

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та фармакотерапії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ФАРМАКОНАГЛЯД ЗА ПОБІЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ
БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ У М. ХАРКОВІ ТА ОБЛАСТІ**»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,6з) 016
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Марія ОНОФРІЙЧУК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, д.мед.н, професор
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри клінічної фармакології ПККСФ НФаУ, д.фарм.н.,
професор Євген БОНДАРЄВ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена проблемі побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів у м. Харків та Харківській області за 2019-2022 рр. Встановлено, що всі побічні реакції препаратів відповідають інструкціям до медичного застосування. Аналіз даних спонтанних повідомлень виявив гендерні та вікові особливості побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів.

Результати дослідження можуть бути застосовані для покращення безпеки лікування кардіологічних захворювань.

Загальний обсяг роботи – 47 сторінка. Робота складається зі вступу, 3 розділів, містить 8 таблиць, 22 рисунки, 61 посилань на літературні джерела, додатки.

Ключові слова: фармаконагляд, побічна реакція, карта-повідомлення, анкетування, блокатори кальцієвих каналів

SUMMARY

Qualification work is devoted to the problem of adverse reactions of calcium channel blockers in the city of Kharkiv and the Kharkiv region for 2019-2022. It was established that all adverse reactions of the drugs correspond to the instructions for medical use. The analysis of the data of spontaneous reports revealed gender and age characteristics of adverse reactions of calcium channel blockers.

The results of the study can be applied to improve the safety of treatment of cardiac diseases.

The total volume of work is 47 pages. The work consists of an introduction, 3 chapters, contains 8 tables, 22 figures, 61 references to literary sources, appendices.

Key words: pharmacovigilance, adverse reaction, message card, survey, calcium channel blockers

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО- ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ (огляд літератури)	8
1.1. Блокатори кальцієвих каналів та їх характеристика	8
1.2. Переваги та недоліки комбінації блокаторів кальцієвих каналів з іншими засобами	19
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
3.1. Огляд зареєстрованих препаратів блокаторів кальцієвих каналів в Україні	25
3.2. Аналіз результатів анкетування лікарів щодо фармаконагляду побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів,	29
3.3. Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції блокаторів кальцієвих каналів у м. Харків та Харківській області	38
ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АІСФ – автоматизована інформаційна система з фармаконагляду;

АГ – артеріальна гіпертензія;

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент;

АТ – артеріальний тиск;

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація ВООЗ;

БА – бронхіальна астма;

БАБ – блокатори β -адренорецепторів ;

БКК – блокатор кальцієвих каналів;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГХ – гіпертонічна хвороба;

ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;

ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;

ІХС – ішемічна хвороба серця;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;

ПД – побічна дія;

ПР – побічні реакції;

РКД – рандомізоване контрольоване дослідження;

ССС – серцево-судинна система;

ЦД – цукровий діабет;

ЦНС – центральна нервова система;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

AV-вузли – атріовентрикулярний вузол;

INN – (англ. International Nonproprietary Name) – міжнародна непатентована назва.

ВСТУП

За даними статистики, захворювання серцево-судинної системи входять до трійки основних причин неінфекційних захворювань та смертності населення у світі [20, 21]. Проведене у 2019 році дослідження STEPS показало, що показник летальності від серцево-судинних хвороб в Україні становить 63 %, що є одним із найвищих показників у світі [8]. Поширеність АГ серед дорослого населення України – до 30–35 % [12].

З 2000 року кількість смертей від серцево-судинних захворювань зросла більш ніж на 2 мільйони і у 2019 році досягла майже 9 мільйонів. Сьогодні серцево-судинні захворювання є причиною 16% усіх смертей у світі [33].

Базовими препаратами в фармакотерапії захворювань серцево-судинної системи є блокатори β -адренорецепторів (БАБ), препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II), діуретики та блокатори кальцієвих каналів (БКК) [21].

Блокатори кальцієвих каналів застосовують в медицині починаючи із 1962 року для лікування гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, аритмій, порушень мозкового кровообігу тощо [9, 10, 21, 47].

Частота призначення БКК у Європі коливається від 17,2% у Франції та Німеччині до 33,3% у Великій Британії [35]. У Південній Азії монотерапію БКК одержують 34% [24]. У США 29,0 % пацієнтів приймають БКК [36]. В Україні частота призначення БКК значно менша, ніж у світі, — лише 10,9 % (1,6 % у складі фіксованої комбінації) [19].

БКК це досить гетерогенна група лікарських препаратів [36, 43], які розподіляють на БКК з переважною дією на судини та БКК з переважною дією на серце. Усі ці підгрупи БКК мають специфічні ефекти, у тому числі, й побічні [18].

Дослідження останніх років показали, що низка побічних ефектів БКК обумовлена відмінностями будови і препарати, які містять рацемічну суміш S(-)

та R(+) ізомерів мають більше побічних ефектів, ніж хіральні S(-) молекули [37, 54, 58].

Мета роботи: проаналізувати результати анкетування щодо фармаконагляду при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів та карти-повідомлення про побічні реакції монокомпонентних і комбінованих препаратів БКК в м. Харкові та Харківській області за 2019–2022 рр.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати наявність препаратів блокаторів кальцієвих каналів на фармацевтичному ринку України.
2. Розробити анкету та провести анкетування сімейних лікарів та терапевтів щодо фармаконагляду побічних реакцій БКК.
3. Провести аналіз побічних реакцій монокомпонентних та комбінованих БКК у м. Харкові та Харківській області за період 2019–2022 рр.
4. Зіставити дані анкетувань з даними отриманих карт-повідомлень про побічні реакції блокаторів кальцієвих каналів із медичних закладів м. Харків та Харківської області за 2019–2022 рр.

Об'єкти дослідження: асортиментний перелік препаратів блокаторів кальцієвих каналів, результати анкетування та дані карт-повідомлень про побічні реакції БКК із медичних закладів м. Харків та Харківської області за 2019–2022 рр.

Предмет дослідження – побічні реакції/відсутність ефективності блокаторів кальцієвих каналів.

Методи дослідження: метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень, метод анкетувань, аналітичний, бібліосемантичний. .

Наукова новизна: Вперше проаналізовано випадки побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів у м. Харків та Харківській області за 2019–2022 рр.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами проведеного аналізу встановлено статеві особливості побічних реакцій БКК. Отримані результати можуть бути використані фармацевтичними та медичними

працівниками при проведенні фармацевтичної опіки та фармаконагляду в Україні.

Апробація результатів дослідження і публікації. Апробація результатів магістерської роботи відбулась на IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» 6-7 грудня 2023 р., м. Харків. Харків: НФаУ.

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези:
Онофрійчук М.В. Нетипові побічні ефекти антагоністів кальцію. *Youth Pharmacy Science*: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6–7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. С. 341–342 [18].

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках, включає 8 таблиць, 22 рисунки, 61 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО- ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

(огляд літератури)

1.1. Блокатори кальцієвих каналів та їх характеристика

Блокатори кальцієвих каналів або антагоністи іонів кальцію - це велика група препаратів, яка широко застосовується насамперед в кардіологічній практиці [10].

Іони кальцію (Ca^{2+}) є універсальним вторинним месенджером регуляції клітинних функцій у всіх органах і тканинах. Насамперед це стосується процесу «сполучення збудження зі скороченням» – внутрішньоклітинній регуляції зв'язку між електричними і механічними процесами в міокарді, скелетній мускулатурі і гладком'язових клітинах[10].

Загально відомо, що кожен секунду через один канал у клітину може надходити до 10 мільйонів іонів [11].

Проте пусковим механізмом внутрішньоклітинних процесів є не сам по собі Ca^{2+} , а зміна його концентрації в цитоплазмі [2]. Між зовнішньою та внутрішньою поверхнею клітинних мембран існує 104-кратний градієнт концентрації іонів Ca^{2+} , які в нормі надходять у під час роботи потенціал-залежних повільних кальцієвих каналів (перенесення електричних зарядів по них здійснюється із меншою швидкістю, ніж по натрієвих каналах, чому їх і відносять до повільних).

Надходження надлишкової кількості Ca^{2+} або порушення його виведення з клітини супроводжується порушенням специфічної функції клітини (проведення, скорочення), що інтегрально призводить до дефекту насосної діяльності серця або підйому артеріального тиску (АТ) [7].

Перевантаження кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} значною мірою відповідає за ушкодження мітохондрій в ішемізованому міокарді. Зменшення кількості Ca^{2+} , сприяє зменшенню розщеплення АТФ, витратам енергії на скорочення міокарда та потреби міокарда в кисні.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) відносяться до препаратів першого ряду, які як монотерапія, так і в складі комбінованої фармакотерапії; їх широко застосовують при лікуванні есенційної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності тощо [4].

В умовах ішемії та гіпоксії БКК, запобігаючи перевантаженню Ca^{2+} і попереджають функціональні та структурні ушкодження кардіоміоцитів [11].

Виділяють шість типів кальцієвих каналів, але основне клінічне значення мають канали L- і T-типу.

Механізм дії БКК (рис. 1.1) обумовлений впливом на специфічні кальцієві канали L-типу - “повільні кальцієві канали”, які відповідають за деполяризаційно-індукований вхід іонів Ca^{2+} всередину багатьох клітин і тому відіграють основну роль у запуску серцевого та гладком'язового скорочення [6, 11, 27, 34, 47, 53].

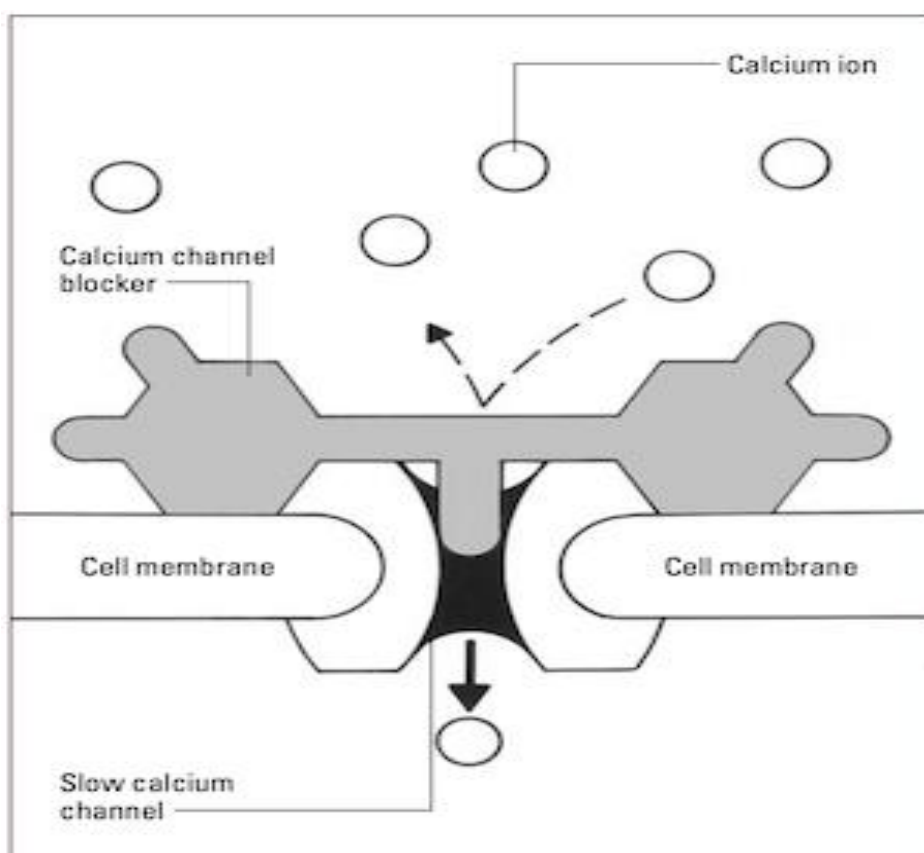


Рис.1.1. Принцип роботи блокаторів кальцієвих каналів [47]

БКК блокують транспорт іонів Ca^{2+} внутрішньоклітинно через потенціалзалежні «повільні» L-кальцієві канали артеріальних судин, міокардіоцитів, синусового та атріовентрикулярного вузлів [4, 23, 53] (це призводить до зменшення часу відкриття кальцієвого каналу) та затримують їх вхід у клітину в фазу деполяризації. Наслідком цього впливу на L-тип кальцієвих каналів мембран гладком'язових клітин судин є периферична вазодилатація, яка лежить в основі антигіпертензивного ефекту цих препаратів. Проте вазодилатація на фоні БКК обумовлена не лише зниженням трансмембранного надходження Ca^{2+} в гладком'язові клітини судин, але також і NO-цГМФ-опосередкованим механізмом в ендотеліальних клітинах [4, 45, 51].

За хімічною будовою БКК класифікують на 5 підгруп (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація та номенклатура блокаторів кальцієвих каналів

№	Підгрупа БКК	Препарати
1	дигідропіридини	ніфедипін, нікардипін, німодипін, амлодипін, фелодипін, ісрадипін, нітрендипін, лацидипін, лерканідипін
2	фенілалкіламіни	верапаміл
3	бензотіазепіни	дилтіазем
4	ефіри диаріламінопропіламіну	беприділ
5.	дифенілпіперазіни	циннаризін

Тканинна селективність блокаторів кальцієвих каналів представлена у табл. 1.2.

Залежно від селективності їх поділяють на неселективні БКК (діють на кальцієві канали і в судинах, і в серці) – дилтіазем; селективні, з переважною дією на периферичні судини (периферичні вазодилататори) – ніфедипін, судини мозку – німодипін, циннаризін; коронарні судини – нісолдипін, міокард і провідну систему серця – верапаміл та ін. (див. табл. 1.2).

Тканинна селективність блокаторів кальцієвих каналів [19]

БКК	Міокард	Судини (периферичні та коронарні*)	Провідна система	Судини головного мозку
Амлодипін	+	++++	-	+
Дилтіазем	+	+	+	-
Ісрадипін	+	++++	-	
Фелодипін	+	++++	-	+
Ніфедипін	+	++	-	+
Німодипін	+	++++	-	+++
Нісолдипін	+	++++*	-	+
Нітрендипін	+	+++	-	-
Верапаміл	+	+	+	-
Лекарнідипін	+	++++	-	+
Лацидипін	+	++++	-	+
Циннаризін	-	±	-	++++

За тривалістю дії виділяють короткодійні БКК (ніфедипін, дилтіазем) та пролонговані препарати (амлодипін, фелодипін, ісрадипін) [4,19].

Відповідно до класифікації І.Б. Михайлова, 2001, БКК ділять на три покоління (табл. 1.3).

Похідні фенілалкіламіну і бензотіазепіну мають переважно антиангінальний та антиаритмічний ефект (без збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) як рефлекторної відповіді). Вони пригнічують кальцієвий рух у клітинах синусного та AV-вузлів при суправентрикулярних аритміях [6, 44].

БКК із підгрупи похідних дифенілпіперазіну також покращують мозковий та периферичний кровообіг, сприяють зменшенню проявів лабіринтних розладів (запаморочення, шум у вухах, ністагм, нудоту та блювання) [6, 7].

Покоління препаратів блокаторів кальцієвих каналів

Покоління БКК	похідні фенілалкіламіну	похідні дигідропіридину	похідні бензотіазепіну
I	верапаміл;	ніфедипін	дилтіазем
II	галопаміл, аніпаміл, фаліпаміл	ісрадипін, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, німодипін, нікардипін, лацидипін, ріодипін, а також ретардні форми препаратів I покоління;	клентіазем.
III		нафтопідил, емопаміл, лерканідипін	

Препарат із підгрупи ефірів діаріламінопропиламіну – бепридил мав аналогічні властивості, проте наразі в Україні не є зареєстрований. Слід зазначити, що ліки із групи верапаміла і дилтіазема, також відносяться до антиаритмічних препаратів IV класу.

БКК із групи дигідропіридинових похідних показані як препарати вибору у літніх пацієнтів із ізольованою систолічною АГ, стенокардією, гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, захворюваннями периферичних судин, а також при вагітності, атеросклерозі сонних та коронарних [6, 61]. Однак короткодійні форми АК можуть збільшувати ризик розвитку інфаркту міокарда або смерті від нього. Тож для тривалої терапії слід застосовувати препарати II та III поколінь.

БКК – ліпофільні препарати. Серед ДГП БКК найвищий високий показник ліпофільності ($\log P$ -коефіцієнт розподілу октанол-вода), становить 6,42 у лерканідипіну, що свідчить про його високий зв'язок із ліпідами мембран, пролонговану взаємодію з L-типом Ca^{2+} каналів і тривалішу дію порівняно з іншими [61]. Найнижчий показник ліпофільності – 2,22 був у амлодипіну (табл. 1.4).

Порівняльна характеристика ліпофільності ДГП БКК

Препарат	logP
Амлодипін	2,22
Ісрадипін	3,00
Німодипін	3,41
Лацидипін	5,18
Лерканідипін	6,42

Примітка: logP – коефіцієнт розподілу октанол-вода

Добре відомо, що ендотеліальна дисфункція тісно пов'язана не тільки зі зміною рецепторів або сигнальних шляхів, але й з пошкодженням NO-системи продуктами вільнорадикального окиснення (ВРО). Корекції ендотеліальної дисфункції шляхом збільшення активності NO сприяють антиоксидантні властивості БКК, особливо його ліпофільних представників дигідропіридинового ряду (амлодипін, лацидипін) [1, 4, 13.]. Так, ніфедипін призводить до збільшення NO за рахунок антиоксидантних механізмів, що інгібує відкладення ацетильованих ЛПНГ в ендотеліальній клітині за рахунок NO-ефекту [14]. При гіперхолестеринемії на фоні терапії ніфедипіном спостерігається покращення ендотеліальної функції за рахунок зменшення руйнування NO [1].

