med Sci* 2017; 32: 1091-1096
30. Aggarwal B, Makarem N, Shah R, Emin M, Wei Y, St-Onge M-P, et al. Effects of inadequate sleep on blood pressure and endothelial inflammation in women: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *J Am Heart Assoc.* 2018 doi: 10.1161/JAHA.118.008590.
31. Akerstedt T, Wright KP Jr. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):257-71. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.03.001.
32. Amini M, Zayeri F. Application of multiple-group latent growth model to determine the effect of shift work on body mass index among petrochemical industries staff. *Med J Islam Repub Iran.* 2019 Oct 12;33:109. doi: 10.34171/mjiri.33.109.
33. Amir Qaseem (2016) Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Clinical Guidelines 19 July 2016 <https://doi.org/10.7326/M15-2175>
34. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021;252(2):125-41. doi: 10.1530/JOE-21-0155.
35. Angerer P, Schmook R, Elfantel I, et al. Night work and the risk of depression/*Dtsch Arztebl Int* 2017;114(24):404–11
36. Dyer M. S., Reale L. A., Lewis K. E., et al. Mislocalisation of TDP-43 to the cytoplasm causes cortical hyperexcitability and reduced excitatory neurotransmission in the motor cortex. *J Neurochem.* 2020. *Journal of Neurochemistry* 157(4). P. 1300–1315.4.

37. Barger LK; Ogeil RP; Drake CL; O'Brien CS; Ng KT; Rajaratnam SMW. Validation of a questionnaire to screen for shift work disorder. *SLEEP* 2012;35(12):1693-1703.
38. Booker LA, Sletten TL, Alvaro PK, Barnes M, Collins A, Chai-Coetzer CL, Naqvi A, McMahon M, Lockley SW, Rajaratnam SMW, Howard ME. Exploring the associations between shift work disorder, depression, anxiety and sick leave taken amongst nurses. *J Sleep Res.* 2020 Jun;29(3)
39. Buchvold HV, Pallesen S, Waage S, Bjorvatn B. Shift work schedule and night work load: Effects on body mass index — a four-year longitudinal study. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):251-7. doi: 10.5271/sjweh.3702.
40. Debbi Ann Morrissette/Twisting the night away: a review of the neurobiology, genetics, diagnosis, and treatment of shift work disorder/ *CNS Spectrums* (2013), 18, 45–54.
41. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):507. doi: 10.1007/s11892-014-0507.
42. Drake CL, Wright KP Jr. Shift Work, Shift Work Disorder, and Jet Lag. In M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine.* (Fifth Edition) 2011. 784-798.
43. Drake C, Gumenyuk V, Roth T, Howard R. Effects of armodafinil on simulated driving and alertness in shift work disorder. *SLEEP* 2014;37(12):1987-1994.
44. Dwaich KH, Al-Amran FG, Al-Sheibani BI, Al-Aubaidy HA. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol.* (2016) 221:977–86. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.108
45. https://www.eaneurology.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Management_of_narcolepsy_in_adults.pdf
46. E. Wickwire et al/Shift Work and Shift Work Sleep Disorder Clinical and Organizational Perspectives/*CHEST* 2017; 151(5):1156-1172

47. Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Hilde Nordhus I, Bjorvatn B. Shift work disorder in nurses — assessment, prevalence and related health problems. *PLoS One*. 2012;7(4):e33981. doi: 10.1371/journal.pone.0033981
48. Foundation NS. Sleep in America Poll. National Sleep Foundation; Washington, DC: 2022. Available from: <https://www.thensf.org/wp-content/uploads/2022/03/NSF-2022-Sleep-in-America-Poll-Report.pdf>.
49. G. Kecklund et al/ Health consequences of shift work and insufficient sleep/ *BMJ* 2016;355:i5210
50. Ghaeli P, Vejdani S, Ariamanesh A, HajhosseinTalasaz A. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Iran J Pharm Res*. (2015) 14:851–5.
51. Gögenur I, Küçükakin B, Panduro Jensen L, Reiter RJ, Rosenberg J. Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Pineal Res*. (2014) 57:10–5. doi: 10.1111/jpi.12138
52. Guo Y, Liu Y, Huang X, et al. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One*. 2013 Aug 16;8(8):e71107. doi: 10.1371/journal.pone.0071107.
53. Huang Y., Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*, 2020. P. 1–19.6.
54. Härmä M, Kecklund G. Shift work and health — how to proceed? *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(2):81-4. doi: 10.5271/sjweh.2902.
55. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2010;98:9-764. PMID: 21381544; PMCID: PMC4781497.
56. I. Iskra-Golec et al. (eds.), *Social and Family Issues in Shift Work and Non Standard Working Hours*, DOI 10.1007/978-3-319-42286-2_2
57. K.Doghramji/Assesment of ES and Insomnia as they relate to Circadian Rhythm Sleep Disorders /*J Clin Psychiatry* 2004/ 65 suppl 16, 17-22.

58. Kim JH, Hayek SS, Ko Y-A, Liu C, Samman Tahhan A, Ali S, et al. Sleep duration and mortality in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2019;123:874–881.
59. Khan S, Duan P, Yao L, Hou H. Shiftwork-mediated disruptions of circadian rhythms and sleep homeostasis cause serious health problems. *Int J Genomics.* 2018;2018:8576890. doi: 10.1155/2018/8576890.
60. Kopustinskiene D. M., Bernatoniene J. Molecular mechanisms of melatonin-mediated cell protection and signaling in health and disease // *Pharmaceutics.* — 2021. — 13 (2). — P. 129. doi: 10.3390/pharmaceutics13020129
61. Larry Culpepper/ The social and economic burden of shift-work disorder/ Supplement to The Journal of Family Practice n Vol 59, No 1 / January 2010
62. Matthew Walker PhD «Why We Sleep». Scribner. 2017. 368 p.2. Putilov Arcady, Verevkin Evgeniy, Donskaya Olga, Tkachenko Olga & Dorokhov Vladimir. Model-based simulations of weekday and weekend sleep times self-reported by larks and owls. *Biological Rhythm Research.* 51:5. P. 709–726. URL : <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1558735>.
63. Menon P., Higashihara M., van den Bos M., Geevasinga N., Kiernan M. C., Vucic S. Cortical hyperexcitability evolves with disease progression in ALS. *Ann Clin Transl Neurol,* 2020. P. 733–41.
64. Michael J. Thorpy/ Managing the patient with shift-work disorder/Supplement to The Journal of Family Practice n Vol 59, No 1 / January 2010
65. Mihaela Bazalakova; Ruth M. Benca/Chapter 44 in Book Principles and Practice of Sleep Medicine (pp.462-479.e5)/2017
66. New Sleep Medicine Accreditation Program Released By AASM <https://sleepreviewmag.com/practice-management/new-sleep-medicine-accreditation-program/>
67. Nivigil. FULL PRESCRIBING INFORMATION/ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021875s023lbl.pdf

68. Patrick Lemoine, Alan G Wade, Amnon Katz, Tali Nir, Nava Zisapel (2012) Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control*. 2012; 5: 9–17. doi: 10.2147/IBPC.S27240
69. Paul P. Doghramji, Christopher L. Drake/Working Against the Clock: Practical Strategies for Diagnosis and Management of Shift Work Disorder (SWD)/ March 20, 2014 Houston, Texas.
70. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Lopez-Burillo S, Sainz RM, Mayo JC. Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. *Adv Exp Med Biol*. 2003;527:539-548.
71. Roehrs T. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. 5th ed. Philadelphia:Saunders:2011
72. Rossi, D., Galant, L. H., Marroni, C. A., Rossi, D., Galant, L. H., & Marroni, C. A. (2017). Psychometric property of fatigue severity scale and correlation with depression and quality of life in cirrhotics. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(4) 344–348.
73. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Jul;84:56-66. doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.010.
74. Santos GB, Rodrigues MJM, Gonçalves EM, Marcondes MCCG, Areas MA. Melatonin reduces oxidative stress and cardiovascular changes induced by stanozolol in rats exposed to swimming exercise. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):155.
75. Swapna Bhaskar, D. Hemavathy (2016). Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care*. 2016 Oct-Dec; 5(4): 780–784. doi: 10.4103/2249-4863.201153
76. St-Onge M-P, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e367–e386.