Ліпофільні БКК зменшують експресію молекул адгезії - ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину [19.].

Слід зазначити, що використання БКК при АГ сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка, покращує його діастолічну функцію, особливо у пацієнтів з АГ та ІХС [32]. За цим ефектом БКК перевершують діуретики та β -адреноблокатори, і поступаються лише інгібіторам АПФ та сартанам. Більшою мірою це притаманно для дилтіазему та верапамілу.

Амлодипін за рахунок збільшення тривалості напіврозпаду NO покращує функцію ендотелію, інгібує проліферацію гладком'язових клітин, запобігаючи цитокіноспосередкованому апоптозу [4, 53]. Через повільний початок дії,

застосування амлодипіну не викликає гострої гіпотензії [4, 60]. Препарат за умов використання 1 раз на добу забезпечує достовірне зниження артеріального тиску впродовж 24 годин [4].

До переваг БКК слід віднести їх метаболічну нейтральність щодо ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну [22]. Враховуючи те, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) великий ризик серцево-судинних ускладнень, особливо за умов наявної АГ, то препарати із групи БКК є першим вибором лікаря для даної категорії хворих.

Такими БКК є амлодипін і лерканідипін, що дозволяє застосовувати ці препарати у пацієнтів з ЦД, дисліпідемією та гіперурикемією [22, 23].

Як відомо, порушення бронхіальної прохідності у хворих з бронхіальною астмою та АГ супроводжується підвищенням артеріального тиску (АТ) [2, 3]. БКК на відміну від β -адреноблокаторів можна застосовувати у хворих з бронхіальною астмою [3], адже вони не тільки не викликають бронхоспазм, а навпаки сприяють слабкій бронходилатації. Крім того, в дослідженнях Бездітко Т. В., Польщикова С. Л. у хворих на бронхіальну астму на тлі АГ, було виявлено підвищення вмісту іонізованого кальцію (ймовірно обумовлене артеріальною гіпоксемією, гіперкапнією та ін.), тож застосування БКК у цієї групи хворих є патогенетично обґрунтованим [3].

Також БКК є препаратами вибору у хворих з патологією нирок.

На відміну від інших антагоністів дигідропіридинових БКК, лерканідипін стимулює вазодилатацію дрібних артерій діаметром <25 мкм [13].

Також, окрім гіпотензивної дії, важливе клінічне значення мають плейотропні ефекти лерканідипіну, такі як антиангінальний (антиішемічний), антиатерогенний, вазо- та ренопротективний, антиоксидантний і антипроліферативний [13].

Є публікації щодо ефективності застосування БКК у комплексній терапії хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом [24].

Також є низка публікацій щодо впливу БКК на активацію фібринолітичної активності крові. Механізм антиагрегантної дії БКК

пов'язаний з їх здатністю пригнічувати синтез тромбоксану А2 та стимулювати вивільнення простагліцину та NO [1, 14].

У мета-аналізі, опублікованому Turnbull F. [54], описано, що використання БКК у хворих з есенційною гіпертензією знизило частоту інсульту на 7% (порівняно зі схемами на основі діуретиків/β-блокаторів) і на 12% на відміну від схем на основі інгібіторів АПФ; проте БКК були менш ефективні, ніж діуретики, β-блокатори або інгібітори АПФ, у профілактиці серцевої недостатності.

Препарати із групи БКК застосовуються не тільки при захворюваннях серцево-судинної системи. Так, верапаміл наразі розглядається як лікарський засіб для лікування низки неврологічних і психічних розладів, таких як кластерний головний біль, біполярні розлади, епілепсія та нейродегенеративні захворювання [50]. Є дані щодо доцільності використання верапамілу при хворобі Альцгеймера [50]. Встановлено, що верапаміл має широкий терапевтичний спектр, включаючи антигіпертензивну, протизапальну та антиоксидантну дію, регуляцію функції гематоенцефалічного бар'єру за рахунок впливу на Р-глікопротеїн, а також корекцію гомеостазу клітинного кальцію, що може призвести до затримки початку хвороби Альцгеймера або полегшити симптоми пацієнтів [50].

Порушення регуляції клітинного гомеостазу Ca^{2+} при старінні та хворобі Альцгеймера призводить до мітохондріальної дисфункції, збільшення генерації активних форм кисню, аутофагії, порушення синаптичної пластичності, зниження тривалої потенціації, посилення тривалої депресії, втрати синапсів, смерті клітин і зрештою когнітивних порушень [42]. Таким чином, націлювання на порушений гомеостаз кальцію є одним з вірогідних варіантів профілактики та терапії хвороби Альцгеймера.

Використання БКК, у тому числі й верапамілу при нейродегенеративних захворюваннях є патогенетично обґрунтованим.

Цікаво, що БКК, у тому числі й верапаміл також використовувався як лікарський засіб для лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців [56], остеоартриті [43], кластерного головного болю [49], біполярних розладах [30],

діабет 2 типу [29], фармакорезистентній епілепсії [48] та хворобі Паркінсона [41].

Також є і етноспецифічні особливості ББК. Так, темношкірі гіпертоніки з низьким рівнем реніну, чутливістю до солі та збільшенням об'єму крові мають більш адекватну відповідь на ББК, ніж на інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або β -блокатори. Слід зазначити, на відміну від інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), ефект зниження АТ на тлі застосування ББК не посилюється при обмеженні натрію [51].

Досить цікавими є дані 23 РКД щодо впливу ББК на показники летальності порівняно із іншими класами гіпотензивних препаратів [61]. Порівняно з діуретиками, ББК, ймовірно, збільшували серйозні серцево-судинні події (співвідношення ризиків (ВР) 1,05, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,00 до 1,09, $P = 0,03$) і збільшення випадків застійної серцевої недостатності (ВР 1,37, 95% ДІ від 1,25 до 1,51), докази середньої достовірності). Порівняно з β -блокаторами ББК знижували такі наслідки: серйозні серцево-судинні події (ОР 0,84, 95% ДІ 0,77–0,92), інсульт (ОР 0,77, 95% ДІ 0,67–0,88, помірні докази) та серцево-судинну смертність (ОР 0,90, 95% ДІ від 0,81 до 0,99, докази з низькою достовірністю) [51].

Порівняно з інгібіторами АПФ, ББК зменшували частоту інсульту (ОР 0,90, 95% ДІ від 0,81 до 0,99, дані з низькою достовірністю) і посилення застійної серцевої недостатності (ОР 1,16, 95% ДІ від 1,06 до 1,28, низька достовірність). докази). Порівняно з блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), ББК зменшували частоту інфаркту міокарда (ВР 0,82, 95% ДІ від 0,72 до 0,94, докази середньої достовірності), проте посилювали застійну серцеву недостатність (ОР 1,20, 95% ДІ від 1,06 до 1,36, докази з низькою достовірністю) [51].

Досить цікавим виявились дані про те, що застосування ББК пов'язане зі зниженням ризику раку шлунка. Дослідниками було встановлено, що ББК тривалої дії (аHR: 0,47; 95% ДІ: 0,29-0,76) і дигідропіридини (аHR: 0,49; 95% ДІ: 0,32-0,73) мали більш значний протективний ефект порівняно із ніж

короткодійними БКК (аHR: 0,60; 95% ДІ: 0,36). -1,03) і недигідропіридиновими БКК (аHR: 0,76; 95% ДІ: 0,24-2,48) [39].

Слід уникати одночасного застосування БКК із різних підгруп, тому що дилтіазем і верапаміл є інгібіторами системи цитохрому P450 і сповільнюють метаболізм дигідропіридинових БКК, біотрансформація яких відбувається за допомогою CYP3A4, що призводить до розвитку надлишкового фармакологічного ефекту та виникнення побічних реакцій [6].

При використанні БКК слід враховувати і їхню хіральність. Добре відомо, що правообертальні (тобто R- або D-) і лівообертальні (тобто S- або L-) енантіомери можуть мати різні (іноді позитивні та доповнюючі один одного, іноді взаємно протидіючі) біологічні ефекти, що потрібно враховувати при виборі конкретного препарату при застосуванні його як компонента лікувальної тактики [58].

Крім того, при застосуванні рацемічних препаратів (тобто тих, які мають суміш еквімолекулярної кількості енантіомерів) часто виникає проблема щодо міжлікових взаємодій кожного з енантіомерів. В основі такої взаємодії, як правило, лежить вибірковий вплив на метаболізм одного з енантіомерів препарату. При різній біологічній активності енантіомерів це може змінювати силу дії ЛЗ і призводити до появи небажаних побічних явищ [37, 58].

Наприклад, верапаміл має 2 ізомери, що відрізняються за кінетикою та активністю. S-ізомер є більш активним, але володіє більш коротким періодом напіввиведення на відміну від R-ізомеру. Тому при внутрішньовенному введенні за рахунок вищої концентрації S-ізомеру, кардіотоксичні ефекти проявляються більше, ніж при пероральному прийомі [49, 52].

В дослідженнях на собаках, проведених Takahata O. було вивчено кумулятивні співвідношення доза-відповідь верапамілу у різних співвідношеннях енантіомерів R/S на електрофізіологічні та гемодинамічні характеристики серця [52]. Було встановлено, що периферичні та електрофізіологічні властивості верапамілу в основному пояснюються концентрацією S-ізомеру.

Лівообертальний L-ізомер верапамілу має більшу негативну інотропну, негативну хронотропну та негативну дромотропну активність, ніж D-ізомер. Значення вільної фракції в сироватці, об'єму розподілу та системного кліренсу є значно вищими для L-ізомеру після внутрішньовенного введення. Після перорального прийому D-ізомер досягає пікових концентрацій у плазмі крові, що в п'ять разів перевищують L-ізомер [49, 52, 54].

Амлодипін існує у вигляді рацемічної суміші право- і лівообертальних ізомерів [37]. Здатність блокувати кальцієві канали L-типу належить переважно лівообертаючому S-енантіомеру. Вивчення амлодипіну показало, що приєднання до дигідропіридинових рецепторів є стереоселективним і зв'язок з S(-)ізомером у 1000 разів сильніший, ніж з R(+) ізомером [28].

R-ізомер амлодипіну є відповідним за побічну дію амлодипіну – набряк гомілок. Енантіомер S-амлодипін та препарати на його основі – азамекс та ін. практично не викликають такою побічної реакції. Порівняно з рацемічним амлодипіном, S-амлодипін чинить еквівалентну антигіпертензивну ефективність у половинній дозі [38].

В дослідженнях Xiao et al. , було проведено порівняльне вивчення впливу S-амлодипін та лозартану калію на стан хворих із АГ та ЦД. Було встановлено, що за 3 роки використання S-амлодипін сприяє нормалізації рівня інсуліну натщесерце (мМО/л) та індексу чутливості до інсуліну (ISI) ($p < 0,05$) [57]. Це дозволяє радити S-амлодипін для лікування пацієнтів з АГ та порушенням толерантності до інсуліну [57].

Проте фармакологічна активність притаманна і R-ізомеру амлодипіну, який відповідає за вивільнення NO в ендотелії судин, тоді як S-ізомер такої активності зовсім не має [58, 59]. Досить цікавим є те, що рецепторні механізми дії R-ізомеру амлодипіну реалізуються через ангіотензинові рецептори AT2 та AT4 [59].

Усі БКК протипоказані при підвищеній чутливості до компонентів препарату [1, 6]. Недигідропіридинові БКК протипоказані пацієнтам із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, АВ-блокадою другого

або третього ступеня та синдромом слабкості синусового вузла через можливість спричинення брадикардії та погіршення серцевого викиду [6].

Дигідропіридинові БКК протипоказані при артеріальній гіпотензії тяжкого ступеня; шокі (включаючи кардіогенний шок); стенозі аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільній серцевій недостатності після гострого інфаркту міокарда[6].

При передозуванні препаратів або комбінаціях БКК між собою, можуть виникати токсичні явища. Їх прояви різноманітні. Насамперед передозування спричиняє виразну артеріальну гіпотензію, порушення AV-провідності, повної блокади серця, запаморочення, непритомність, кому та раптову смерть. Тяжке передозування БКК може спричинити розвиток набряку легенів, імовірно в результаті прекапілярної вазодилатації та підвищення транскапілярного тиску. Дигідропіридинові БКК при легкому та середньому передозуванні можуть викликати рефлекторну тахікардію; однак при сильному передозуванні можлива втрата селективності, що призводить до брадикардії [6, 40].

Некардіальні прояви передозування БКК можуть включати нудоту та блювання, вторинний метаболічний ацидоз та гіперглікемію - внаслідок блокади вивільнення інсуліну в підшлунковій залозі. Гіперглікемія вважається прогностичним показником тяжкості токсичності БКК [6]. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може зменшити спричинені БКК зниження серцевої скоротливості [6, 40].

1.2. Переваги та недоліки комбінації блокаторів кальцієвих каналів з іншими засобами

Враховуючи те, що патогенез захворювань серцево-судинної системи досить складний, монотерапія не завжди буває достатньо ефективною. Застосування препаратів із різних груп дозволяє вплинути на різні ланки патогенезу захворювань. Проте використання декількох препаратів часто зменшує комплаєнс хворих.

Тож застосування полікомпонентних препаратів, які діють на різні ланки патогенезу і не тільки більш активно знижують АТ, але можуть запобігати

ураженню органів-мішеней та зменшувати прояви побічних ефектів одне одного, є досить доцільне. БКК досить часто входять до складу комбінованих ЛЗ для лікування кардіологічних хворих та пацієнтів із порушеннями мозкового кровообігу.

На сьогодні БКК входять до таких комбінацій, як: комбінації з діуретиками; з інгібіторами АПФ; з сартанами, зі статинами, з бета-адреноблокаторами та потрібні комбінації [5, 6]. Окремо виділяють комбінації БКК- цинаризину з пірацетамом (фезам) та ін.

Слід зазначити, що в комбінаціях досить часто застосовують амлодипін у вигляді рацемічної суміші S-і R-ізомерів. Наявність R-ізомеру, як було це описано вище, сприяє вивільненню NO [32]. Останнє має велике значення для обґрунтування можливостей комбінації з іншими препаратами, що модулюють продукцію NO (статинами, інгібіторами АПФ). Так, статини сприяють активації ендотеліальної NO-синтази і амлодипін діє синергічно, стимулюючи продукцію NO. Амлодипін та інгібітори АПФ призводять до значного NO-залежного зниження нестачі в кисні в міокарді у експериментальних тварин, лікованих статинами [46.]. Синергізм NO-залежних механізмів дії амлодипіну та інгібіторів АПФ пояснюється ефектом блокування деградації кінінів інгібіторами АПФ та стимуляцією амлодипіном утворення кінінів через калікреїновий шлях [60].

При комбінації БКК з β -адреноблокаторами за допомогою комплементарних гемодинамічних механізмів спостерігається синергетична взаємодія. БКК зменшує рефлекторну α -адренергічну вазоконстрикцію, спричинену β -блокаторами, а β -блокатор сприяє зниженню ЧСС. Крім того, особливо у випадку комбінацій із дигідропіридиновими БКК, наявність β -блокатора мінімізує несприятливі гемодинамічні ефекти пов'язаної з БКК активації симпатичної та ренін-ангіотензинової структур. У цих комбінаціях не використовуються недигідропіридинові БКК через побоювання щодо надмірного пригнічення функції синусового вузла та порушень і атріовентрикулярної провідності [6, 60].

БКК часто комбінують із тіазидоподібними діуретиками. Дана комбінація дозволяє діяти на 2 основних компоненти регуляції артеріального тиску - на тонус судин і на об'єм циркулюючої крові. Перевагами такої комбінації є добра переносимість та метаболічна нейтральність [6]. Коли БКК додають до діуретика, антигіпертензивний ефект значно посилюється; і навпаки, коли порядок введення змінюється, потенціювання є менш очевидним.

У комбінованих засобах на основі БКК та діуретиками спостерігаємо саме адитивний ефект комбінації. Крім того, залучення діуретика до складу комбінації за рахунок зменшення об'єму плазми зменшує прояви таких побічних ефектів БКК, як набряки гомілок [6, 44, 51].

Найчастіше в медичній практиці засосовують комбінації БКК та інгібітору АПФ або сартану. Як правило, БКК визначають тривалість гіпотензивного ефекту. Крім того, БКК викликають стан негативного балансу натрію, що може посилити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ або сартанів [5, 6, 44, 51].