77. Téllez, N., Río, J., Tintoré, M., Nos, C., Galán, I., & Montalban, X. (2006). Fatigue in multiple sclerosis persists over time: A longitudinal study. *Journal of Neurology*, 253(11), 1466–1470.
78. Thomas Roth, Paul P. Doghramji/Recognizing and Managing Shift Work Disorder, an Underdiagnosed Condition: Improving Quality of Life/W11-166 SWD Monograph v5/2011
79. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(3):229–238. doi:10.5271/sjweh.3700
80. U. Dalgas, E. Stenager, J. Jakobsen, T. Petersen, HJ Hansen, C. Knudsen, K. Overgaard, & T. Ingemann-Hansen. (2010). Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training.
81. Working Against the Clock: Practical Strategies for Diagnosis and Management of Shift Work Disorder (SWD)/ March 20, 2014 Houston, Texas.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

**Донченко М. Л.,
Андрєєва О. О.**

**Науковий керівник:
Давішня Н. В.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ II СТУПЕНЯ

нагороджується

**Донченко
Михайло**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
клінічної фармакології та
клінічної фармації

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



7-8 грудня 2022 р.,
м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

Продовж. додатку А

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Шеремет Н. М.; Н. к.: Морозенко Д. В.	354
Шеремет Н. М.; Н. к.: Морозенко Д. В.	355
Шеремет Н. М.; Н. к.: Ващук Є. В.	356

**СЕКЦІЯ 11. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ
CLINICAL PHARMACY**

Безугла Н. П., Отрیشко І. А., Приступа Є. В.; Н. к.: Жулай Т. С.	359
Васильченко В. С.; Н. к.: Журавель І. О.	360
Воронянська Н. В.; Н. к.: Андреева О. О.	361
Донченко М. Л., Андреева О. О.; Н. к.: Давишніа Н. В.	362
Жулай Т. С., Давишніа Н. В., Кадубенко М. О.; Н. к.: Отрیشко І. А.	365
Заїка О. В., Шебеко С. К.	366
Колодєзна Т. Ю., Давишніа Н. В., Литвин Т. Д.; Н. к.: Отрیشко І. А.	367
Кондратенко Д. Я.; Н. к.: Вєстрова К. В.	369
Луцка І. В.; Н. к.: Безугла Н. П.	370
Мала О. Д.; Н. к.: Журавель І. О.	371
Матисєва Д. Ю., Отрیشко І. А.; Н. к.: Давишніа Н. В.	374
Мірош Д. В.; Н. к.: Вєстрова К. В.	375
Найчук А. А., Колодєзна Т. Ю.; Н. к.: Давишніа Н. В.	377
Отрیشко І. А., Андреева О. О., Савченко Т. О.; Н. к.: Ткаченко К. М.	378
Очкур О. В., Сахарова Т. С.; Н. к.: Безугла Н. П.	380
Петровська І. Н., Жулай Т. С.; Н. к.: Безугла Н. П.	382
Петровська О. І.; Н. к.: Місюрьова С. В.	383
Сіпцева А. В., Отрیشко І. А.; Н. к.: Давишніа Н. В.	385
Ткаченко К. М., Давишніа Н. В., Кушнір А. Є.; Н. к.: Отрیشко І. А.	387
Derkach O., Kolodyezna T., Davishnia N.	389
Kolodyezna T. Yu., Pestierieva L. V., Davishnia N. V.	390
Ryzanko R. R.; S. k.: Tymchenko Yu. V.	391

**СЕКЦІЯ 12. СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ФАРМАЦІЇ
SOCIO-ECONOMIC RESEARCH IN PHARMACY**

Бойко Я. О.; Н. к.: Терещенко Л. В.	394
Болобан А. К.; Н. к.: Лебедин А. М.	395
Карнаух Д. В.; Н. к.: Сурікова І. О.	396
Ковтун Є.Ю.; Н. к.: Волкова А.В.	398
Мала О. Д.; Н. к.: Крицькіа О. С.	399
Семюток М. В.; Н. к.: Гавриш Н.Б.	401
Терещенко Л. В., Рогожина Т. А.; Н. к.: Корж Ю. В.	402

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних наукових вітчизняних та зарубіжних джерел щодо даної проблематики з використанням наукометричних баз даних таких як: Web of Science, Pub Med, Google Academy та Scopus.

Результати дослідження. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що в практиці фармацевта надзвичайно важливо відрізнити безпечні симптоми застуди від серйозних захворювань, що вимагають обов'язкового контролю лікаря, знати основні положення фармацевтичної опіки при застосуванні безрецептурних препаратів для симптоматичного лікування як окремих виявів простуди, так і комплексних протизастудних засобів. При рекомендації протизастудних препаратів фармацевт має впевнитися, що патологічні симптоми є дійсно проявами застуди, а не інших захворювань; підібрати такі лікарські засоби, які відповідають віку хворого та до яких він не має протипоказань; з'ясувати, чи не вживає хворий інші лікарські засоби, з якими може взаємодіяти рекомендований препарат; дати пояснення, як правильно вживати ліки та зберігати їх в домашніх умовах.

Згідно сучасних літературних даних при легкому або середньої тяжкості перебігу ГРВІ раціональна фармакотерапія спрямована на усунення та/або зменшення клінічних проявів з використанням безрецептурних препаратів. Згідно з протоколами фармацевти при ГРВІ працюють в рамках симптоматичного та базового лікування. Симптоматична терапія включає застосування таких лікарських засобів, як нестероїдні протизапальні препарати (в тому числі анальгетики-антипіретики), місцеві судинозвужувальні засоби, препарати елімінаційної терапії (ізотонічні або гіпертонічні сольові розчини), місцеві антисептики, комбіновані лікарські засоби для лікування застуди, протикашльові засоби, а також препарати комплексної дії тощо. Базова терапія включає: відпочинок, вживання великої кількості води під час лихоманки.

Висновки. Враховуючи сучасні клінічні рекомендації, в основі лікування ГРВІ лежить посимптомний підхід, який поєднує як патогенетичне, так і симптоматичне лікування. При відпуску безрецептурних протизастудних засобів фармацевт повинен обов'язково провести належну фармацевтичну опіку пацієнту враховуючи вік пацієнта, особливості його професійної діяльності, комплаєнсу, зручністю застосування лікарської форми, психологічні фактори та індивідуальні особливості.

**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЕФЕКТИВНОСТІ
ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОСТІМУЛЯТОРІВ,
ЩО Є СИМПАТОМІМЕТИКАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ**

Донченко М. Л., Андреева О. О.

Науковий керівник: Давішня Н. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

m.douchenko85@gmail.com

Вступ. Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі (ХПСПР) є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. За приблизними оцінками, від 15% до 30% працюючих людей у Європі та США залучені до позмінної роботи, з деякими ознаками того,

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

що поширеність позмінної роботи зростає. Дані щодо поширеності ХПСР серед позмінних працівників і працівників у нічну зміну варіюють від 10% до 38%. Оскільки майже всі фізіологічні системи мають циркадний компонент і знаходяться під впливом циклу сон-неспанн/сон-бадьорість, працівники з позмінним графіком роботи, окрім порушення сну та сонливості, часто стикаються з каскадом таких хвороб: підвищення ризику діабету II типу та ожиріння, ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда та ішемічним інсультом, проблемами з травленням, підвищенням ризику розвитку певних видів раку, депресією та тривожними розладами. Було доведено, що робота в нічні зміни пов'язана з підвищеним ризиком депресії (ризик розвитку депресії у працівників нічних змін зростає приблизно на 40% порівняно з працівниками денних змін). Також наслідки депривації сну та циркадних розладів стимулюють дефіцит у когнітивній сфері, що суттєво впливає на ефективність праці та має наслідки для продуктивності та безпеки працівників і громадської безпеки в цілому.

Мета дослідження. Метою дослідження стала оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, та розробка підходів до фармацевтичної опіки пацієнтів з хронічним порушенням сну при позмінній роботі.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено анкетування серед 30 пацієнтів, які за рецептом від лікаря придбали в аптеці психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії. Для оцінки комплаєнтності та якості життя пацієнтів з ХПСР застосовували адаптовані опитувальники: тест Моріскі-Гріна, шкалу сонливості Епворта (ESS), шкалу втомлюваності (FSS). Статистичну обробку даних отриманих в результаті дослідження проводили методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм STATISTICA 8.0.