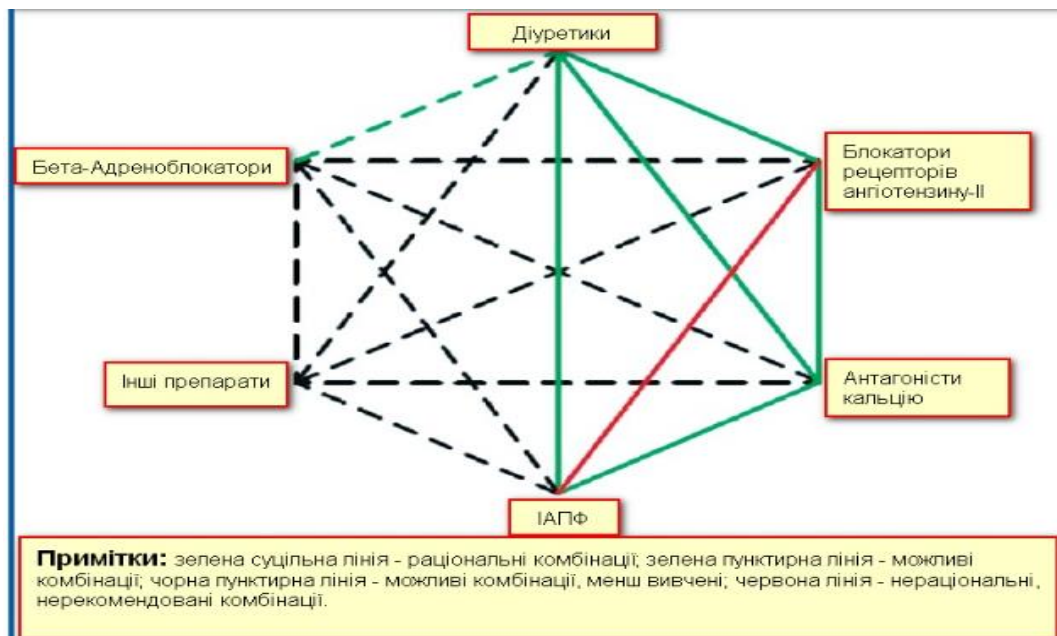


Рис. 1.2. Рекомендації щодо комбінованого застосування гіпотензивних засобів [42]

Міжнародні рекомендації щодо комбінованого застосування гіпотензивних засобів наведені на рис. 1.2. свідчать, що найбільш

дослідженими та перспективними є комбінації БКК із діуретиками та засобами, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

Висновки до розділу 1

1. БКК є досить часто застосовуєми препаратами. Лікарям, фармацевтам та пацієнтам необхідно знати про прояви побічних реакцій та шляхи їх попередження.

2. Використання комбінацій БКК з іншими ЛЗ є доцільним з точки зору впливу на різні ланки патогенезу захворювань серцево-судинної системи, із точки зору комплаєнса та з економічного боку.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі наших досліджень нами було оцінено ринок препаратів блокаторів кальцієвих каналів в Україні та визначено БКК, які підлягають реамбурсації.

На другому етапі нашого дослідження було проведено анкетування 53 лікарів амбулаторної мережі та стаціонарів щодо питань фармаконагляду при використанні блокаторів кальцієвих каналів. Для цього нами була розроблена анкета, яка включала дві частини і містила 25 питань (Додаток А).

Перша частина анкети містила 12 питань щодо бібліографічних дані (вік, стать, спеціальність, стаж роботи) та питанні щодо порядку здійснення фармаконагляду.

Друга частина анкети (8 питань) включала оцінку знань відносно питань раціонального та безпечного застосування блокаторів кальцієвих каналів. При обробці відповідей респондентів підраховували їх кількість по кожному пункту питання як у абсолютних значеннях, так і в відсотках.

На третьому етапі наших досліджень були проаналізовані випадки побічних реакцій (ПР) на монокомпонентні та комбіновні препарати БКК у м. Харкові та Харківській області, які надійшли до ДП «Державний експертний центр» МОЗ України за 2019-2022 рік.

Інформацію про випадки ПР було отримано при пасивному фармаконагляді методом спонтанних повідомлень із карток-повідомлень усіх закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області незалежно від форм власності згідно з наказом МОЗ України №898 (зі змінами) «Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду» від 27.12.2006 р.; наказу МОЗ України № 996 "Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України") від 26.09.2016 та наказу МОЗ України № 620 «Про внесення змін до стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду" від 05.04 2018 року [15, 16, 17] із залученням даних автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ).

Система АІСФ дозволяє цілодобова відправляти карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності лікарських засобів, як фахівцям у галузі медицини та фармації - лікарям, виробникам, фармацевтам, медичним сестрам та ін., так і пацієнтам або представникам пацієнтів до ДП «Державний експертний центр» МОЗ України в електронному вигляді.

Об'єктом дослідження були карти-повідомлення про випадки побічних реакцій препаратів, які згідно з класифікацією АТС відносять до групи – С08 Антагоністи кальцію [6].

Висновки до розділу 2

1. На першому етапі дослідження нами було досліджено наявність БКК на фармацевтичному ринку України та в реєстрі лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення.

2. На другому етапі нашої роботи була розроблено анкету та проанкетовано 53 лікарів амбулаторної мережі та стаціонарів щодо питань фармаконагляду при використанні блокаторів кальцієвих каналів.

3. На третьому етапі було проаналізовані випадки ПР БКК як монокомпонентних, так і в складі комбінацій) в Харківській області за період 2019-2022 роки.

РОЗДІЛ 3

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Огляд зареєстрованих препаратів блокаторів кальцієвих каналів в Україні

БКК досить велика група препаратів. Згідно АТС- класифікації лікарських засобів, у групі С08 – антагоністи кальцію виділяють монокомпонентні підгрупи: С08С – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини та С08D – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце.

За даними Державного реєстру лікарських засобів на 06.11.2023 року в Україні зареєстровано 104 монокомпонентних препаратів БКК.

У підгрупі С08С наразі зареєстровано 93 препарати (рис. 3.1).

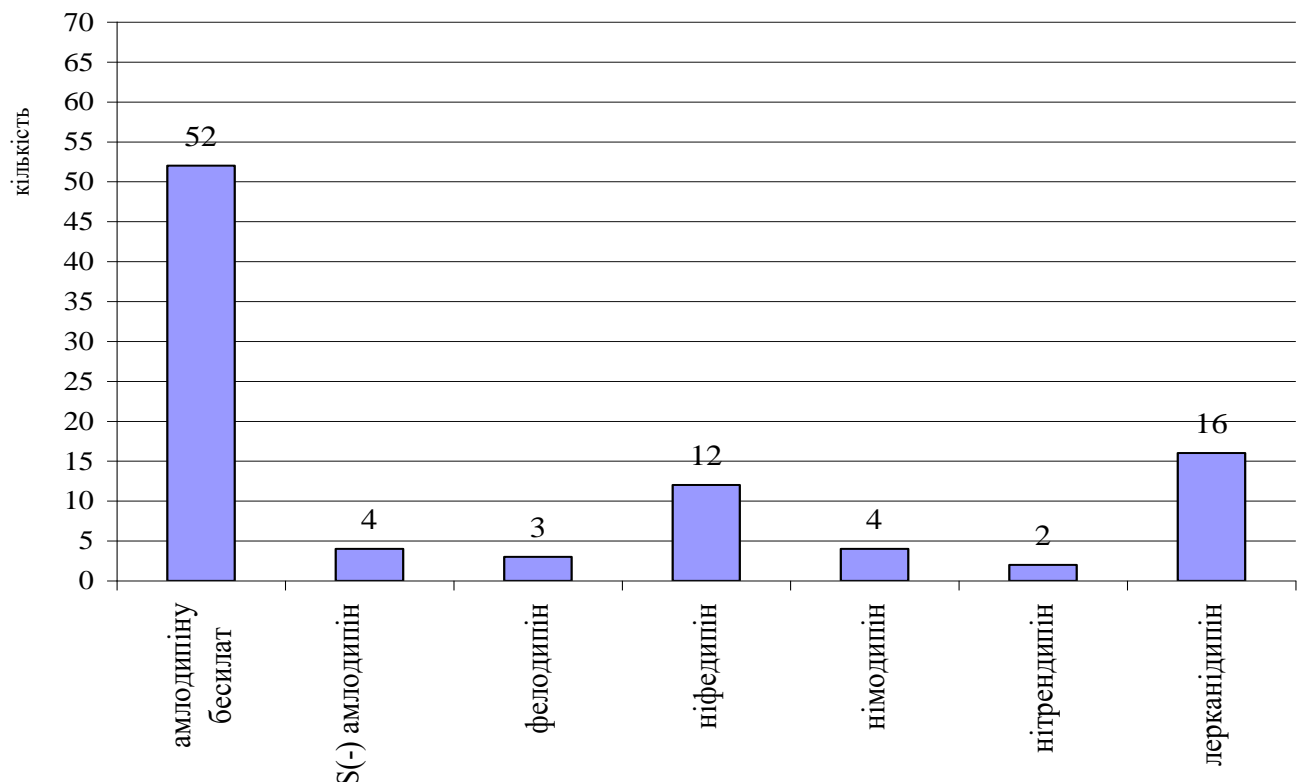


Рис. 3.1. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини, зареєстровані на фармацевтичному ринку України

Як видно із даних рис. 3.1, 62% – прийшлося на препарати амлодипіну, а мінімальна кількість 2,15% – на нітрендипін.

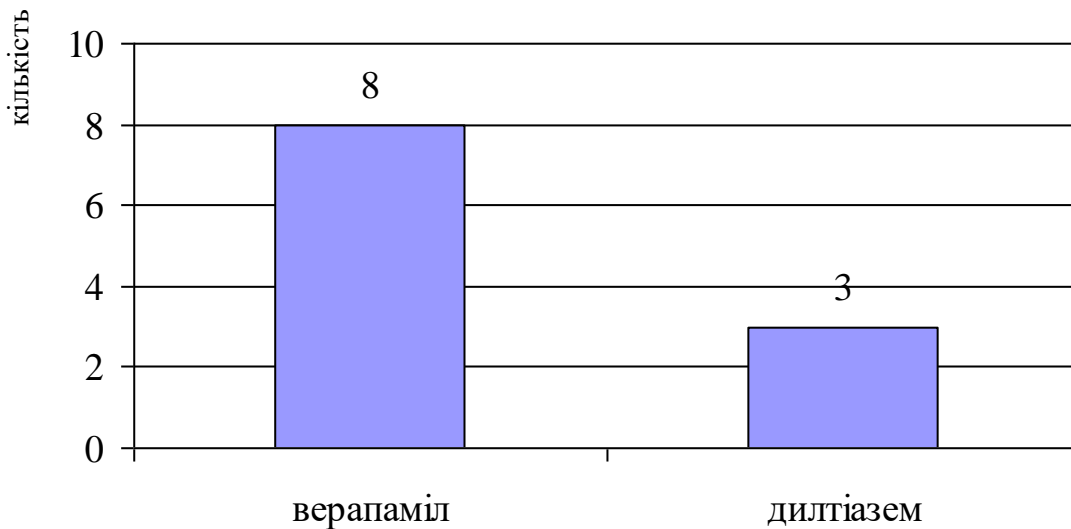


Рис. 3.2. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце, зареєстровані на фармацевтичному ринку України

Підгрупа C08D – селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце налічує 11 препаратів: 8 препаратів верапамілу та 3 препарати дилтіазему (рис. 3.2).

Більша кількість БКК прийшла на комбінації БКК із іншими препаратами. Наразі на фармацевтичному ринку України зареєстровано 176 подвійні комбінації БКК із іншими гіпотензивними засобами (рис.3.3).

Найбільша кількість засобів припадає на комбінацію БКК із сартанами (85 препаратів) та комбінацію БКК з інгібіторами АПФ (68 комбінацій), а найменша – на комбінацію БКК із діуретиками та статинами (6 препаратів).

Таким чином, на долю комбінацій БКК із засобами, що впливають на ренін-ангіотензинову системи приходиться 86,93% усіх подвійних комбінацій.

Слід зазначити, що в усіх комбінаціях із групи БКК був використаний амлодипін.

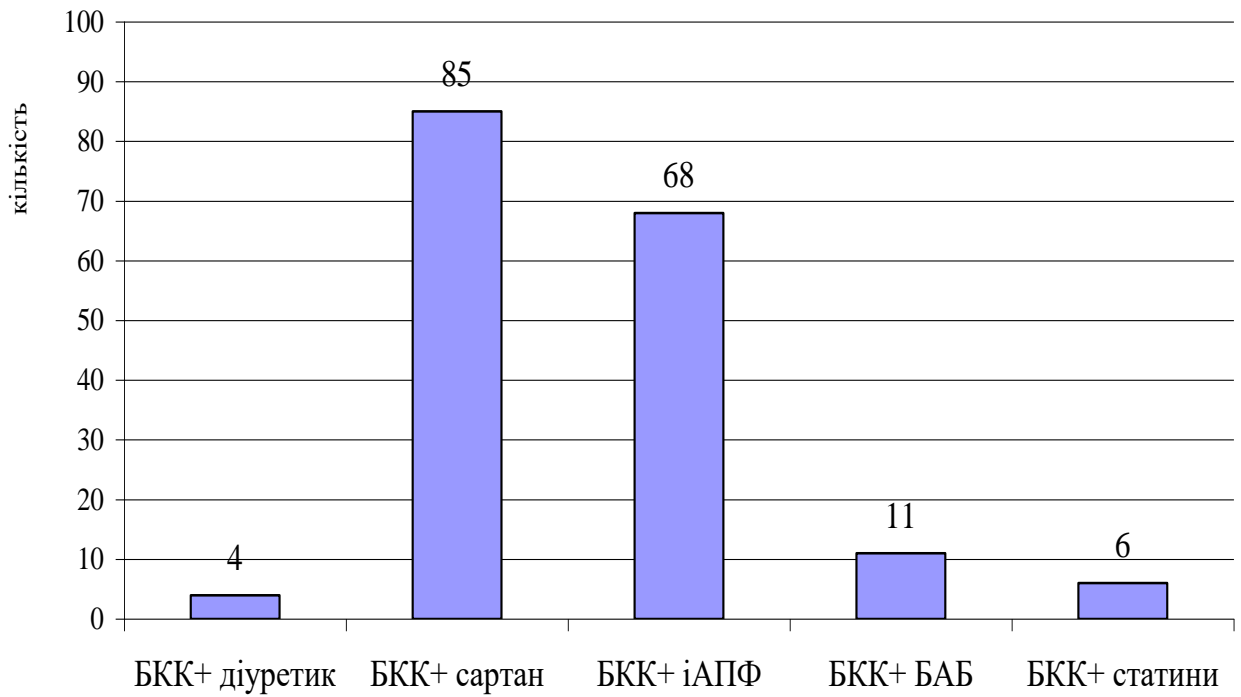


Рис. 3.3. Подвійні комбінації БКК, зареєстровані на фармацевтичному ринку України

Окрім подвійних комбінацій БКК, на фармацевтичному ринку України зареєстровано 36 потрійних комбінацій (рис. 3.4).

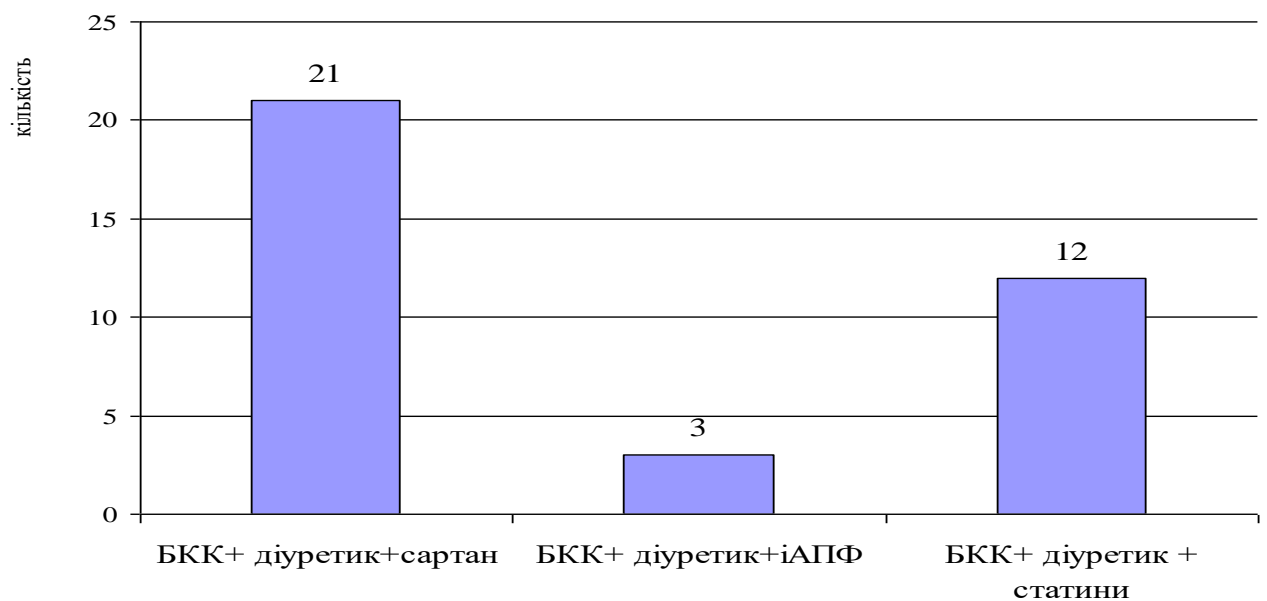


Рис. 3.4. Потрійні комбінації БКК, зареєстровані на фармацевтичному ринку України

А саме: БКК + діуретик + сартан – 21 препарат, БКК + діуретик + статин – 12 препарат та БКК + діуретик + іАПФ – 3 препарати. І знову на комбінацію БКК + діуретик + препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову системи приходиться 66,6% потрібних комбінацій.

У цілому, в структурі комбінованих препаратів БКК, доля комбінацій із засобами, що впливають на ренін-ангіотензинову системи приходиться 177 препаратів, що складає 84,3% усіх комбінованих препаратів.

Таким чином, кількість комбінованих засобів, що містять БКК більша, ніж монокомпонентних.