Результати дослідження. За отриманими результатами 90% пацієнтів з ХПСР відчували значне зниження якості життя (втомлюваності, знесилення та виснаження, відсутність мотивації, труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті, зниження ефективності роботи, головний біль, дратівливість чи пригнічення настрою, відсутність відчуття відновлення після сну) при позмінній роботі. За опитувальником по FSS 50% пацієнтів до початку лікування мали показники 36-63 бали, що свідчить про високу втомлюваність та зниження якості життя. Згідно з суб'єктивною оцінкою пацієнтів після включення до схем терапії психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії найбільший показник втомлюваності становив 41, та більшість пацієнтів відзначили значне поліпшення концентрації уваги і настрою, та підвищення працездатності. Згідно з опитуванням за шкалою ESS 40% пацієнтів до початку лікування мали 9 і більше балів, що свідчить про патологічну сонливість. Щодо супутніх захворювань пацієнти відмітили такі патології як: зайва вага 70%, діабет II типу 20%, ішемічна хвороба серця 10%, артеріальна гіпертензія 10%, проблемами з травленням 60%, депресія та тривожні розлади 10%, та ін. Близько 60% хворих відповіли, що фіксували певну побічну дію лікарського засобу (ЛЗ), але тільки 30% зазначили, що зверталися з цього приводу до лікаря. Найчастіше серед побічних дій зустрічалися: головний біль (50%), висипання (30%), біль у грудях (10%), ажитація (10%), нервозність, дратівливість, тривожність (30%), нудота (20%), запаморочення (10%) та безсоння (10%). Підчас анкетування не виявлено пацієнтів, що відмічали фізичну залежність (невпевненість у власних силах, погіршення симптомів хвороби без ЛЗ) або толерантність, знижену реакцією на лікарський засіб після повторного застосування, але всі отримані дані є

Секція 11
«КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ»

суб'єктивною оцінкою самих пацієнтів. Також важливим питанням під час проведення анкетування стало застосування контрацептивних засобів жінками репродуктивного віку (від 18 до 49 років), кількість яких серед опитаних становила 18 осіб (60%). Понад 67% відсотків з них зазначили, що не використовують засоби контрацепції на постійній основі. Понад 80% з них не знали, що психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії можуть чинити фетотоксичну дію, та що є необхідність утримуватися від вагітності на протязі 2-6 місяців після закінчення їх прийому. За результатами тесту Моріскі-Гріна тільки 30% опитаних мають високий комплаєнс до лікування, а значний показник прийшовся на пацієнтів з низьким рівнем комплаєнсу – 40%.

З огляду на викладене вище клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії доцільно було б доповнити такими положеннями: застосовувати методи гігієни сну (комплекс заходів, спрямований на забезпечення повноцінного безперервного сну (темне, тихе та прохолодне середовище для сну, по можливості регулярний графік сну, навіть у неробочі періоди, для сприяння стабільності в адаптації циркадних ритмів). Покращувати звички здорового харчування з точки зору регулярності та розкладу відносно основного епізоду сну (не пізніше та не раніше ніж за 2-4 год. до чи після сну), зменшити застосування шкідливих речовин (в тому числі не зловживати кавою), збільшити час фізичного навантаження до 5 год. на тиждень у відповідний час (не пізніше та не раніше ніж за 2-4 год. до чи після сну). Фармацевт має інформувати про ризики керування автомобілем у стані дрімоти або після застосування ЛЗ, та критичний час схильності до зниження ефективності роботи. Застосування засобів, які сприяють підтриманню бадьорості (психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії) можливе лише під контролем лікаря, оскільки ЛЗ є рецептурними. Для жінок репродуктивного віку, доцільним є застосування контрацептивів під час лікування та 2-6 місяців після нього, оскільки можлива фетотоксична дія психостимуляторів, слід також враховувати зниження клінічної ефективності контрацептивів при сумісному застосуванні. При одночасному прийомі з їжею всмоктування ЛЗ уповільнюється, що приводить до зниження вираженості фармакологічного ефекту. Можливі випадки фізичної залежності та толерантності до психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії, тому така терапія потребує постійного контролю зі сторони лікаря та фармацевта.