При аналізі даних реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02 2023 р. встановлено, що із 405 монокомпонентних препаратів реабурсаційного списку, 44 засоби належать до групи БКК (10,86%). Із них 36 препаратів амлодипіну, 4 верапамілу та 4 ніфедипіну (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Блокатори кальцієвих каналів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення

INN препарату	Форма випуску	Доза	Кількість препаратів вітчизняного виробництва	Кількість препаратів іноземного виробництва
Амлодипін (Amlodipine)	таблетки	5 мг	15	3
		10 мг	15	3
Верапаміл (Verapamil)	таблетки	40 мг	2	0
		80 мг	2	0
Ніфедипін (Nifedipine)	таблетки	10 мг	3	0
		20 мг	1	0

Таким чином, серед БКК, що підлягають реамурсації 38 препаратів вітчизняного виробництва та 6 – іноземних виробників (рис. 3.5).

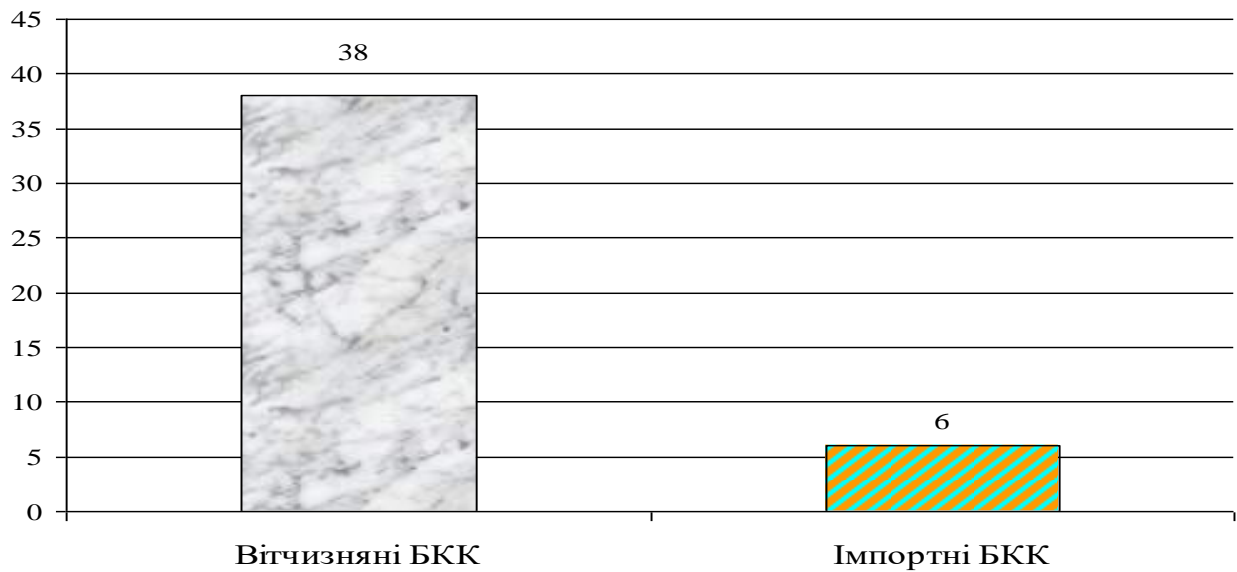


Рис. 3.5. Загальна кількість БКК, які підлягають реамурсації

Слід зазначити, що усі препарати верапамілу та ніфедипіну у реамурсаційних списках були лише вітчизняного виробництва (див. табл. 3.1).

3.2. Аналіз результатів анкетування лікарів щодо фармаконагляду блокаторів кальцієвих каналів

Дослідження з вивчення обізнаності з питань фармаконагляду лікарських препаратів, зокрема, блокаторів кальцієвих каналів (БКК), проводили шляхом опрацювання відповідей респондентів, отриманих при здійсненні анонімного опитування за попередньо розробленою анкетою. Всього були отримані відповіді на поставлені питання анкети, яка складалася з двох частин, від 53 лікарів-респондентів.

По-перше, було розглянуто частину анкети, що містила 12 запитань стосовно біографічних даних респондентів та загальної інформації з питань фармаконагляду.

На початку біографічного блоку питань були питання про вік та стать респондентів. При цьому встановлено, що 35,8% опитаних були у віці 36-45 років, а 32% - у віці 46-55 років (рис. 3.6).

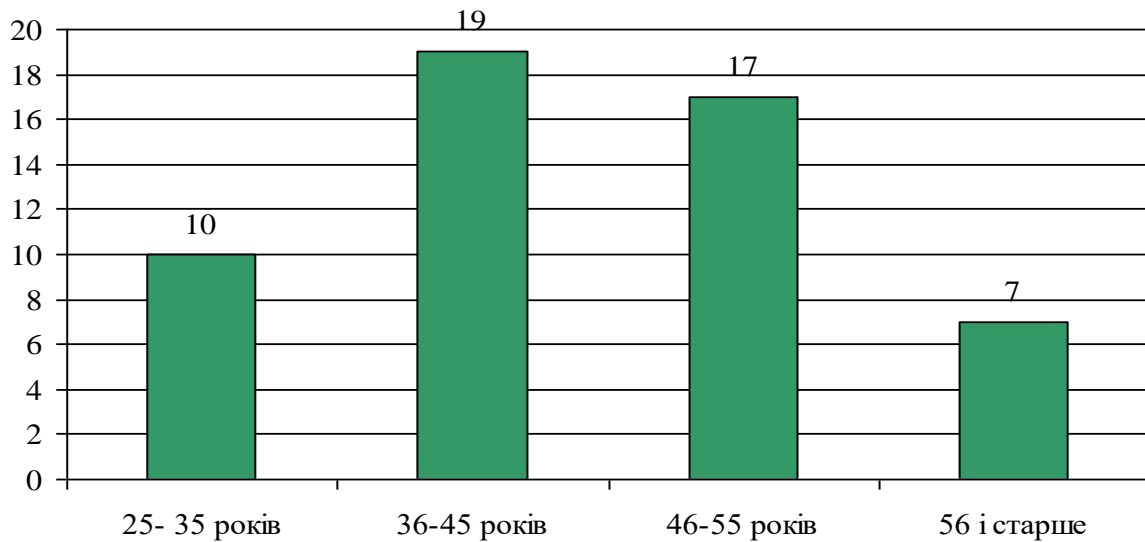


Рис. 3.6. Віковий діапазон респондентів

В контингенті опитаних переважали лікарі-жінки (83%) (рис. 3.7).

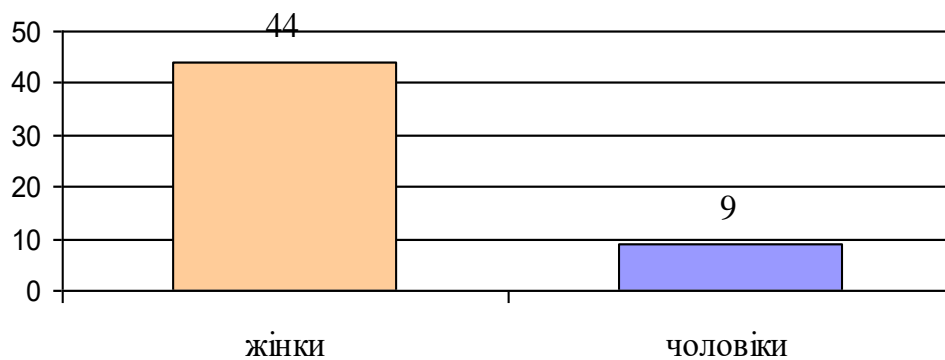


Рис. 3.7. Аналіз контингенту респондентів за статтю

Крім вищенаведеного, частина анкети, що стосується загальних даних про респондентів, включала також і питання про стаж роботи в лікувальному закладі та обійману посаду у ньому. У відповідь на них одержано дані, що найбільше наших опитаних мають стаж роботи в межах 31-35 років (10 осіб – 18,9%) (рис. 3.8). 9 осіб мають стаж роботи 26-30 років та по 8 осіб стаж 11-15 та 21-25 років, відповідно. Ще менш численними виявились інші категорії за стажем: до 5 року та понад 35 років, які об'єднали 4 та 2 респонденти, відповідно. Тож у дослідженні прийняли участь лікарі усіх вікових груп.

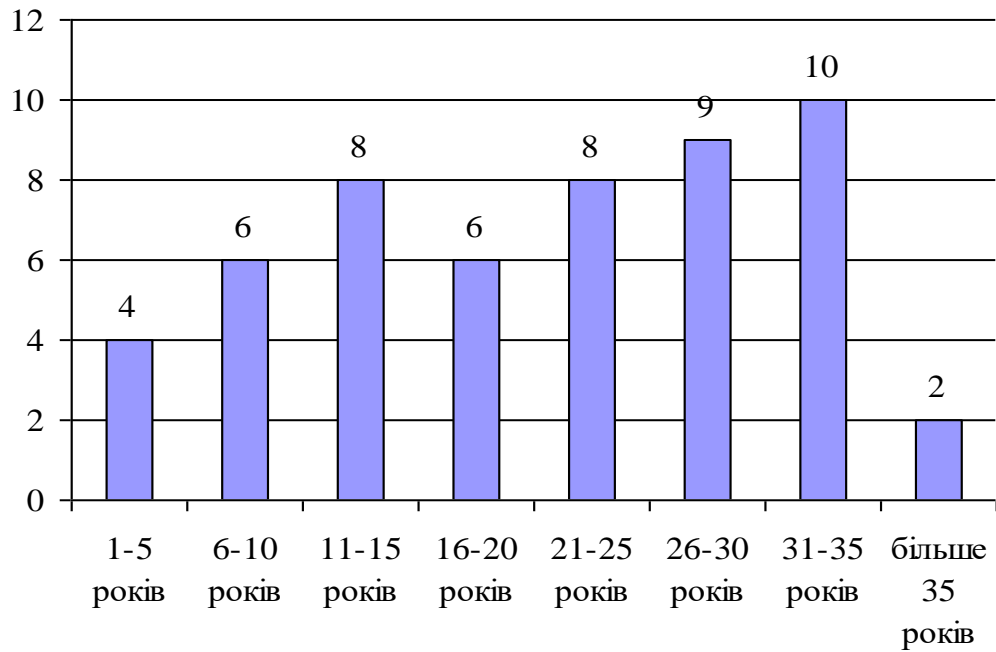


Рис. 3.8. Стаж роботи респондентів у лікувальних закладах

Стосовно посади наших респондентів у лікувальних закладах отримано такі дані (рис. 3.9): більшість учасників анкетування (28 осіб – майже 53%) є сімейними лікарями, 15 респондентів (28%) працюють лікарями-терапевтами, а значно менша частина опитаного контингенту обіймає посади завідувача відділення та лікарів-кардіологів, що відповідно складає 4 та 6 осіб.

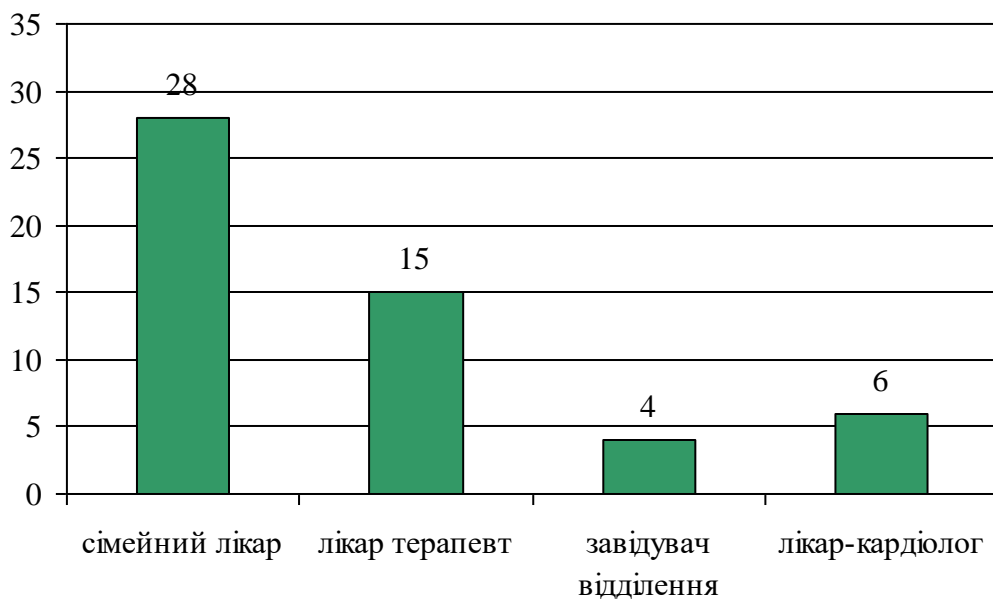


Рис. 3.9. Посада респондентів у лікувальному закладі

Подальші питання анкети стосувалися загальних принципів фармаконагляду, в тому числі ефективності та безпеки (побічні реакції тощо) лікарських засобів, зокрема блокаторів кальцієвих каналів.

Так, першим питанням цього блоку було запитання про джерела інформації, за допомогою яких респонденти поповнюють свої знання щодо ефективності та безпеки такої фармакологічної групи ліків, як блокатори кальцієвих каналів. Потрібно зауважити, що тут респонденти могли обирати кілька варіантів відповіді одночасно. Отже, при опрацюванні результатів визначали кількість згадувань (обрання) кожного дистрактора окремо. На це питання варіанти відповідей респондентів розподілились таким чином: всі без винятку опитані (100%) користуються для цього уніфікованим клінічним протоколом, також майже всі 50 та 48 осіб – використовують в своїй практиці інформацію, отриману з адаптованої клінічної настанови адаптованої клінічної настанови та на курсах підвищення кваліфікації, що відповідно становить приблизно 94% та 91% учасників анкетування (рис. 3.10).

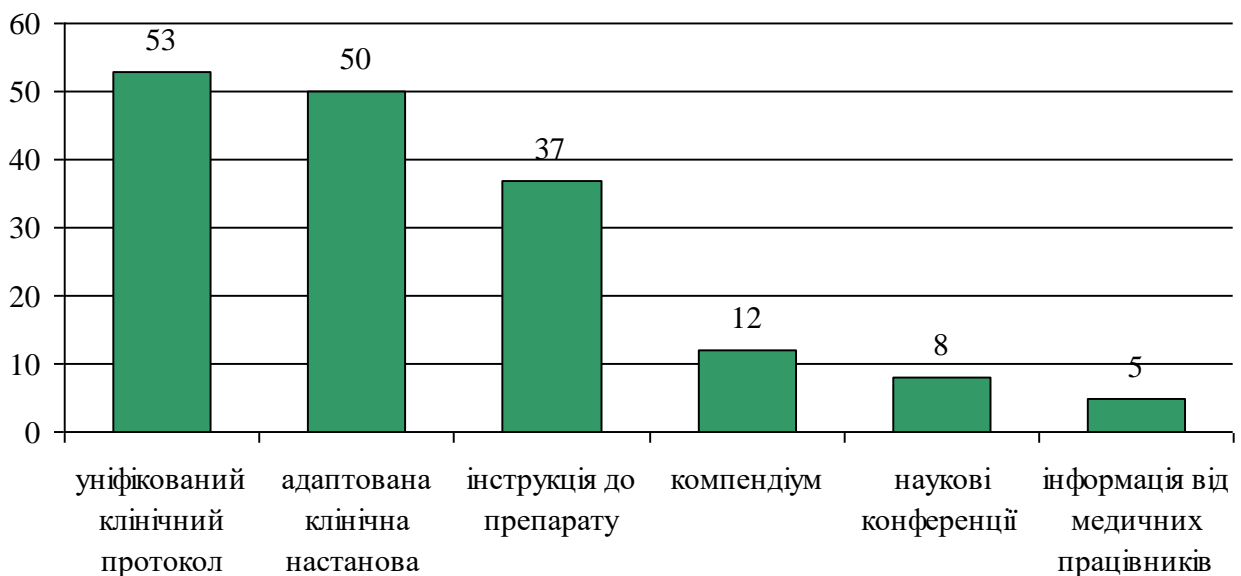


Рис. 3.10. Думка респондентів щодо джерел інформації про БКК

Такий варіант як «інструкції до препарату» обрали 37 опитаних, що склало 70%, а такі джерела як Компендіум, наукові конференції та форуми, інформація від медичних працівників, обирались значно рідше, а саме 12, 8 та 5 особами з-поміж опитаних, відповідно.

У наступному питанні анкети респондентам потрібно було вказати, чи надавали вони за останні 4 років інформацію до ДП «ДЕЦ МОЗ України» про побічні реакції та/або відсутність ефективності ліків. Відповідь «ні» на це питання обрали 15 осіб (28%), а відповідь «так» – 38 осіб (72%), що свідчить про те, що більше за дві третини опитаних надавали такі дані (рис. 3.11).