Висновки. Отже, за отриманими результатами можна зазначити, що більшість пацієнтів потребують додаткового фармінформування про раціональне застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. Тому було сформовано алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачами аптеки при їх відпуску та доповнено клініко-фармацевтичні підходи до їх раціонального застосування, що буде мати певний позитивний вплив на прихильність пацієнтів до лікування, виключення загрозливих станів та побічної дії, підвищення ефективності та безпеки терапії.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. завідувача кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«02» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Михайло ДОНЧЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії»
керівник кваліфікаційної роботи: асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.фарм.н., Наталія ДАВІШНЯ.
затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р. _____
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: хронічне порушення сну при позмінній роботі, психостимулятори, критерії безпеки та ефективності.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
Провести літературний огляд з питань сучасного уявлення про клініко-фармацевтичні аспекти застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. Проаналізувати клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. Провести анкетування відвідувачів аптеки з хронічним порушенням сну, яким було призначено психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, та дослідити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування. Провести анкетування серед лікарів, що призначали психостимулятори, та дослідити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування. Доповнити клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії. Розробити пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 13, рисунків – 12.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Наталія ДАВІШНЯ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
2	Наталія ДАВІШНЯ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
3	Наталія ДАВІШНЯ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «02» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Визначення теми кваліфікаційної роботи, розробка плану роботи.	вересень 2022 р.	виконано
2.	Проведення аналізу літературних джерел.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
3.	Підготовка літературного огляду.	жовтень 2022 р.	виконано
4.	Визначення методології проведення дослідження.	жовтень - листопад 2022 р.	виконано
5.	Розробка та проведення анкетування.	листопад 2022 р.	виконано
6.	Проведення статистичного аналізу отриманих результатів.	листопад – грудень 2022 р.	виконано
7.	Підготовка практичних рекомендацій.	грудень 2022 р.	виконано
8.	Оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Михайло ДОНЧЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Наталія ДАВІШНЯ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227
по Національному фармацевтичному університету
від 14 жовтня 2022 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти **2 курсу**, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація**, ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **1 р. 6 міс.**, заочна форми.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації				
Донченко Михайло Леонтійович	Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії	Clinical and pharmaceutical aspects of the effectiveness and safety of the use of psychostimulants, which are sympathomimetic s of central action	к. фарм.н., асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Давішня Н. В.	д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології ПКСФ Бездітко Н.В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110943 від «28» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Донченка Михайла Леонтійовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії / Clinical and pharmaceutical aspects of the effectiveness and safety of the use of psychostimulants, which are sympathomimetics of central action», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

19%

ВІДГУК

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

Михайла ДОНЧЕНКА

**на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки
застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної
дії».**

Актуальність теми. Розлади циркадних ритмів та хронічне порушення сну при позмінній роботі (ХПСР) є дуже актуальними проблемами сьогодення, що значно впливають на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. За приблизними оцінками, від 15 % до 30 % працюючих людей у Європі та США залучені до позмінної роботи, з деякими ознаками того, що поширеність позмінної роботи зростає. Дані щодо поширеності ХПСР серед позмінних працівників і працівників у нічну зміну варіюють від 10 % до 38 %. Оскільки майже всі фізіологічні системи мають циркадний компонент і знаходяться під впливом циклу сон-неспанья/сон-бадьорість, працівники з позмінним графіком роботи, окрім порушення сну та сонливості, часто стикаються з каскадом таких хвороб: підвищення ризику діабету II типу та ожиріння, ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда та ішемічним інсультом, проблемами з травленням, підвищенням ризику розвитку певних видів раку, депресією та тривожними розладами. Було доведено, що робота в нічні зміни пов'язана з підвищеним ризиком депресії (ризик розвитку депресії у працівників нічних змін зростає приблизно на 40% порівняно з працівниками денних змін). Також наслідки депривації сну та циркадних розладів стимулюють дефіцит у когнітивній сфері, що суттєво впливає на ефективність праці та має наслідки для продуктивності та безпеки працівників і громадської безпеки в цілому.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Вперше проведено анкетування пацієнтів та лікарів з питань обізнаності ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії з урахуванням сучасних рекомендацій та методів оцінки хронічних порушень сну. Було розроблено пам'ятку з критеріїв переносимості та ефективності застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії для лікарів.