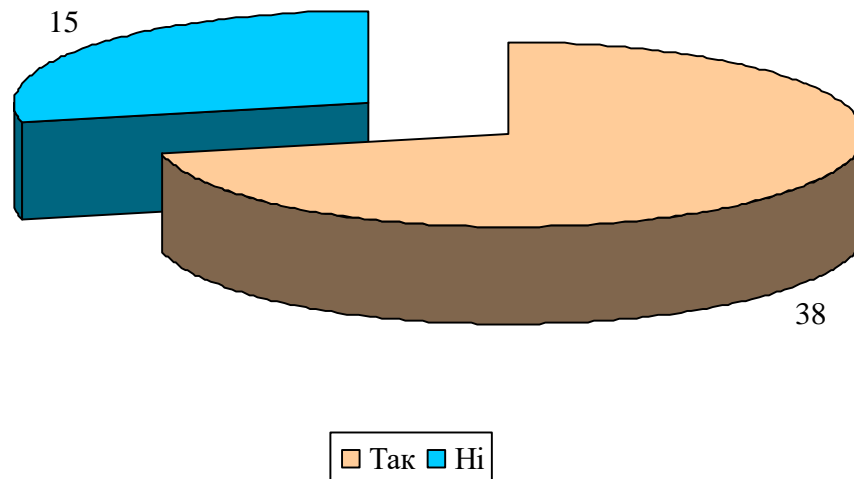


Рис. 3.11. Надання опитаними інформації до ДП «ДЕЦ МОЗ України»

Надалі респондентів спитали «Які функції системи фармаконагляду Вам відомі (виявлення, збір інформації щодо побічних реакцій або відсутності ефективності ліків)?», у якому також можна було обрати кілька варіантів відповіді. При цьому переважна більшість опитаних (50 осіб – приблизно 94%) обрали всі варіанти відповіді, наведені у даному питанні (4 пункти), а лише 3 особи, відповідно, вказали перший та другий пункт анкети у своїй відповіді.

Наступне питання анкети стосувалося термінів надання лікарями інформації щодо різних типів побічних реакцій та відсутності ефективності ліків. Тут респондентам також було запропоновано 4 підпункти, у яких потрібно було вказати відповідну кількість днів або годин, що дозволить оцінити обізнаність працівників лікувальних закладів з цього питання. В результаті встановлено, що всі 53 респонденти вірно вказали строки надання даних при відсутності ефективності при застосуванні лікарського засобу та у випадку розвитку побічної реакції лікарського засобу, вакцини, туберкуліну,

та/або відсутності ефективності лікарського засобу, та/або несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, що призвели до смерті пацієнта. 27 опитаних (51%) відповіли правильно про строки подання інформації при розвитку несерйозної побічної реакції/НППІ, і 50 осіб (94%) надання інформації при серйозних побічних реакціях/НППІ. Вочевидь, це зумовлено тим, що відбулися зміни у термінах надання інформації щодо ПР (згідно наказу № 898 від 27.12.2006 інформацію надавали при несерйозних ПР ЛЗ або ВЕ ЛЗ впродовж 15 діб від моменту, коли стався випадок ПР/ВЕ, а серйозних або летальних ПР ЛЗ - протягом 48 годин. Наразі ці терміни змінилися на такі: несерйозні ПР ЛЗ або ВЕ ЛЗ - протягом 90 діб від моменту, коли стався випадок ПР/ВЕ; серйозні ПР ЛЗ - протягом 15 діб; відсутність ефективності або летальний наслідок – 48 годин).

Наше опитування продовжило питання «Чи надавали Ви інформацію пацієнтам/представникам пацієнта щодо порядку заповнення ними карт-повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики?», на яке всі 100% учасників анкетування відповіли «Так».

При розгляді результатів відповідей на наступне питання, яке стосувалося визначення частоти заповнення карт-повідомлень на несерйозні побічні реакції, встановлено, що лише 19% опитаних з 53 опитаних робить це кожного разу, коли виникає така побічна реакція. При цьому заповнюють карти-повідомлення у разі виникнення несерйозних побічних реакцій у випадках, «коли про це нагадає керівництво» та «коли згадаю про необхідність надання інформації», наразі 20 та 18 учасників анкетування, що становить майже 38% та 34%, відповідно. При розвитку серйозних ПР карти заповнювали або готові заповнювати у разі виникнення ПР 100% опитаних.

Далі анкетування продовжила друга частина анкети, що стосувалася переважно умов раціонального (ефективного та безпечного) застосування лікарських препаратів-блокаторів кальцієвих каналів.

Так, респондентам було поставлене запитання «Чи надаєте Ви рекомендації пацієнтам щодо немедикаментозної корекції артеріального тиску (відмова від тютюнопаління, здорове харчування, обмеження вживання солі та алкоголю, підтримання оптимальної маси тіла, достатнього рівня фізичного навантаження тощо)?», на яке відповідь «Так» надали всі 53 учасника анкетування.

Наступним було запитання про частоту призначення блокаторів кальцієвих каналів пацієнтам. На це питання переважна більшість респондентів (49 осіб – 92,5%) відповіла, що вони здійснюють такі призначення щодня, а решта опитаних (4 особи) надала відповідь «1-2 рази на тиждень». Інші варіанти відповідей респонденти не обирали.

Анкетування продовжило питання «Побічні реакції поділяються на чотири типи: А, В, С, D. Які ПР БКК Ви спостерігали у Ваших пацієнтів за останні 4 роки?», на яке 51 респондент (96%) надав відповідь «А» (тип ПР), а ще 2 опитаних обрали варіант «В» (рис. 3.12). Інших типів побічних реакцій серед пацієнтів наших лікарів-респондентів не спостерігалось.

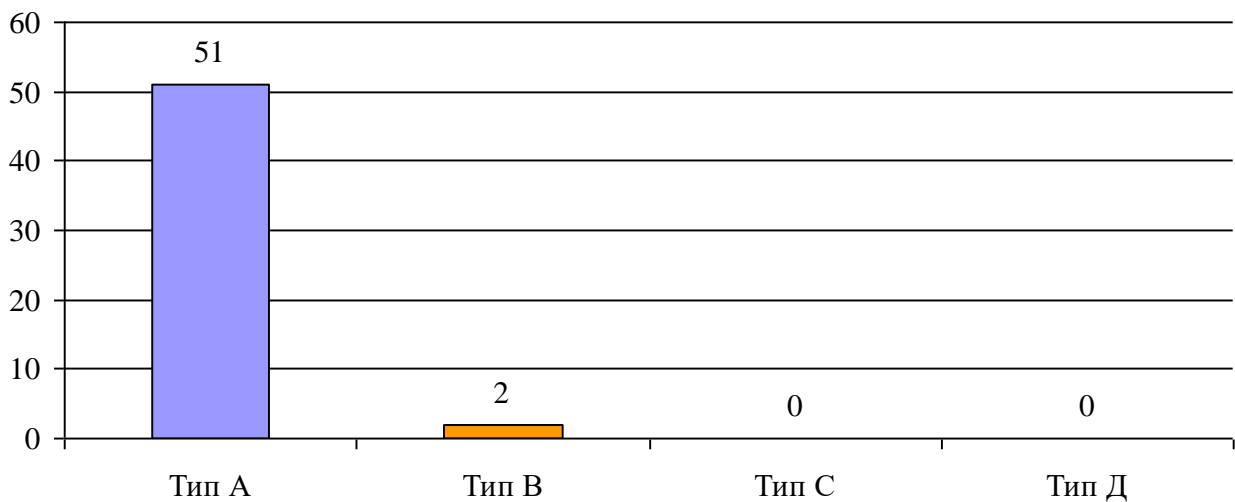


Рис. 3.12. Типи ПР, спричинені БКК, за останні 4 роки (за спостереженнями респондентів)

Після цього респондентів спитали, яким препаратами серед блокаторів кальцієвих каналів та чому вони надають перевагу під час призначення лікування. Думка опитаних з цього питання була такою: 30 спеціалістів (56,6%)

вказали, що вибір залежить від стадії захворювання, а 23 особи (43,4%) – від супутніх захворювань

Також у запропоновану респондентам анкету входило питання «Чи впливає хіральність лікарських засобів на їхні фармакологічні та побічні ефекти?». В результаті встановлено, що переважна більшість респондентів не знайома з названою властивістю хімічних сполук та не знає, як це впливає на ефективність та безпечність лікарських засобів, оскільки 45 опитаних обрали у цьому питанні варіант «Не знаю», а це становить 85% усіх учасників анкетування. При цьому варіант відповіді «Так» (правильна відповідь) надали лише 8 респондентів, що склало 15% (рис. 3.13).

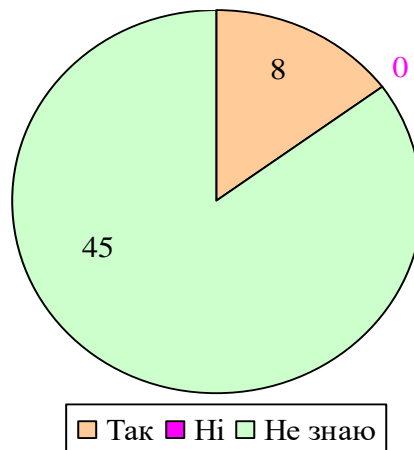


Рис. 3.13. Відповідь респондентів про роль хіральності ліків

Логічним продовженням вищенаведеного питання було таке про наявність серед блокаторів кальцієвих каналів препаратів з активними хіральними формами (із проханням навести приклади).

На нього респонденти відповіли аналогічно попередньому питанню, вказавши «Не знаю» у 85% випадків, а також «Так» у 15% випадків (азамекс, семлопін). Варіант «Ні» не обрав жоден респондент, так само, як і в жодному випадку (незалежно від відповіді) не було наведено прикладів таких препаратів.

Наступне питання було «Як часто зустрічаються у Вашій практиці побічні реакції/відсутність ефективності БКК (по відношенню до кількості призначень БКК)» ?

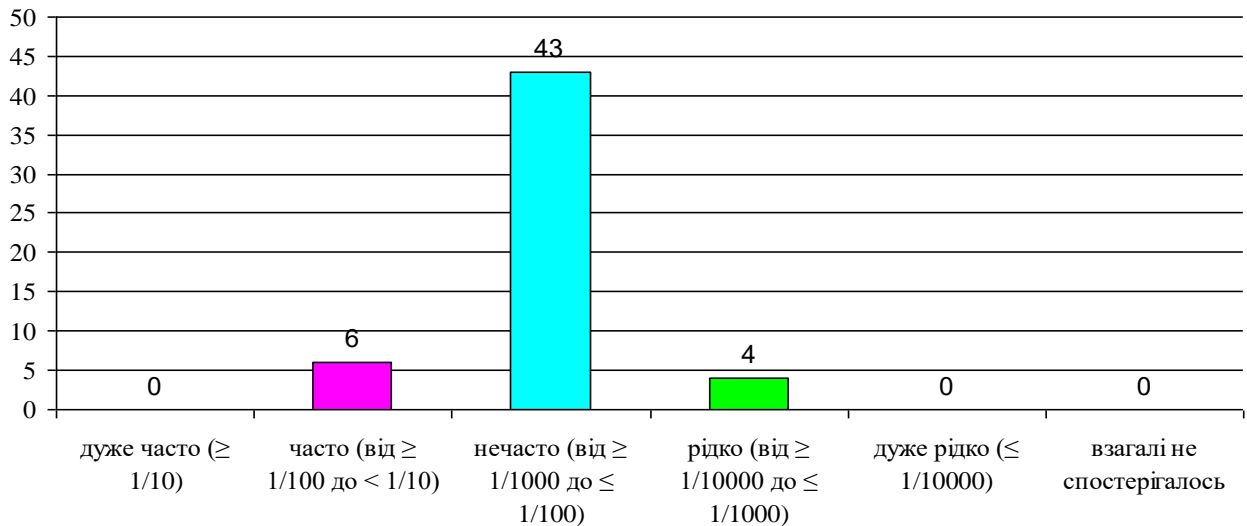


Рис. 3.14. Відповідь респондентів про частоту ПР/ВЕ відносно кількості призначених ними БКК

Відповідь «рідко» обрали 4 лікарів-респондентів (7,54%), а варіант відповіді «нечасто» - 43 особи (81,1%), часто – 6 (11,3%), при тому, що такі варіанти, як «дуже часто», «дуже рідко» та «взагалі не спостерігалось» учасниками анкетування не обирались (рис. 3.14).

В останньому питанні анкети респондентам було запропоновано навести приклади несумісностей БКК з іншими ЛЗ або такі комбінації, які є потенційно небезпечними. Серед таких комбінацій респонденти вказали верапаміл + хінідин, верапаміл + інгаляційні анестетики, амлодипін + кларитроміцин, амлодипін + кетоконазол, дилтіазем + івабардин. Лікарі-кардіолого також вказали, що разом із дилтіаземом слід з обережністю застосовувати препарати ацетилсаліцилової кислоти через підвищений ризик виникнення кровотеч.

Таким чином, при опрацюванні та узагальненні відповідей респондентів на питання обох частин анкети встановлено, що опитані проявляють відповідальність та зацікавлення до запропонованої тематики, а також демонструють досить добру обізнаність як у загальних аспектах фармаконагляду, так і щодо окремих питань ефективності та безпеки таких лікарських засобів, як блокатори кальцієвих каналів.

Проте, потрібно зазначити, що існують і певні складнощі в цьому плані. Так, встановлено, що респонденти не достатньо орієнтуються у питанні стосовно такої особливості блокаторів кальцієвих каналів, як хіральність та її вплив на ефективність та безпеку цієї групи препаратів. Встановлений факт корисно врахувати при складанні програми курсів підвищення кваліфікації лікарів або при розробці тематичних семінарів для них.

Крім цього, слід зауважити, що далеко не всі працівники лікувальних закладів і не завжди вчасно оформлюють повідомлення про виникнення побічних реакцій препаратів або відсутність їх ефективності, що впливає надалі на якість фармаконагляду та медичної допомоги в цілому. Отже, в такому випадку є доцільним приділити більше уваги роз'яснювальній роботі та підвищенню мотивації лікарів стосовно необхідності фіксації та надання такої інформації.

3.3. Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції блокаторів кальцієвих каналів у м. Харків та Харківській області

Нами проаналізовані карти повідомлення про випадки ПР БКК у м. Харків та Харківській області за період 2019- 2022р. Результати наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Кількість випадків ПР блокаторів кальцієвих каналів за 2019-2022 рр. у м. Харків та Харківській області

Карт-повідомлень	2019 р.	2020 р.	2021 р.	2022 р.	Усього за 4 роки
Усього	2337	1999	1419	241	5996
З них на препарати для дікування ГХ та ІХС	147	78	59	20	304
Кількість повідомлень про ПР БКК	77	33	29	4	143

Встановлено, що в 2019 році кількість карт-повідомлень про випадки ПР/ВЕ БКК склала 3,35% по відношенню до загальної кількоста карт та 52,38% від усіх препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи. В 2020 році цей показник склав 1,65% та 42,3%, відповідно, в 2021 році 2,04% та 49,1%, відповідно та 2022 році – 1,66% та 20%, відповідно. Значне зниження кількості кар-повідомлень про ПР у 2022 році у м. Харків та Харківській області обумовлено військовою агресією Російської Федерації проти України.

В цілому, за 4 роки спостереження ПР БКК склали 2,38% від усіх випадків ПР ЛЗ та 47,03% від усіх ПР препарати для лікування ГХ та ІХС (див. табл. 3.2).

БКК, на які надійшли повідомлення про випадки ПР у м. Харків та Харківській області застосовували для лікування кардіологічних захворювань.

Нами було встановлено, що серед препаратів для лікування цих захворювань, доля монокомпонентних БКК, що викликали ПР складає 48%, доля комбінованих препаратів – 52% (рис. 3.15).

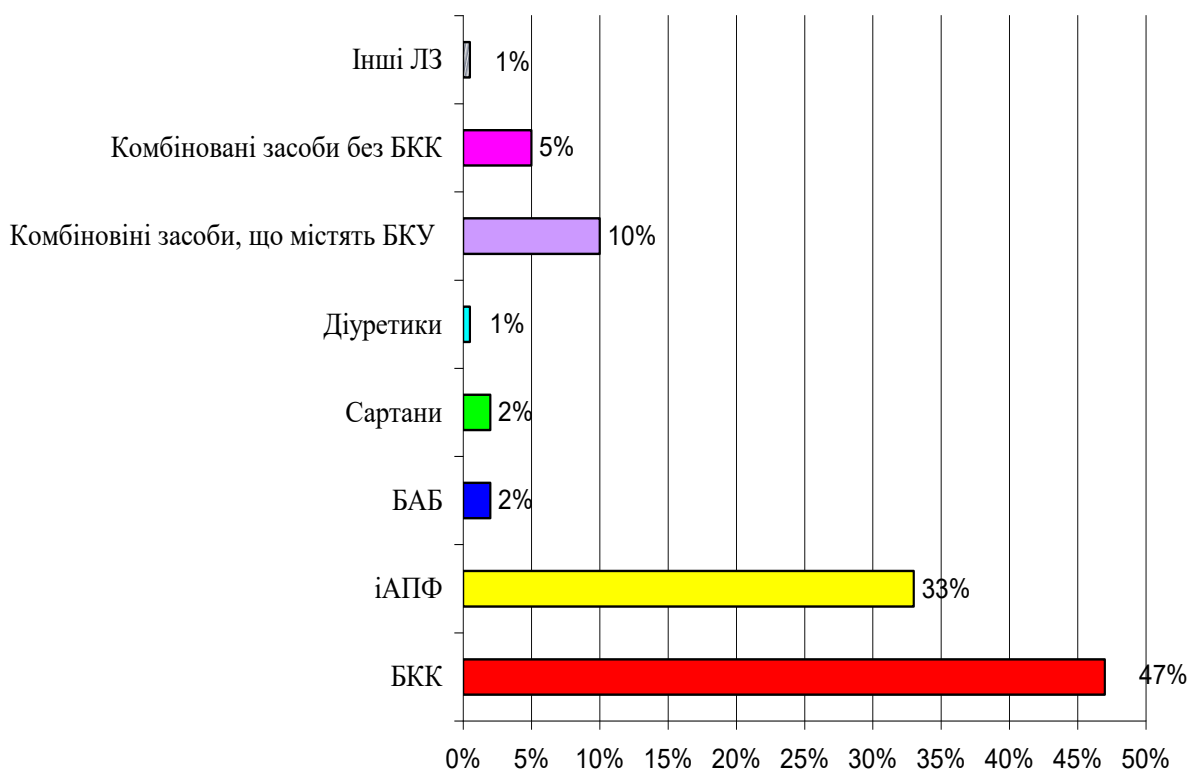


Рис. 3.15. Розподіл випадків ПР ЛЗ, які застосовують при лікуванні кардіологічних захворювань

Встановлено, що серед монокомпонентних засобів, на групу БКК надійшло 47% усіх карт-повідомлень про випадки ПР, на інгібітори АПФ 33%, сартани та блокатори β -адренорецепторів по 2%, діуретики – 1%, інші -2% (рис. 3.15).

Проте кількість карт-повідомлень про випадки ПР серед комбінованих засобів більша для комбінацій із БКК - 10%, без БКК – 5% (рис. 3.6).

Таким чином можна зробити висновок про те, що доля БКК у структурі ПР кардіологічних засобів в середньому складає 48%. 29,37% ПР БКК спостерігались у чоловіків, 70,62% у жінок (рис. 3.16), тож можна зробити попередній висновок про наявність певної гендерної диспропорції ПР даної групи ЛЗ.

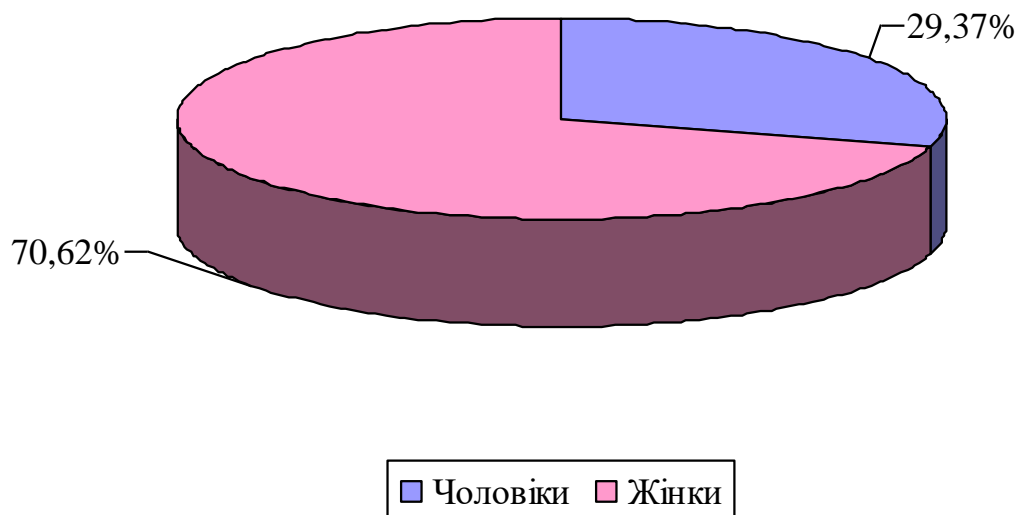


Рис. 3.16. Розподіл ПР блокаторів кальцієвих каналів за статтю пацієнтів

Дослідження показало (рис. 3.17), що найбільше карт-повідомлень про ПР БКК прийшло на вікову групу 71-80 років (30,76% усіх ПР БКК) та 61-70 років (27,97%).

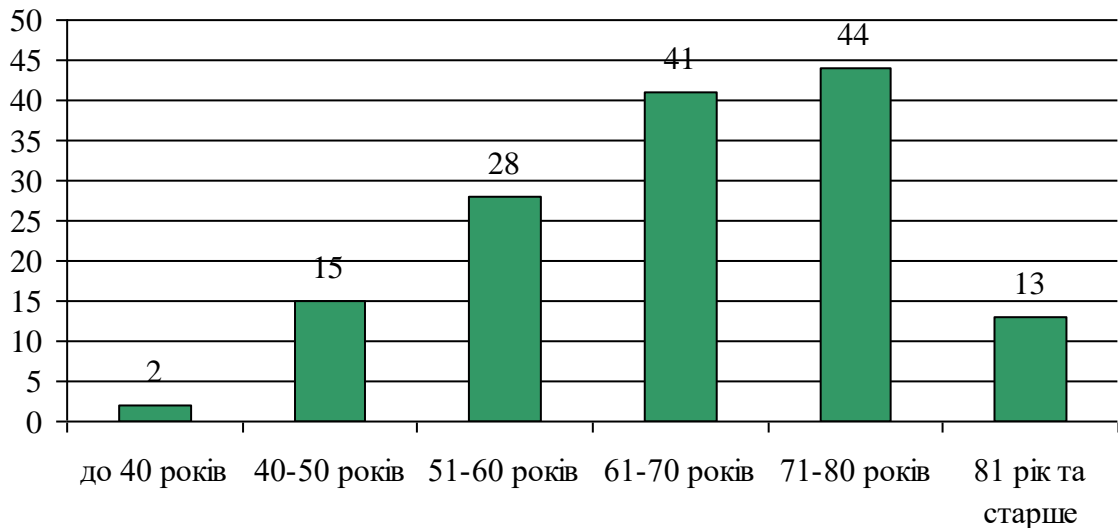


Рис. 3.17. Віковий діапазон пацієнтів, що мали ПР блокаторів кальцієвих каналів за період 2019-2022 рр. у м. Харкові та Харківській області

Встановлено, що найбільше карт-повідомлень про ПР було на монокомпонентні БКК, серед яких найбільше повідомлень стосувалось амлодипіну (93 повідомлення) що склало 65,03% усіх ПР БКК (табл. 3.3 та рис. 3.18).

Таблиця 3.3

Кількість карт-повідомлень про ПР блокаторів кальцієвих каналів за період 2019-2022 рр. у м. Харкові та Харківській області

Препарат, INN	2019	2020	2021	2022	Усього
Амлодипін	51	19	20	3	93
Ніфедипін	4	2	2	0	8
Лерканідипін	1	0	0	0	1
Фармадипін	3	2	0	0	5
Верапаміл	3	1	0	0	4
Фелодипін	0	1	0	0	1
Комбіновані препарати	15	8	7	1	31
Усього за рік	77	33	29	4	143

Примітка: INN – міжнародна непатентована назва ЛЗ

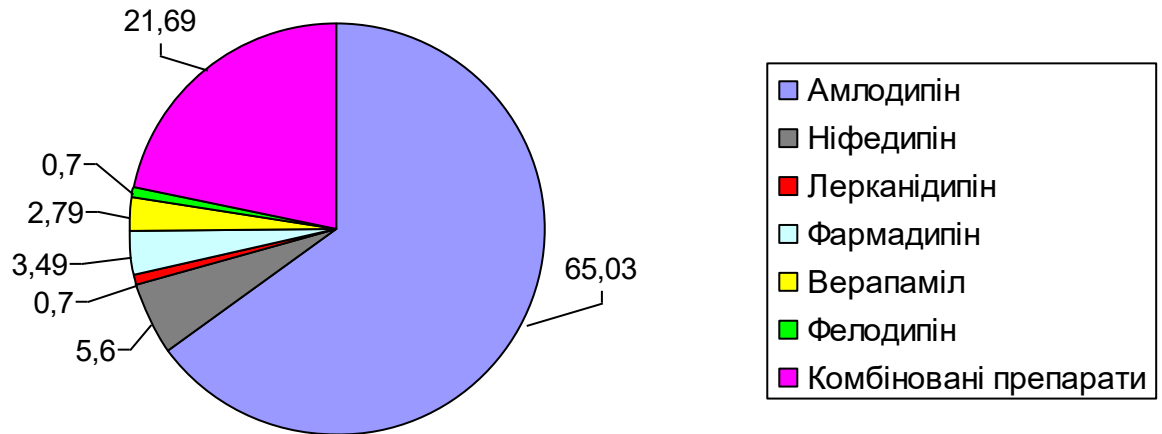


Рис. 3.18. Розподіл препаратів (%) із групи БКК, які спричинили побічні реакції

На наш погляд більша кількість ПР амлодипіну (65,03%) серед усіх БКК, обумовлена його широким призначенням (входить до реамбурсаційного списку).

При аналізі випадків ПР БКК встановлено, що 121 випадків відносяться до побічних реакцій типу А (дозозалежних), 22 – до типу В (не залежать від дози (рис. 3.19). Серйозних побічних реакцій БКК зареєстровано 3 (ангіоневротичний набряк), що склало 2,09% усіх ПР групи. Летальних наслідків при застосуванні БКК за 4 років моніторингу ПР не було.

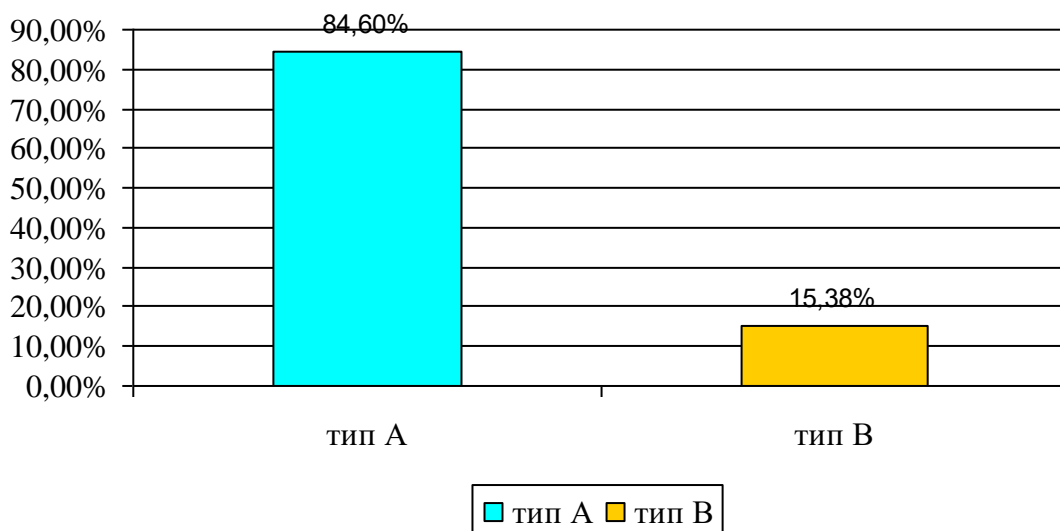


Рис. 3.19. Розподіл побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів за типом реакції

Найчастіше серед ПР БКК спостерігались набряки гомілок, почервоніння обличчя та гіпотензія(табл. 3.). Периферичні набряки при використанні БКК, ймовірно, пов'язані з перерозподілом рідини з внутрішньосудинного простору в інтерстицій. Вони можуть виникнути протягом 2-3 тижнів після початку терапії БКК. При виникненні ПР БКК у 38,45% випадків препарат відміняли, в 18,18% зменшували дозу препарату або призначали засоби корекції ПР (рис. 3.20).

Таблиця 3.4.

Прояви побічних реакцій БКК, виявлені в процесі моніторинга

ПР блокаторів кальцієвих каналів	Наявність проявів ПР у картах повідомленнях
Запаморочення	36
Сонливість	17
Набряк щиколоток, стоп або гомілок	112
Головний біль	92
Почервоніння обличчя	87
Тахікардія	64
Гіперплазія ясен	1
Алергічні реакції (висип, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк)	22
Судоми м'язів	2
Гіпотензія	89
Атріовентрикулярна блокада	3
Втома	32
Припливи	17
Кашель	34
Біль у животі, нудота, диспепсія	21
Порушення сечовиділення	1
Порушення зору	1

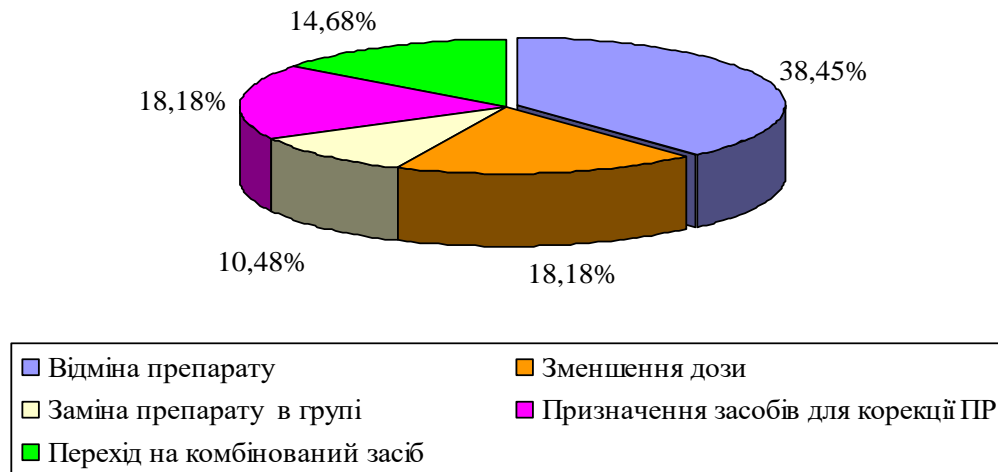


Рис. 3.20. Шляхи корекції побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів

Таким чином можна зробити висновок про те, що побічні реакції БКК за період 2019-2022 рр. відповідали заявленим в інструкції до медичного застосування ліків, їх частота та важкість також не відрізнялись від тих, що описані в літературі [6].

Слід зазначити, що коли реєструвалась ПР на комбінації БКК+іАПФ+діуретик, то в ½ випадків було вказані, як ПР типові для іАПФ (сухий кашель), так і БКК (набряк гомілок, почервоніння обличчя). Це свідчить про те, що синергізм буває не лише для фармакологічних ефектів, але й для побічних ефектів також.

Висновки до розділу 3

1. При аналізі даних реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02 2023 р., встановлено, що із 405 монокомпонентних препаратів реімбурсаційного списку, 44 засоби відносяться до групи БКК.

2. Проведене та вищеописане дослідження у формі анонімного анкетного опитування дозволило вивчити та проаналізувати ступінь обізнаності лікарів із питань фармаконагляду, в тому числі щодо властивостей блокаторів кальцієвих каналів, а також виявити аспекти, які потрібно додатково опрацювати та вдосконалити.

3. Отримана інформація в ході проведення анкетування дає підстави вважати, що підвищення обізнаності опитаних з окремих питань фармакологічної характеристики БКК та якості фармаконагляду є обґрунтованим та сприятиме покращенню ефективності та безпеки фармакотерапії препаратами названої фармакологічної групи.

4. Побічні реакції БКК, зареєстровані у м. Харків та Харківській області за період 2019-2022 рр. відповідали заявленим до інструкції до медичного застосування ліків, їх частота та важкість також не відрізнялись від тих, що описані в літературі. Більша кількість ПР амлодипіну (65,03%) серед усіх БКК, обумовлена його широким призначенням (входить до реамбурсаційного списку). Виявлено дисбаланс між кількістю зареєстрованих комбінацій ЛЗ із БКК та кількістю ПР на цю підгрупу. Вочевидь, це обумовлено тим, що комбіновані препарати з БКК не входять до переліку засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення.

5. Виявлено статеву диспропорцію ПР БКК - у чоловіків ПР спостерігались в 2,4 раза рідше, ніж у жінок.

6. При застосуванні комбінованих препаратів (БКК+ іАПФ+діуретик), в ½ типові ПР спостерігались і для іАПФ (сухий кашель), і для БКК (набряк гомілок, почервоніння обличчя). Це свідчить про те, що синергізм буває не лише для фармакологічних ефектів, але й для побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. При аналізі даних реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02 2023 р., встановлено, що із 405 монокомпонентних препаратів реімбурсаційного списку, 10,86% засоби відносяться до групи БКК. Виявлено дисбаланс між кількістю зареєстрованих комбінацій ЛЗ з БКК та кількістю ПР на цю підгрупу. Вочевидь, це обумовлено тим, що комбіновані препарати з БКК не входять до переліку засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення.

2. Проведене та вищеописане дослідження у формі анонімного анкетного опитування дозволило вивчити та проаналізувати ступінь обізнаності лікарів із питань фармаконагляду, в тому числі щодо властивостей блокаторів кальцієвих каналів, а також виявити аспекти, які потрібно додатково опрацювати та вдосконалити.

3. Отримана інформація в ході проведення анкетування дає підстави вважати, що підвищення обізнаності опитаних з окремих питань фармакологічної характеристики БКК та якості фармаконагляду є обґрунтованим та сприятиме покращенню ефективності та безпеки фармакотерапії препаратами названої фармакологічної групи.

4. Побічні реакції БКК, зареєстровані у м. Харків та Харківській області за період 2019-2022 рр. відповідали заявленим до інструкції до медичного застосування ліків, їх частота та важкість також не відрізнялись від тих, що описані в літературі. За 4 роки спостереження ПР БКК склали 2,38% від усіх випадків ПР ЛЗ та 47,03% від усіх ПР препарати для лікування ГХ та ІХС. Це свідчить про необхідність ретельного моніторингу стану пацієнтів перед та підчас призначення препаратів даної групи. більша кількість ПР амлодипіну (65,03%) серед усіх БКК, обумовлена його широким призначенням (входить до реімбурсаційного списку).

5. Встановлено наявність певної статевої диспропорції ПР БКК, які спостерігались у чоловіків в 2,4 раза рідше, ніж у жінок. Проведене

дослідження свідчить про потребу більш ретельного дослідження гендерної специфічності ПР групи.

6. При застосуванні комбінованих препаратів (БКК+ іАПФ + діуретик), в половині випадків типові ПР спостерігались і для іАПФ (сухий кашель), і для БКК (набряк гомілок, почервоніння обличчя). Це свідчить про те, що синергізм буває не лише для фармакологічних ефектів, але й для побічних ефектів.

7. Результати проведенного післяреєстраційного моніторингу ПР блокаторів кальцієвих каналів у м. Харків та Харківській області є корисними для фахівців з питань фармаконагляду в Україні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антагоністи кальцію: гемореологічні ефекти у хворих серцево-судинною патологією (огляд літератури) / М. М. Кишко, М. В. Бичко, І. І. Когутич та ін. . *Науковий вісник Ужгородського університету: серія: Медицина* / відп. ред. В.І. Русин. – Ужгород : УжНУ, 2004. – Вип. 23. – С. 65-71.
2. Барна О. М. Європейське керівництво з артеріальної гіпертензіїє 2007. Аналіз основних позицій щодо ведення жінок у період перименопаузи / О.М. Барна *Мед. аспекти здоров'я жінчини*. 2008. № 6 (15). С. 12-14
3. Бездітко Т. В., Польщикова С. Л. Особливості лікування хворих на бронхіальну астму у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Астма та алергія*. 2011.№ 3. С.20-22.
4. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в лкуванні хворих на артертальну гіпертензією, асоційовану з ішемічною хворобою серця. —Ужгород: Лра, 2019. 376 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 24.10.2023).
6. Довідник лікарських препаратів Компендіум. 2023. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 24.10.2023).
7. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) / О. В. Матвєєва, О. П. Вікторов, В. Є. Бліхар, Б. М. Пухлик, В. В. Чоп'як, В. П. Яйченя, І. О. Логвіна, І. І. Биканова. *Укр. мед. часопис*. 2011. №2. С. 78–84.
8. Захворювання серцево-судинної системи: фактори ризику та профілактика. 2021. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/health/zahvorjuvannja-sercevo-sudinnoi-sistemi-faktori-riziku-ta-profilaktika> (дата звернення: 24.10.2023).
9. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульпа В. С. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*, 2021, Т. 76, № 1. С.8–16.

10. Казак Л. І., Чекман І. С., Реплянчук Н. Д.. Антагоністи кальцію у терапії артеріальної гіпертензії. *Раціональна фармакотерапія*. 2011. № 2 (19). С. 56–58.
11. Корнійчук Н.М., Ямкова Г.І., Гирина А.А Поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого населення Житомирщини. *Біологічні дослідження*. 2018. С. 295–298
12. Кузьміна Г.П., Лазаренко О.М., Маркова О.Я. Терапевтична тактика сімейного лікаря щодо вибору терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з гіперурикемією
13. Лерканідипін у лікуванні артеріальної гіпертензії: виражений нефропротекторний ефект та високий профіль безпеки. *Укр. мед. часопис*. 2023. № 2 (154) . Т. III/IV. С. 45–47.
14. Мальчевська Т. Й. Антагоністи кальцію та система плазмового гемостазу при стабільній ішемічній хворобі серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Медицина транспорту України*. 2015. № 2. С. 49–53.
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.09.2016 № 996 "Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України". Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1649-16>.
16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 №898 (зі змінами) «Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду». Режим доступу: zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07 (дата звернення: 24.10.2023).
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 квітня 2018 року № 620 Про внесення змін до стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду". Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html (дата звернення: 24.10.2023).
18. Онофрійчук М.В. Нетипові побічні ефекти антагоністів кальцію. *Youth Pharmacy Science*: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. С. 341–342.

19. Радченко А.Д. Деякі аспекти застосування дигідропіридинових антагоністів кальцію в лікуванні артеріальної гіпертензії. Частина 1. *Арт. гіпертенз.* 2013. №5(31). С.81–98
20. Серцево-гудинний континуум: роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-гудинних захворювань/ І.В. Чопей, М.М. Росул, М.М.Гречко, К.І. Чубірко, М.О. Корабельщикова, Н.В. Іваньо. *Wiadomości Lekarskie.* 2014. Tom LXVII, № 2, cz.II. 243–247 (дата звернення: 24.10.2023).
21. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування/За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. — 2-ге вид., переробл. та доповн. К.: МОРІОН, 2016. 192 с.
22. Сучасний підхід до лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу: антагоністи кальцію / О. Є. Бази́ка, Н. В. Довганич, О. А. Яринкіна та ін. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2019. Т. 25, № 2. С. 149–155.
23. Сучасні клініко-фармакологічні аспекти застосування блокаторів кальцієвих каналів в медичній практиці/Пузиренко А.М., Горчакова Н.О., Чекман І.С., Довгань Р.С. *Укр. наук.-медичн. молод. журнал.* 2012. №3. С. 30-34.
24. Ткачук О. Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова. *Шпитальна хірургія.* 2010. № 3. С. 65–68.
25. Almas A., Rehman Iqbal S., Ehtamam A., Khan A. Spectrum of antihypertensive therapy in South Asians at a tertiary care hospital in Pakistan. *BMC Research Notes.* 2011. 4. 318. doi:10.1186/1756-0500-4-318.
26. Analysis of side effects of calcium antagonists and determination of ways to minimize them/ К. G. Shchokina, Н. V. Bielik, О. V. Tkachova, М. V. Savokhina. *Pharmacology and Drug Toxicology.* 2023. №17 (4). P. 270–277.
27. Bloch, M.J. & Basile, J. Major side effects and safety of calcium channel blockers. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-and-safety-of-calcium-channel-blockers> (дата звернення: 24.10.2023).

28. Burges RA, Gardiner DG, Gwilt M, et al Calcium channel blocking properties of amlodipine in vascular smooth muscle and cardiac muscle in vitro: evidence for voltage modulation of vascular dihydropyridine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987. № 9(1):110–9.
29. Carnovale, C., Dassano, A., Mosini, G., Mazhar, F., D'Addio, F., Pozzi, M., et al. The β -cell effect of verapamil-based treatment in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Acta Diabetol.* 2019. №57. P.117–131. doi: 10.1007/s00592-019-01370-1 (дата звернення: 24.10.2023).
30. Cipriani, A., Saunders, K., Attenburrow, M. J., Stefaniak, J., Panchal, P., Stockton, S., et al. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Mol. Psychiatry.* 2016. №21. P. 1324–1332. doi: 10.1038/mp.2016.86 (дата звернення: 24.10.2023).
31. Dalal J, Mohan JC, Iyengar SS, Hiremath J, Sathyamurthy I, Bansal S, Kahali D, Dasbiswas A. S-Amlodipine: An Isomer with Difference-Time to Shift from Racemic Amlodipine. *Int J Hypertens.* 2018. № 20; 2018:8681792. doi: 10.1155/2018/8681792 (дата звернення: 24.10.2023).
32. Dalhof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.*, 1992. 5: 95–110.
33. Effectiveness of treatment of newly diagnosed hypertension in family medicine practices in South. Croatia. D. Jurić, I. Pavličević, A. Marušić et al. *BMC Fam. Pract.* 2019. V. 20 (1). P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0902-2> (дата звернення: 24.10.2023).
34. Facts and Comparisons. Calcium Channel Blocking Agents. 2022. https://online.factsandcomparisons.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_dfc/5545842?cesid=36T6N4bHOhi& (дата звернення: 24.10.2023).
35. Girerd X. et al. Analysis of the use of antihypertensive drugs in five European countries in 2010. *ESH London 29th April* (дата звернення: 24.10.2023).
36. Gu Q., Burt V., Dillon C., Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States Adults With

Hypertension The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012. Vol. 126. P. 2105–2114.

37. Kim M. S., Jeong M. H., Lee M. G., et al. The Phase 4 Randomized, Public, Parallel, Comparative, Clinical Trial to Compare Efficacy and Safety of S(-)-Amlodipine Nicotinate with Ramipril in Hypertensive Patients. *Journal of the Korean Society of Hypertension*. 2011. №17(3). P.103–113. doi: 10.5646/jksh.2011.17.3.103 (дата звернення: 24.10.2023).

38. Levamlodipine Beslate Accounts for Half of Chinese Anti-hypertension Drug Market. 2017, <http://www.en-cphi.cn/news/show-20651.htm> (дата звернення: 24.10.2023).

39. Li B., Cheung K. S., Wong I. Y. Calcium channel blockers are associated with lower gastric cancer risk: a territory-wide study with propensity score analysis. *Int. J. Cancer*. 2021. V. 148. P. 2148. <https://doi.org/10.1002/ijc.33379> (дата звернення: 24.10.2023).

40. Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2018. №97(48):e13152.

41. Liss B, Striessnig J. The Potential of L-Type Calcium Channels as a Drug Target for Neuroprotective Therapy in Parkinson's Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019. №59. P. 263-289.

42. Liu Y., Lo Y. C., Qian L., Crews F. T., Wilson B., Chen H. L., et al. Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. *Neuropharmacology*. 2011. №60, P. 373–380. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.002 (дата звернення: 24.10.2023).

43. Matta, C., Zákány, R., Mobasher, A. Voltage-dependent calcium channels in chondrocytes: Roles in health and disease. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2015. №17. P.43. doi: 10.1007/s11926-015-0521-4 (дата звернення: 24.10.2023).

44. McKeever .G., Hamilton R.J. Calcium Channel Blockers. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473> (дата звернення: 24.10.2023).

45. Meta-analysis of the efficacy and safety of adding an angiotensin receptor blocker (ARB) to a calcium channel blocker (CCB) following ineffective

CCB monotherapy. J. Ma, X. Y. Wang, Z. D. Hu et al. *J. Thorac. Dis.* 2015. Iss. 7 (12). P. 2243–2252. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.39> (дата звернення: 24.10.2023).

46. Mital S., Magnuson A., Loke K.E. et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000. № 36. P. 248-254.

47. Myrna Buiser Schnur. Calcium Channel Blockers - How Do They Work? <https://www.nursingcenter.com/ncblog/march-2022/calcium-channel-blockers> (дата звернення: 24.10.2023).

48. Nicita F., Spalice A., Raucci U., Iannetti P., Parisi P. The possible use of the L-type calcium channel antagonist verapamil in drug-resistant epilepsy. *Expert Rev. Neurother.* 2016. №16. P. 9–15. doi: 10.1586/14737175.2016.1121097 (дата звернення: 24.10.2023).

49. Petersen, A. S., Barloese, M. C. J., Snoer, A., Soerensen, A. M. S., Jensen, R. H. Verapamil and cluster headache: Still a mystery. A narrative review of efficacy, mechanisms and perspectives. *Headache.* 2019. №59. P. 1198–1211. doi: 10.1111/head.13603 (дата звернення: 24.10.2023).

50. Popović Natalija, Morales-Delgado Nicanor, Vidal Mena David, Alonso Antonia, Pascual Martínez María, Caballero Bleda. Verapamil and Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Frontiers in Pharmacology.* 2020. Vol. 11. P. DOI=10.3389/fphar.2020.00562 (дата звернення: 24.10.2023).

51. Sica DA. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006. №8(1). P.53-56. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04140.x (дата звернення: 24.10.2023).

52. Takahata O., Krolikowski J. G., McCallum J. B., Lathrop D. A, Bosnjak Z. J. Effects of the optical isomers of verapamil on electrophysiological properties of the heart in conscious dogs. *European Journal of Pharmacology* 1998; 355 (2-3): 159-166.

53. Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers (review)/ N. Ghamami, S. H. Y. Chiang, C. Dormuth, J. M. Wright. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Iss. 8. Art. No.:

CD010052. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010052.pub2> (дата звернення: 24.10.2023).

54. Timothy J. Hoon, Jerry L. Bauman, Keith A. Rodvold, Jose Gallestegui, Robert J. Hariman. The pharmacodynamic and pharmacokinetic differences of the D- and L-isomers of verapamil: Implications in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *American Heart Journal*. 1986. Volume 112, Issue 2. P. 396–403, doi.: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(86\)90281-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90281-4) (дата звернення: 24.10.2023).

55. Turnbull F. For the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527–153.

56. Verhiel, S., Piatkowski de Grzymala, A., van der Hulst, R. Mechanism of action, efficacy, and adverse events of calcium antagonists in hypertrophic scars and keloids: a systematic review. *Dermatol. Surg.* 2015 41, 1343–1350. doi: 10.1097/DSS.0000000000000506 (дата звернення: 24.10.2023).

57. Xiao W.-Y., Ning N., Tan M.-H., et al. Effects of antihypertensive drugs losartan and levamlodipine besylate on insulin resistance in patients with essential hypertension combined with isolated impaired fasting glucose. *Hypertension Research*. 2016. №39(5). P.321–326. doi: 10.1038/hr.2015.155 (дата звернення: 24.10.2023).

58. Zhang X.-P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 39: 208-214.

59. Zhang X.-P., Mital S., Hintze T.H. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract). *Circulation*. 2001. №104(suppl II): II–33

60. Zhang X.-P., Xu X., Nasjletti A., Hintze T.H. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 35: 195–202.

61. Zhu J, Chen N, Zhou M, Guo J, Zhu C, Zhou J, Ma M, He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Oct 17;10(10):CD003654. doi: 10.1002/14651858.CD003654.pub5 (дата звернення: 24.10.2023).

ДОДАТКИ

АНКЕТА

«Щодо обізнаності лікарів з питань фармаконагляду з питань ефективності та безпеки блокаторів кальцієвих каналів (БКК)»

ШАНОВНІ РЕСПОНДЕНТИ!

Ваші відповіді допоможуть вирішенню комплексу задач з підвищення якості надання медичної допомоги та зменшення ймовірності побічних реакцій при застосуванні лікарських препаратів (блокатори кальцієвих каналів).

I. Загальна частина

1. Ваш вік: _____

2. Яка ваша стать?

- Чоловік
- Жінка

3. Навчальний заклад, який закінчували: _____

4. Стаж роботи:

- до 1-го року
- від 1-го до 5-ти років
- від 6-ти до 10-ти років
- від 11-ти до 20-ти років
- більше 20-ти років

5. Ваша посада:

- Терапевт
- Сімейний лікар
- Завідувач
- Заступник завідувача
- Медичний представник

6. З яких джерел інформації Ви поповнюєте свої знання щодо ефективності та безпеки фармакотерапії блокаторами кальцієвих каналів?

- Уніфікований клінічний протокол
- Адаптована клінічна настанова

- Курси підвищення кваліфікації
- Від медичних представників
- Читаю інструкції до препарату
- Під час участі у конференціях
- Компендіум
- Від колег
- Користуюсь офіційними іноземними джерелами
- Надаю рекомендації з власного досвіду

Інше _____

оберіть декілька відповідей

7. Чи надавали Ви інформацію в останні 4 років щодо випадків побічних реакцій /відсутності ефективності лікарських засобів до ДП «ДЕЦ МОЗ України»?

- Так
- Ні

8. Які функції системи фармаконагляду Вам відомі (оберіть декілька відповідей): виявлення, збір інформації щодо побічних реакцій (ПР) або відсутності ефективності?

- (ВЕ) лікарських засобів (ЛЗ), несприятливих подій після імунізації (НППІ)/туберкулінодіагностики
- оцінка та вивчення побічних реакцій ЛЗ/ВЕ, несприятливих подій після імунізації (НППІ)/туберкулінодіагностики запобігання виникненню побічних реакцій ЛЗ/ВЕ
- несприятливих подій після імунізації (НППІ)/туберкулінодіагностики
- інші питання, пов'язані з безпекою та ефективністю застосування ЛЗ, вакцин, туберкуліну

9. Вкажіть терміни надання інформації щодо виникнення ПР/ВЕ ЛЗ

- у випадку розвитку **несерйозної побічної реакції/НППІ** при застосуванні лікарського засобу – _____;
- у випадку розвитку **серйозної побічної реакції/НППІ** при застосуванні лікарського засобу – _____;
- у випадку розвитку **відсутності ефективності** при застосуванні лікарського засобу – _____;
- у випадку розвитку побічної реакції лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутності ефективності лікарського засобу, та/або несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, **що призвели до смерті** пацієнта, – _____

10. Чи надавали Ви інформацію пацієнтам/представникам пацієнта щодо порядку заповнення ними карт-повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики

- Так
- Ні
- Це відноситься тільки для ОТС-препаратів
- Вперше про це чую

11. Як часто Ви заповнюєте карту-повідомлення про побічні реакції/відсутність ефективності ЛЗ при виникненні несерйозних передбачених ПР

- Кожен раз, коли виникає ця реакція
- Коли згадаю про необхідність подачі інформації
- Коли про це нагадає керівництво
- Інше

12. Як часто Ви заповнюєте карту-повідомлення про побічні реакції/відсутність ефективності ЛЗ при виникненні серйозних передбачених ПР?

- Кожен раз, коли виникає ця реакція
- Коли згадаю про необхідність подачі інформації
- Коли про це нагадає керівництво
- Інше

II. Раціональне (ефективне та безпечне) застосування блокаторів кальцієвих каналів

1. Чи надасте Ви рекомендації пацієнтам щодо немедикаментозної корекції артеріального тиску (відмова від тютюнопаління, здорове харчування, обмеження вживання солі та алкоголю, підтримання оптимальної маси тіла, достатнього рівня фізичного навантаження тощо)?

- Так
- Ні
- Досить рідко

2. Як часто Ви призначаєте блокатори кальцієвих каналів своїм пацієнтам?

- Кожного дня
- 1-2 рази на тиждень
- 1 раз в 1-3 місяці
- 1 раз в 4-6 місяців
- Досить рідко

3. ПР поділяються на чотири типи - А, В, С, D. Які ПР БКК Ви спостерігали у ваших пацієнтів за останній рік?

- А -В -С -D -Взагалі не спостерігалось

4. При лікуванні хворих з використанням БКК Ви надаєте перевагу:

- Монокомпонентним препаратам
- Комбінованим лікам
- Залежить від стадії захворювання
- Залежить від супутніх захворювань

-Все перераховане вірно

-Інше

5. Чи впливає хіральність ЛЗ на фармакологічні та побічні ефекти ЛЗ?

-Так

-Ні

-Не знаю

6. Чи є серед БКК препарати з активними хіральними формами?

-Так

-Ні

-Не знаю

Якщо є, то вкажіть, які саме препарати _____.

7. Як часто зустрічаються у Вашій практиці побічні реакції/відсутність ефективності БКК (по відношенню до кількості призначень БКК)?

-Часто

-Помірно

-Рідко

-Взагалі не спостерігалось

Даю згоду на обробку моїх відповідей в узагальненому вигляді для використання з науковою метою.* *Оберіть:*

- Так

- Ні

Дякую за відповідь!

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
IV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвицька А. А., проф. Владимирова І. М.
Укладачі: Сурікова І. О., Боднар Л. А.

Youth Pharmacy Science: матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (6-7 грудня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФФУ, 2023. – 652 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які поділені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вичавки рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досліджень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакоterapiї; соціально-економічних досліджень у фармації; маркетингового менеджменту та фармакоeкономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних та освітніх технологій у фармації та медицині; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФФУ, 2023

В УМОВАХ АПТЕЧНОГО ЗАКЛАДУ

Олішук І.П.

Науковий керівник: Жаботинська Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
olisukinna@gmail.com

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає лідируючі позиції серед хронічних неінфекційних захворювань, які досягли розмірів справжньої пандемії в усьому світі. Відповідно до сучасних протоколів по фармакотерапії АГ на перше місце виходить проведення комбінованої фармакотерапії АГ з використанням фіксованих комбінацій лікарських препаратів в «одній» таблетці, що дозволяє впливати відразу на кілька патогенетичних механізмів розвитку АГ і досягати більш ефективного контролю артеріального тиску.

Мета дослідження. Оцінити ступінь реалізації сучасних рекомендацій з фармакотерапії АГ в умовах аптечного закладу на підставі даних про реалізацію монокомпонентних антигіпертензивних препаратів та фіксованих комбінацій препаратів в «одній» таблетці.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз звітів з продажу антигіпертензивних препаратів, які містять одну діючу речовину, та фіксованих комбінацій в «одній» таблетці двох або трьох діючих речовин в аптечному закладі. Обробка отриманих даних проводилась з використанням статистичних методів, зокрема з використанням критерію Фішера (F_{crit}).

Результати дослідження. Обсяги продажів комбінованих препаратів переважали над обсягами продажів препаратів, які містили одну діючу речовину, а продажі комбінацій двох діючих речовин в «одній» таблетці переважали над потрійними комбінаціями. Але частота продажу двох препаратів різних груп, як окремих лікарських засобів, є вищою ніж продаж лікарських препаратів двох або трьох фармакологічних груп, як комбінацій в «одній» таблетці. При цьому по окремих діючим речовинам серед інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II переважали продажі комбінацій в «одній» таблетці.

Висновки. Дані про реалізацію в аптеці фіксованих комбінацій двох або трьох діючих речовин в «одній» таблетці продемонстрували недостатнє дотримання сучасних рекомендацій з проведення антигіпертензивної фармакотерапії. Необхідно активізувати роботу фармацевтів аптечних закладів щодо підвищення застосування пацієнтами саме фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів в «одній» таблетці.

НЕТИПОВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ

Онофрійчук М.В.

Науковий керівник: Деримедвідь Л.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
derimedved67@gmail.com

Вступ. Антагоністи кальцію (АК) входять до препаратів першої лінії при лікуванні серцево-судинних захворювань. АК блокують повільні кальцієві канали L-типу міокарда, провідної системи серця і судин. Виділяють дигідропіридинові та недигідропіридинові АК. Останні розділяють на похідні фенілалкіламіну (верапаміл, галопаміл) та похідні бензодіазепіну

(дипізіаза). Похідні дигідропіридину переважно впливають на судини та чинять гіпотензивну дію, а похідні фенілаткіламіну (група верапамілу) і бензотіазепіну (група ділтіазалу) впливають як на судини, так і на серце. Вони пригнічують автоматичну синусового вузла, подорожують атриоventрикулярну провідність, знижують скоротливість міокарда, зменшують периферичний судинний опір та попереджають спазм коронарних артерій. Препарати цих груп знижують ЧСС, для верапамілу характерніший негативний інотропний ефект.

Мета дослідження. Проаналізувати випадки негіпових побічних реакцій (ПР) при використанні АК за даними літератури.

Матеріали та методи. Проаналізовано публікації в Web of Science та PubMed щодо ПР АК.

Результати дослідження. Типовими ПР АК є набряки гомілок, почервоніння обличчя, гіпотензія. Артеріальна гіпотензія є результатом периферичної вазодилатації та брадикардії. Вона може спочатку протікати безсимптомно, а потім швидко прогресує до тяжкої гіпоперфузії та колапсу. Некласичними ПР АК є розвиток вторинного метаболічного ацидозу внаслідок гіпоперфузії та гіпергікемія внаслідок блокади кінильмення існуліку в підшлунковій залозі. Слід зазначити, що гіпергікемія вважається прогностичним несприятливим показником передозування АК. Місцеві шлунково-кишкові розлади, такі як нудота та запор, притаманні для верапамілу. Проте у поодиноких випадках описані обструктивні ураження ШКТ за відсутності в анамнезі порушень з боку шлунково-кишкового тракту. АК не можна застосовувати пацієнтам з ішеостомою. Також використання АК може призвести до помилок при аналізі результатів досліджень ШКТ із використанням барієвого контрасту (дефекти наповнення інтерпретуються як поліпи).

Висновки. АК мають низку неklasичних ПР. Не врахування цих ПР може негативно позначитися як на результатах інструментальних досліджень, так і призвести до летальних наслідків. Тож при використанні препаратів даної групи потрібно постійно моніторувати стан пацієнта.

АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Орловська О.М.

Науковий керівник: Белік Г.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

urvalasutas66@gmail.com

Вступ. Алергічні респіраторні захворювання представляють значну проблему охорони здоров'я, яка поширюється по всьому світі. Симптоми алергії викликають порушення сну та знижують працездатність у школі та на роботі. Уникнення алергенів та проведення фармакотерапії не можуть контролювати захворювання. Лише імунотерапія алергії має потенціал модифікації захворювання, і її слід включати в оптимальні стратегії лікування. Імунотерапія алергії вперше застосовувалася у вигляді підшкірних ін'єкцій і практикується вже протягом останніх 100 років, тому актуальною проблемою є її ефективність в терапії алергічних респіраторних захворювань.

Мета дослідження. Метою роботи є в'ясування ефективності алерген-специфічної імунотерапії.

Матеріали та методи. В роботі були використані наступні методи: пошуковий, метод обробки даних, аналітичний.



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

СЕРТИФІКАТ



Цим засвідчується, що

Онофрійчук М.В.

**Науковий керівник:
Деримедвідь Л.В.**

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

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**



Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.
м. Харків,
Україна

Національний фармацевтичний університет
Факультет фармацевтичний
Кафедра фармакології та фармакотерапії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
фармакології та
фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ

«01» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ
Марії ОНОФРІЙЧУК

1.Тема кваліфікаційної роботи: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області»,
керівник кваліфікаційної роботи: Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, д.мед.н., професор,
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233.

2.Строк подання здобувачкою вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.

3.Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: робота присвячена проведенню аналізу побічних реакцій препаратів із групи блокаторів кальцієвих каналів. В роботі було оцінено Український фармринок блокаторів кальцієвих каналів (БКК), проведено анкетування лікарів м. Харкова та області щодо фармакобезпеки цих препаратів та оцінені дані карт-повідомлень про випадки їх побічних реакцій (ПР) в м. Харків та Харківській області за період 2019-2022 рр. Анонімне анкетне опитування дозволило вивчити та проаналізувати ступінь обізнаності лікарів із питань фармаконагляду, в тому числі щодо властивостей БКК. Встановлено, що ПР БКК, зареєстровані у м. Харків та Харківській області відповідали заявленим до інструкції до медичного застосування ліків, їх частота та важкість також не відрізнялись від тих, що описані в літературі. Виявлено гендеру диспропорцію ПР групи. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, матеріали та методи, власні дослідження), висновків, списку джерел літератури.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з даної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності застосування, оцінки доступності на фармацевтичному ринку та аналіз асортименту лікарських засобів із групи БКК; проведення аналізу анкет щодо фармаконагляду при застосуванні цих препаратів; проаналізувати дані карт-повідомлень про випадки ПР фармгрупи за період 2019-2022рр в м. Харків та Харківській області.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): в роботі представлено: 8 таблиць та 22 рисунка.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.09.2023	01.09.2023
2	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	02.10.2023	02.10.2023
3	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	02.11.2023	02.11.2023
4	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.12.2023	01.12.2023

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	вересень 2023 р.	виконано
2	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	вересень 2023 р.	виконано
3	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	жовтень 2023 р.	виконано
4	Розробка анкети та проведення анкетування лікарів з питань фармаконагляду за препаратами групи блокаторів кальцієвих каналів	жовтень 2023 р.	виконано
5	Оцінка наявності препаратів блокаторів кальцієвих каналів на фармацевтичного ринку України	жовтень 2023 р.	виконано
6	Аналіз карт-повідомлень про побічні реакції блокаторів кальцієвих каналів в м. Харків та області за 2019-2022 рр.	листопад 2023 р.	виконано
7	Аналіз, узагальнення та систематизація одержаних знань, навичок та інформації; оцінка наукової новизни та практичного значення роботи.	грудень 2023 р.	виконано
8	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2023 р.	виконано
9	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії	грудень 2023 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

Марія ОНОФРІЙЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Онофрійчук Марія Володимирівна	Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області	Pharmacovigilance of adverse reactions of calcium channel blockers in the city of Kharkiv and the region	проф. Деримедвідь Л. В.	проф. Бондрев Є. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 125340 від « 8 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Онофрійчук Марії Володимирівни, ___ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області / Pharmacovigilance of adverse reactions of calcium channel blockers in the city of Kharkiv and the region», 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

3%

22%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти

магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Марії ОНОФРІЙЧУК

на тему: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області».

Актуальність теми. Одним із класів антигіпертензивних лікарських препаратів (ЛП) є блокатори кальцієвих каналів (БКК). Завдяки вираженій антигіпертензивній дії, відсутності впливу на обмінні процеси при тривалому використанні і сприятливому профілю побічних ефектів ці препарати широка застосовують у кардіологічній практиці. Блокатори кальцієвих каналів вважаються оптимальними засобами в тих випадках, коли основною метою антигіпертензивної терапії є контроль артеріального тиску. Проте ця група потребує ретельного моніторингу побічних реакцій, адже за даними статистики блокатори кальцієвих каналів займають лідуючі позиції серед причин смертей (36%) внаслідок передозування та отруєння препаратами кардіотропної дії. Тож питання побічних реакцій препаратів цієї групи залишаються досить актуальними.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Отримані у роботі дані анкетувань щодо моніторингу побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів є підґрунтям для оптимізації викладання освітньої компоненти «Клінічна фармація та фармацевтична опіка» та «Побічна дія ліків». Дані щодо гендерої диспропорції побічних реакцій групи блокаторів кальцієвих каналів потребують додаткового доопрацювання. Висновки є обґрунтованими та зрозумілими, вони відповідають цілям та завданням дослідження.

Оцінка роботи. Огляд літератури написаний логічно, з дотриманням вимог наукового стилю мовлення, у тексті наведено посилання використану літературу. Вибрані методи дослідження є загальноприйнятими, адекватними цілям та зав-

данням. Отримано достатньо емпіричних даних для аналізу. Проведено аналіз та узагальнено результати власних досліджень у порівнянні з даними наукової літератури, висвітлено подальші перспективи та напрямки роботи. Висновки відповідають завданням дослідження, адекватно відображають та узагальнюють фактичні результати, логічно випливають із отриманих даних. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам щодо викладу, обсягу, структури, графічного матеріалу, ілюстрацій, посилань на джерела літератури.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Здобувачка вищої освіти Марія ОНОФРІЙЧУК у повному обсягу виконала кваліфікаційну роботу. Робота виконана відповідно до вимог, що висуваються до кваліфікаційних робіт у НФаУ, та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«08» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр,

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Марії ОНОФРІЙЧУК

на тему: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області».

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань. Головною метою лікування хворих з АГ є максимальне зниження сумарного ризику серцево-судинної захворюваності та летальності. Досягнення цієї мети вимагає корекції усіх модифікованих факторів ризику, а також адекватне лікування асоційованих клінічних станів поряд зі зниженням артеріального тиску (АТ).

Зниження підвищеного АТ зменшує ризик розвитку фатальних і не фатальних серцево-судинних ускладнень і летальності, а успішне лікування АГ є найбільш ефективною профілактикою розвитку хронічної серцевої недостатності, інсульту та інфаркту міокарда. Препаратами першої лінії в лікуванні АГ є блокатори кальцієвих каналів, тож питання їхньої фармакобезпеки є актуальним.

Теоретичний рівень роботи. Робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті»; містить передбачені розділи; зміст викладено логічно та послідовно; включає ілюстрації, в тому числі таблиці та рисунки; висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження; список використаних джерел представлений сучасною науковою і навчальною літературою, в тому числі іноземною мовою за останні 10 років. Автором роботи проведено аналіз теоретичного матеріалу з предмету дослідження. Теоретичні положення кваліфікаційної роботи пов'язані з реальними практичними завданнями та

проблемами у сфері медичного застосування препаратів блокаторів кальцієвих каналів, що потребують вирішення.

Пропозиції автора з теми дослідження. Проведене анонімне анкетне опитування дозволило вивчити та проаналізувати ступінь обізнаності лікарів із питань фармаконагляду, в тому числі щодо властивостей блокаторів кальцієвих каналів, а також виявити аспекти, які потрібно додатково опрацювати та вдосконалити. Отримана інформація в ході проведення анкетування надала підставу вважати, що підвищення обізнаності опитаних з окремих питань фармакологічної характеристики блокаторів кальцієвих каналів та якості фармаконагляду є обґрунтованим та сприятиме покращенню ефективності та безпеки фармакотерапії препаратами названої фармакологічної групи.

При аналізі карт-повідомлень про випадки побічних реакцій блокаторів кальцієвих каналів, зареєстровані у м. Харків та Харківській області за період 2019-2022 рр. було виявлено гендерну диспропорцію цих реакцій. Також було виявлено дисбаланс між кількістю зареєстрованих комбінованих препаратів, що містили блокаторів кальцієвих каналів та числом карт-повідомлень про побічні реакції цих комбінованих засобів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Отримана інформація може бути врахована як при вдосконаленні змісту навчальних дисциплін та модифікації освітньо-професійних програм підготовки фармацевтів, так і становитиме інтерес для практичної медицини, а підвищення обізнаності з окремих питань фармакобезпеки блокаторів кальцієвих каналів та якості фармаконагляду є обґрунтованим та сприятиме покращенню ефективності та безпеки фармакотерапії препаратами названої фармакологічної групи. Висновки є обґрунтованими та зрозумілими, вони відповідають цілям та завданням дослідження.

Недоліки роботи. Позитивно характеризуючи кваліфікаційну роботу в цілому, необхідно звернути увагу на деякі недоліки: наявні поодинокі технічні та стилістичні помилки. Огляд літератури перевищує на 3 сторінки рекомендований обсяг, що напевно обумовлено великим обсягом проаналізованого матеріалу.

Також було б доцільно надати більш конкретну графічну інформацію щодо кількості побічних реакцій препаратів різних виробників. Однак зазначені недоліки, що не належать до змісту кваліфікаційної роботи, по суті не зменшують загальну високу позитивну оцінку.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Марії ОНОФРІЙЧУК виконана у відповідності до вимог, що висуваються до кваліфікаційних робіт у НФаУ, та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

проф. Євген БОНДАРЕВ

«15» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Витяг з протоколу № 8

«_21_» _грудня_ 2023__ року

м. Харків

засідання кафедри фармакології та фармакотерапії

ПРИСУТНІ: зав.каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Савохіна М.В., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Цеменко К.В., Денисюк І.В., Зінов'єва Р.В., Топоркова Є. Ю., Онофрійчук М.В., Сливка Ю.В., Томащук А.В., Вільхова А.В., Маслова В.Є., Ситенок А.А., Оліщук І.П., Раєв Д.Є., Каленик М.М., Люлько І.М., Чеботар Д.Д., Бородіна Т.В., Самойленко Є.Ю., Ткаченко К.С., Корнієнко Є.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1.Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Онофрійчук Марію Володимирівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області».

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Онофрійчук Марія Володимирівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології
та фармакотерапії, проф.

_____ Сергій ШТРИГОЛЬ

Секретар кафедри фармакології
та фармакотерапії, ас.

_____ Карина ЦЕМЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Марія ОНОФРІЙЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фармаконагляд за побічними реакціями блокаторів кальцієвих каналів у м. Харкові та області»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Марія ОНОФРІЙЧУК у повному обсязі виконала кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичному та практичному значенню, об'єму виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і пропонується до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«08» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Марія ОНОФРІЙЧУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
фармакології та фармакотерапії

_____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 08 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/