Оцінка роботи. В процесі виконання роботи здобувач вищої освіти проявив себе здібним та сумлінним працівником при роботі з науковою літературою, навчився планувати, самостійно проводити експериментальні дослідження, систематизувати їх результати та робити висновки. Робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 13 таблицями, 12 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 81 найменувань.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота здобувача вищої освіти Михайла ДОНЧЕНКО на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути надана до захисту до Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник _____

Наталія ДАВІШНЯ

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Михайла ДОНЧЕНКА

**на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки
застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії».**

Актуальність теми. Хронічне порушення сну при позмінній роботі значно впливає на якість життя пацієнтів, та його соціальні і економічні аспекти. За приблизними оцінками до 30% працюючих людей у Європі та США залучені до позмінної роботи. Доведено, що робота в нічні зміни пов'язана з підвищеним ризиком депресії (ризик розвитку депресії у працівників нічних змін зростає приблизно на 40%). Також наслідки депривації сну та циркадних розладів стимулюють дефіцит у когнітивній сфері, що суттєво впливає на ефективність праці та має наслідки для продуктивності та безпеки працівників. Для корекції таких станів раціонально застосовувати психостимулятори, що є симпатоміметиками центральної дії, які підвищують здатність до сприйняття зовнішніх подразників, зменшують втому, підвищують фізичну та розумову працездатність, пам'ять, концентрацію уваги знижують потребу у сні. Вони мають певні особливості застосування, що значно впливають на ефективність та безпеку терапії. Оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів їх ефективності та безпеки є актуальним питанням сьогодення, що може позитивно вплинути на раціональне використання цих препаратів та попередити ризик розвитку серйозних побічних реакцій.

Теоретичний рівень роботи. Робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті»; містить передбачені розділи: вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів, розділ власних

досліджень, висновки, список використаних джерел. Зміст викладено логічно та послідовно. Робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 13 таблицями, 12 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 81 найменувань.

Пропозиції автора по темі дослідження. За результатами проведених досліджень автором роботи оптимізовано клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів та створено алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачем аптеки при їх відпуску.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клініко-фармацевтичного вивчення, розробки і удосконалення шляхів надання фармацевтичної опіки при терапії психостимуляторами. Впровадження даних принципів і положень у практичну фармацію сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування.

Недоліки роботи. Істотних недоліків у роботі не виявлено, однак можна зазначити: окремі граматичні та стилістичні помилки; розроблені анкети було би доцільніше розмістити у додатках; певні неточності при оформленні списку використаних джерел літератури. Ці недоліки принципово не змінюють оцінку роботи та не зменшують її наукової та практичної значущості.

Загальний висновок і оцінка роботи. В цілому, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою та практичною цінністю робота Михайла ДОНЧЕНКА на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____ проф. Наталія БЕЗДІТКО

«16» грудня 2022 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №6

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації _____

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«20» грудня 2022 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Клініко-фармацевтичні аспекти
ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками
центральної дії» / «Clinical and pharmaceutical aspects of the effectiveness and safety of
the use of psychostimulants, which are sympathomimetics of central action»**

здобувача вищої освіти - 2 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація,
освітня програма – Фармація, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 6 міс.,
заочна форма навчання, НФаУ 2023 року випуску

Донченка Михайла Леонтійовича

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної
фармації, к.фарм.н., Давішня Н.В.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри клінічної
фармакології ШКСФ, д.мед.н., професор Бездітко Н.В.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз;
доцент С.К. Шебеко; доцент О.О. Андреева; доцент Н.П. Безугла;
доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко;
доцент О.О. Тарасенко; асистент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін;
асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна;
асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої
освіти

Донченка Михайла Леонтійовича

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування
психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії» / «Clinical and
pharmaceutical aspects of the effectiveness and safety of the use of psychostimulants, which
are sympathomimetics of central action»

В.о. завідувача кафедри _____
(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____
(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Михайло ДОНЧЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування психостимуляторів, що є симпатоміметиками центральної дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Михайло ДОНЧЕНКО виконав усі необхідні експериментальні дослідження, власне підготував огляд літератури та написав роботу за консультативної участі керівника. Здобувач є добре підготовленим фахівцем, готовим до самостійного виконання наукової роботи. Робота написана грамотно з дотриманням усіх необхідних вимог та може бути рекомендована до захисту в ЕК.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія ДАВІШНЯ

«09» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

В.о. завідувача кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« _____ » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /