Ф А2.2.1-32-367

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ СПОЖИВАЧІВ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи КФм19(4,10д)-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічна фармація
Аліна БУНІНА
Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., доцент Ольга ТАРАСЕНКО
Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.мед.н., професор Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу побічних ефектів, раціонального споживання та аналізу доказової бази та клінічної ефективності блокаторів протонної помпи, аналізу асортименту блокаторів протонної помпи на фармацевтичному ринку України.

Робота викладена на 43 сторінці тексту, містить 2 таблиці, 3 рисунки, 40 джерел літератури.

Ключові слова: кислотозалежні стани, антисекреторні засоби, блокатори протонної помпи, раціональне застосування, фармацевтична опіка.

ANNOTATION

The qualified work is dedicated to the analysis of side effects, rational interaction and analysis of the evidence base and clinical effectiveness of proton pump blockers, analysis of the range of proton pump blockers on pharmaceutical market of Ukraine.

The work is presented on 43 pages of text, contains 2 tables, 3 figures, 40 sources of literature.

Key words: acid-dependent conditions, antisecretory agents, proton pump blockers, rational use, pharmaceutical care.

ЗМІСТ

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ 8

1.1. Роль блокаторів протонної помпи в лікуванні кислотозалежних станів 8

1.2. Фармакологічна характеристика блокаторів протонної помпи 14

1.3. Профіль безпеки блокаторів протонної помпи 17

Висновки до розділу 1 21

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 23

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ 27

3.1. Асортимент блокаторів протонної помпи в Україні 28

3.2. Дослідження ролі фармацевта при відпуску блокаторів протонної помпи 34

3.3. Дослідження інформованості відвідувачів аптек стосовно раціонального застосування блокаторів протонної помпи 36

Висновки до розділу 3 38

Рекомендації для лікарів з раціонального використання блокаторів протонної помпи 39

Рекомендації з фармацевтичної опіки фармацевтам при відпуску блокаторів протонної помпи 41

Рекомендації пацієнтам з правил раціонального застосування блокаторів протонної помпи 42

ВИСНОВКИ 43

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров’я

ВХШ – виразкова хвороба шлунку;

ГЕРХ – гастроезофагальна рефлюксна хвороба;

ГІН – гострий інтерстиціальний нефрит;

КЗЗ – ксилотозалежні захворювання;

ІПП – інгібітори протонної помпи;

ЛЗ – лікарський засіб;

НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби;

H. pylori – Helicobacter pylori;

ПГ – простогландини;

ПР – побічні реакції;

ТН – торгова назва;

ХР – холінорецептори;

ХХН – хронічна хвороба нирок;

ЦП – цироз печінки;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Кислотозалежні захворювання є однією з найбільш поширених, як серед хвороб шлунково-кишкового тракту, так і серед патологій інших органів та системних компонентів. Виразкова хвороба є однією з найчастіших патологій гастродуоденальної зони. У США щорічно виразки виявляють приблизно в 4 млн осіб. У середньому в західних країнах поширеність цієї патології становить від 6 до 15%.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є найбільш розповсюдженою хронічних кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). В розвинутих країнах світу розповсюдженість ГЕРХ може досягти 40-50% всього дорослого населення. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалась з 2009 року і складає близько 10 випадків на 1000 населення, ВХ шлунка та ДПК сягає 13.3% випадків захворювань ШКТ. ВХ із локалізацією в ДПК трапляється в 4 рази частіше, ніж у шлунку. В Україні діагностують приблизно 68000 хворих щорічно. Проблема лікування кислотозалежних хвороб є однією з найважливіших у гастроентерології. Принципи лікування кислотозалежних захворювань, засновані на принципі зменшення агресивних властивостей шлункового соку (соляної кислоти та пепсину) [4, 11].

Лікарські засоби для лікування кислотозалежних станів займають центральне місце у фармакотерапії захворювання. Фармакотерапія кислотозалежних захворювань заснована на призначенні антисекреторних, антацидних, обволікальних препаратів, гастропротекторів та антихелікобактерних препаратів. Інгібітори протонної помпи широко використовуються для пригнічення продукції соляної кислоти у шлунку. Їх призначають при низці кислотозалежних захворювань, до яких відносять ГЕРХ, стравохід Барретта, гастрит, виразкову хворобу, а також у складі схем ерадикаційної терапії Helicobacter pylori БПП часто призначають разом із

НПЗП для профілактики формування ерозивно-виразкових уражень та кровотеч гастродуоденальної зони [7, 10].

Вищенаведене зумовило необхідність проведення аналізу побічних реакцій блокаторів протонної помпи, аналізу асортименту БПП на фармацевтичному ринку України та аналізу доказової бази та клінічної ефективності препаратів, які найчастіше застосовуються при кислотозалежних захворюваннях, омепразол та лансопразол.

Метою дослідження стала розробка шляхів оптимізації використання БПП.

Для досягнення мети вирішувались наступні **завдання:**

- Провести аналіз споживання БПП в Україні.

- Проаналізувати моделі поведінки лікарів та фармацевтів як проміжних споживачів БПП, виявити особливості фармацевтичної опіки відвідувачів аптек при купівлі ЛЗ даної групи.

- Вивчити уявлення відвідувачів аптечних організацій про особливості прийому БПП (режим прийому, побічні ефекти) та про можливість самолікування цими препаратами.

Об’єкт дослідження: раціональність використання блокаторів протонної помпи.

Предмет дослідження: роль фармацевтичного робітника при відпуску блокаторів протонної помпи.

Методи дослідження. При виконанні дослідницької роботи використовувались наступні методи дослідження: теоретичний (аналіз літературних джерел); соціологічний (анкетування); логічний (аналіз результатів анкетування); методи математичної статистики обробки результатів.

Наукова новизна. В дослідженні проведений аналіз споживання БПП в Україні. Виявлено моделі поведінки медичних та фармацевтичних працівників

і відвідувачів аптек, як споживачів БПП, і визначені фактори, що впливають на їх вибір. Результати дозволили оцінити знання лікарів та фармацевтичних працівників та уяву відвідувачів аптек про БПП.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів дослідження розроблено рекомендації щодо підвищення раціональності використання БПП для лікарів, фармацевтів та відвідувачів аптеки.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 43 сторінці тексту, містить 2 таблиці, 3 рисунки, 40 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1
ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

1.1. Роль блокаторів протонної помпи в лікуванні кислотозалежних станів

Серед різноманіття захворювань, що вражають шлунково-кишковий тракт та інші органи, переважають кислотозалежні захворювання. Особливо поширеною патологією в гастродуоденальній зоні є виразкова хвороба. Тільки в США приблизно у 4 мільйонів людей щороку діагностують виразку шлунка та дванадцятипалої кишки. Поширеність цього захворювання в західних країнах зазвичай коливається від 6 до 15%. Одним з найважливіших питань гастроентерології є лікування кислотозалежних захворювань. Принцип зниження агресивних властивостей шлункового соку є одним із принципів лікування кислотозалежних захворювань [8, 11].

До групи кислотозалежних захворювань відносять гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, пептичну виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційовану та неасоційовану з Helicobacter pylori, гострий або хронічний панкреатит у фазі загострення, функціональну диспепсію, гастропатії та дуоденопатії, обумовлені прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, а також симптоматичні ендокринні виразки (синдром Золлінгера-Еллісона) та небезпечне ускладнення гастроезофагеального рефлюксу (стравохід Барретта) [14, 18].

Виразкова хвороба — циклічна поява пептичних виразок у шлунку або дванадцятипалій кишці. Пептична виразка — органічний дефект, що проникає вглиб стінки шлунку за межі м'язової пластинки слизової оболонки, із запальною інфільтрацією та коагуляційним некрозом довкола, як відповідь на порушення ендогенного балансу місцевих факторів «агресії» та «захисту». (див. рис. 1.1)

Пептичні виразки найчастіше утворюються у цибулині дванадцятипалої кишки та шлунку, рідше в нижній частині стравоходу або петлі дванадцятипалої кишки. Причини:

- Часті: інфікування Helicobacter pylori; нераціональне використання НПЗП;
- Рідкісні: синдром Золлінгера-Еллісона, інші ЛЗ (калію хлорид, бісфосфонати, мофетилу мікофенолат).

Рис. 1.1. Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки [3].

До факторів агресії ВХШ відносяться:

- гіперсекреція соляної кислоти та пепсину;
- хелікобактерна інфекція;
- травмуючий вплив на слизову оболонку гастродуоденальної ділянки їжі з певними хімічними, термічними та механічними властивостями;
- дуоденогастральний рефлюкс;

- НПЗП та інші ульцерогенні препарати.

До факторів захисту відносять: слизово-бікарбонатний бар'єр шлунка і ДПК, активна фізіологічна регенерація поверхневого епітелію; секреція бікарбонатів; дуоденальний гальмівний механізм; оптимальне і достатнє кровопостачання слизової оболонки шлунка і ДПК; цитопротекція (локальний синтез факторів захисту – простагландинів, ендорфінів, епідермального фактору росту; імунний захист [1, 5].

Гастроезофагеальна рефлексна хвороба (ГЕРХ) є одним з найпоширеніших хронічних кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту. У розвинених країнах світу поширеність захворювання може досягати 50 %. В Україні з початку статистичного обліку у 2009 році зросла кількість випадків захворювання шлунково-кишкового тракту [3, 5].

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – хвороба травної системи людини, при якій вміст шлунка разом з кислотами «закидається» (рефлюкс) назад в стравохід з відчуттям печіння за грудиною або в надчеревній ділянці та з пошкодженням нижніх відділів стравоходу. У нормі здорова людина може відчувати кілька рефлюксів в день, але при ГЕРХ це відбувається регулярно і рясно. В результаті стравохід запалюється, і починаються патологічні зміни [4, 5].

Факторами, які сприяють печії в цьому випадку є: ожиріння, вагітність (підвищений внутрішньочеревний тиск), особливості способу життя (вживання їжі "на ходу", надмірне споживання жирів, переїдання, нераціональне харчування та ін.), деякі шкідливі звички (вживання , солодощів, газованих напоїв, зловживання спеціями, паління та продуктами із надлишком кофеїну та ін.), прийом лікарських препаратів: антибіотики, глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, блокатори кальцієвих каналі, β-адреноблокатори, спазмолітики, нітрати, холінергічні препарати). На ГЕРХ часто страждають люди, які вже мають патологію шлунково-кишкового тракту [8, 12].

Прямим наслідком постійної печії є розвиток специфічного захворювання, наприклад стравоходу Барретта. Захворювання характеризується включенням ділянок аномального циліндричного епітелію в слизову стравоходу і виявляється приблизно в 10 % пацієнтів із ГЕРХ. Це ускладнення розглядають як передраковий стан [5].

Дуже часто печія може спостерігатися під час вагітності та відзначається до 80 % вагітних. У першій половині вагітності печія зумовлена гормональною перебудовою організму – підвищення концентрації прогестерону, який чинить пряму спазмолітичну дію на тонус гладкої мускулатури та знижує pH шлункового соку. У другій половині вагітності відмічається значне підвищення внутрішньочеревного тиску через збільшення матки у вагітній [10, 11].

Модифікація стилю життя та дієта при ГЕРХ. При появі симптомів рефлюксу варто модифікувати стиль життя, а особливо спосіб харчування. Порції страв повинні бути меншими, проте споживатися частіше та не перед сном — останній прийом їжі слід прийняти не пізніше ніж за 3 години до сну. Слід уникати жирної, пікантної їжі, газованих напоїв, цитрусових, кави та шоколаду. Рекомендується також відмова від шкідливих звичок (алкоголю та тютюнопалінню).

На початковому етапі лікування інфекції H. pylori проводять щонайменше тижневу «потрійну терапію», що включає БПП, кларитроміцин та метронізадол або амоксицилін. Подовження схем ерадикаційної терапії до 10-14 днів, застосування послідовної схеми призводить до вірогідно більш високого відсотку успішної ерадикації [4, 11].

Якщо починається лікування із застосуванням НППЗ, паралельно повинен здійснюватися прийом БПП, якщо наявний хоча б один фактор ризику розвитку пептичної виразки [4].

КЗЗ – поліетіологічні захворювання, і для їх лікування необхідна комплексна фармакотерапія. Для її проведення застосовують антисекреторні

препарати, антацидні, обволікальні, гастропротектори, антихелікобактерні препарати (рис. 1.2).

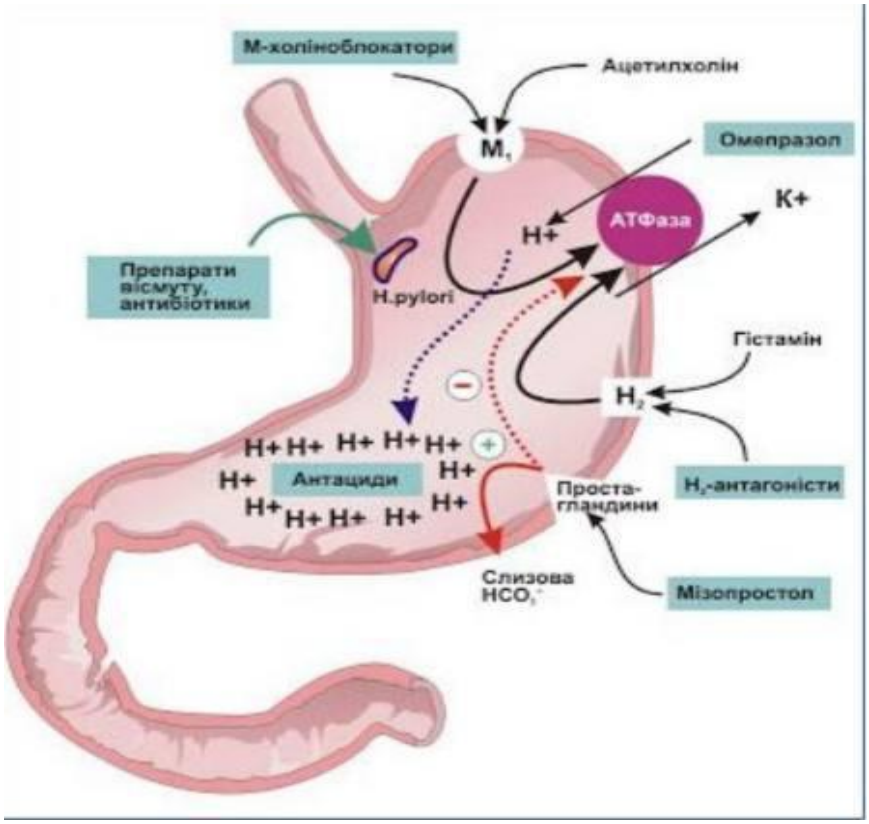

Рис. 1.2. Регуляція продукції соляної кислоти та точки прикладання противиразкових засобів.

Блокатори протонної помпи або інгібітори $Н^+$ /$К^+$ -АТФ-ази (Омепразол, Лансопразол, Рабепразол, Пантопразол) в кислому середовищі канальців парієтальних клітин шлунка перетворюються в активний метаболіт, який інгібує фермент $Н^+$ /$К^+$ -АТФ-азу. Іони водню припиняють надходити в порожнину шлунка, згодом пригнічується утворення соляної кислоти. Препарати цієї групи також пригнічують Helicobacter pylori. При збудженні гістаміном $Н_2$-гістамінових рецепторів парієтальних клітин слизової оболонки шлунка відбувається підвищення їх секреторної активності. Блокатори $Н_2$-гістамінових рецепторів (Ранітидин) інгібують взаємодію гістаміну з $Н_2$-гістаміновими рецепторами парієтальних клітин шлунку, що приводить до пригнічення секреції соляної кислоти (рис. 1.3).

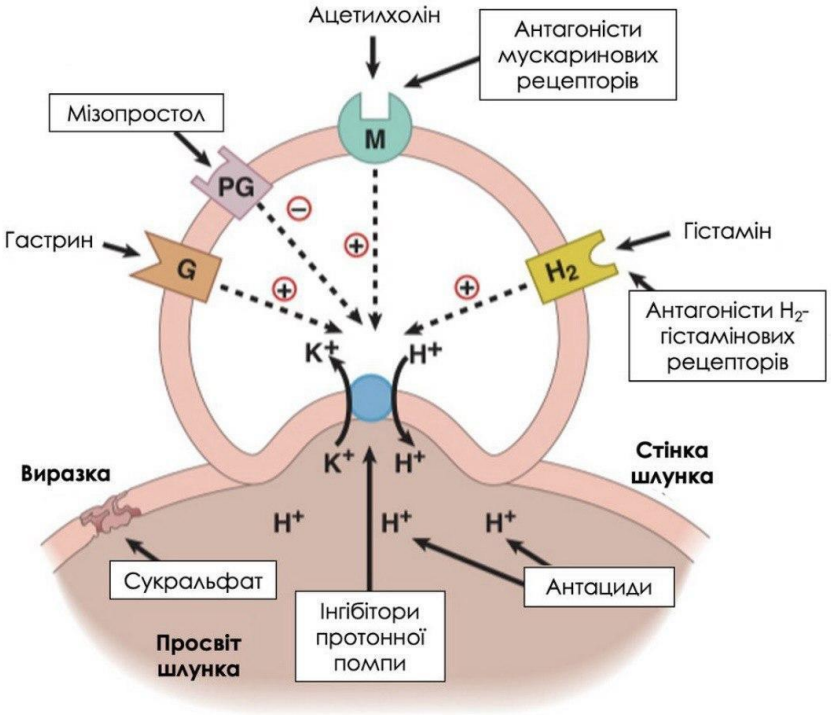

Рис. 1.3. Механізм дії блокаторів H_2 гістамінових рецепторів.

Обволікальні препарати в ШКТ утворюють плівку із колоїду, яка захищає чутливі нервові закінчення слизової оболонки шлунку від дії подразнювальних речовин та соляної кислоти.

Це насамперед відноситься до групи «невсмоктуваних» антацидних препаратів (гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію, гідроокис магнію та деякі інші), первинна дія яких – обволікаючий і адсорбуючий вплив на слизову оболонку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту соляної кислоти. На відміну від антацидних препаратів, що всмоктуються, вони мають більш тривалий ефект, не порушують кислотно-лужної рівноваги і не призводять до підвищення pH шлункового вмісту вище нейтрального значення, не викликаючи синдрому «кислотного рикошету» [5, 10, 13].

1.2. Фармакологічна характеристика блокаторів протонної помпи

Блокатори протонної помпи (БПП) – клас антисекреторних лікарських препаратів, створюючих ковалентні зв'язки з молекулою (H^+, K^+)-АТФази парієтальної клітини, що приводить до припинення перенесення іонів водню в просвіт залоз шлунка. За своєю хімічною структурою БПП відносяться до класу бензимідазолів, які відрізняються один від одного радикалами в піридиновому і бензимідазольному кільцях. До препаратів цієї групи відносяться Омепразол, Лансопразол, Пантопразол, Рабепразол, Езомепразол. Активна форма цих сполук – сульфенамід, який є катіоном і не проходить через клітинні мембрани, залишаючись усередині канальців. Швидкість активації та ефективність застосування інгібіторів H^+ / K^+ -АТФази залежать від pH-середовища і значення константи дисоціації для кожного препарату. Оптимальним для всіх видів БПП є рівень pH від 1,0 до 2,0 [4, 12].

Секреція соляної кислоти клітинами слизової оболонки шлунка здійснюється за допомогою специфічного транспортного білка-ферменту парієтальних клітин шлунка - H^+ / K^+ -АТФази («протонної помпи»), функція якого полягає в перенесенні протонів (іонів H^+) з парієтальної клітини, а іонів К + всередину. Іон К+ в подальшому сприяє електронейтральному переносу аніонів Cl- , необхідних для утворення соляної кислоти [4, 12].

БПП – найпотужніші на сьогоднішній день блокатори шлункової секреції. Вони пригнічують вироблення HCl на 100 %. При цьому, з огляду на незворотність взаємодії з ферментами, ефект зберігається протягом декількох днів. Антисекреторна дія БПП визначається кількістю інгібітора, який накопичився в канальцях парієтальної клітини, і періодом напівжиття протонного насоса. Для того, щоб клітина знову почала виробляти соляну кислоту, необхідно знову синтезувати протонні помпи, вільні від зв'язку з інгібітором. Тривалість ефекту блокування обумовлена швидкістю поновлення протонних помп. Зазвичай половина помп оновлюється у людини за 30-48 годин [4, 11, 12].

Загальні особливості БПП:

• всі БПП, мабуть за винятком Езомепразола, досить нестійкі до впливу кислого вмісту шлунка;

• швидко всмоктуються в тонкій кишці (у тому числі і в дванадцятипалій кишці);

• мають подібний механізм дії (зокрема, щодо біодоступності та збільшення максимальної концентрації в плазмі крові, з одного боку, і дози препарату - з іншого);

• ці препарати мають досить високі рівні активації при низькому рівні pH;

• завдяки здатності збільшувати рівень pH вмісту шлунка, можуть змінювати абсорбцію деяких препаратів, зокрема збільшувати абсорбцію кислотонестійких антибіотиків;

• мають короткотривалий період напіввиділення (в межах 1 години у більшості людей) і незначний нирковий кліренс;

• у хворих похилого віку можливе збільшення періоду напіввиділення БПП (у порівнянні з хворими більш молодого віку), однак достовірних відмінностей все ж не виявлено;

• лише у небагатьох жінок, які приймали в період вагітності підтримуючу дозу омепразолу з приводу рефлюкс-езофагіту, надалі не було будь-яких ускладнень (як і у народжених дітей); очевидно, безпека використання БПП в лікуванні вагітних жінок з приводу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби ще вимагає вивчення;

• інгібування соляної кислоти в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка різними ІПП не завжди дозволяє домогтися значного (найбільш 38 вираженого) ефекту, що може бути пов'язано з такими чинниками: а) з віком зменшується кліренс препарату і збільшується час напіввиділення до 1,5 год. (у 50-100 % людей похилого віку відбувається

збільшення площі під кривою "концентрація-час»); б) наявність первинної або придбаної резистентності до цих препаратів, що досягає 10 %;

• ефективність БПП пов'язана з деякими генетичними особливостями: близько 3-10 % людей в тій чи іншій популяції відносяться до осіб, для яких характерні уповільнений метаболізм блокаторів протонної помпи, знижений кліренс і збільшення часу напіввиділення препарату, а також 5-10-кратне збільшення площі під кривою «концентрація-час» [5, 9, 10].

Антисекреторна активність БПП визначається:

• кількістю молекул активної H^+ / K^+ -АТФази, швидкістю їх оновлення;

• площею під кривою залежності концентрації в крові від часу, яка в свою чергу залежить від біодоступності і дози препарату. При одноразовому прийомі БПП спостерігається дозозалежне пригнічення шлункової секреції. Наприклад, Омепразол в дозі 20 мг через 1-4 год. після введення знижує стимульовану продукцію кислоти на 36 %. Відбувається також зниження об'єму шлункової секреції. Цей ефект носить дозозалежний і звортний характер: через 2-3 доби показники секреції повертаються до початкового рівня. При повторному прийомі БПП відбувається наростання антисекреторного ефекту протягом чотирьох днів із стабілізацією на п'ятий. При цьому спостерігається істотне підвищення внутрішньошлункового pH протягом доби [9, 10, 13].

Рекомендована тривалість лікування недіагностованої диспепсії — 4-тижневий курс емпіричного лікування з подальшим ретельним обстеженням. Важливо оцінити стан пацієнта в кінці цього періоду, щоб визначити, чи зникли симптоми [10].

При відсутності симптомів захворювання лікування слід припинити. Якщо у пацієнта немає ознак поліпшення, необхідно направити його на додаткове обстеження. При досягненні лише часткового ефекту рекомендується подовжити лікування ще на 4 тижні з повторним обстеженням [6, 10].

У випадках, коли немає видимого ураження слизової оболонки стравоходу (ГЕРХ і неерозивний рефлекторний езофагіт ступеня А, В), рекомендована тривалість лікування БПП становить 4-8 тижнів. Однак, для ерозивного рефлюкс-езофагіту ступеня С, D – лікування має становити мінімум 8 тижнів [6, 10, 12].

1.3. Профіль безпеки блокаторів протонної помпи

Блокатори протонної помпи (БПП), стали неймовірно популярними та змінили способи лікування захворювань, пов'язаних з кислотою, включаючи гастроезофагеальну рефлюксну хворобу. Хоча в цілому вони і безпечні, все ж таки є побоювання з приводу потенційних побічних ефектів. Деякі з цих проблем, такі як розвиток новоутворень шлунка, мають суто теоретичний характер і пов'язані зі зменшенням секреції шлункової кислоти і, як наслідок, гіпергастринемією. Незважаючи на мільйони пацієнто-років використання, ці проблеми не спостерігалися у клінічній практиці. Загалом користь від використання БПП для лікування переважує більшу частину потенційних ризиків. Однак дуже важливо призначати БПП лише за відповідних станів і, якщо можливо, використовувати найменше ефективне дозування.

Останні дослідження потенційно пов’язують БПП з деякими несприятливими подіями, такими як переломи, пов’язані з остеопорозом. Є також повідомлення про кишкові інфекції, включно з Clostridium difficile, крім поганого засвоєння вітамінів і мінералів, таких як вітамін B_{12}, магній і залізо. Було продемонстровано, що використання БПП викликає дефіцит Mg^{2+} (гіпомагніємію). Гіпомагніємія, викликана БПП, пов'язана з клінічними скаргами, такими як стомлюваність, м'язові судоми та аритмії. Декілька систематичних оглядів і мета аналізів підтвердили дані про значний зв'язок між використанням ІПП та ризиком гіпомагніємії та припустили, що ризик ще більше збільшується у пацієнтів, які приймають діуретики (тіазидні або петлеві діуретики), і більш виражений у тих, хто приймає БПП протягом

тривалого часу (≥1 рік). Після відміни БПП рівень Mg^{2+} у сироватці швидко відновлюється протягом кількох днів до нормального діапазону концентрацій ([Mg^{2+}] 0,7–1,0 ммоль/л), але знову знижуються при повторному введенні БПП. Зареєстрована поширеність становить приблизно 19 % [7, 13, 17, 22].

Крім того, є деякі повідомлення про деменцію, пневмонію, захворювання нирок, інфаркт міокарда та інсульт. Що стосується захворювань нирок, дослідження незмінно свідчать про те, що використання БПП може бути пов’язане з підвищеним ризиком побічних ефектів з боку нирок, особливо у людей похилого віку, з тривалим використанням БПП та вже наявною хворобою нирок [36, 38, 40].

Гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН) є ураженням нирок, яке зазвичай викликає зниження функції нирок і характеризується запальним інфільтратом в інтерстиції нирок. Найчастіше це викликано медикаментозною терапією [12, 13].

Дослідники виявили, що значна частина (майже 50 %) зв'язку між застосуванням БПП та ризиком розвитку ХХН не опосередкована виникненням проміжного ГІН, що вказує на прямий шлях уповільненого хронічного ушкодження нирок [38, 40].

Інше додаткове питання полягає в тому, чи хронічне використання БПП також призведе до виникнення раку шлунка. Раптове припинення прийому БПП також пов’язане зі збільшенням вироблення шлункової кислоти вище рівнів до лікування БПП; це явище називається кислотним відскоком [2, 6].

Ключем до пом’якшення несприятливих наслідків є раціональне використання БПП у найнижчій ефективній дозі та в найкоротший термін. Хоча ці несприятливі ефекти мають потенційний клінічний вплив, їх причинно-наслідковий зв’язок все ще підлягає перевірці.

Зв'язок між БПП та побічними ефектами у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. У базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library та Web of Science було виявлено дослідження, що вивчають зв’язок (відношення шансів) між

БПП та побічними ефектами. Дослідження дотримувалося вказівок, передбачених у Переважних звітних пунктах для систематичних оглядів і мета-аналізу (PRISMA), і було зареєстровано в PROSPERO.

Загалом було виявлено 12 досліджень, які охоплювали 4 227 497 пацієнтів із ГХ і БПП. Результати показали, що використання БПП було пов’язане з підвищеним ризиком переломів кісток і переломів стегна у пацієнтів із HD (сукупне ВШ = 1,29, 95% ДІ = 1,21-1,37, p < 0,00001, I2 = 0%; зведене ВШ = 1,37, 95 % ДІ = 1,12-1,67, p = 0,002, I2 = 82%). Крім того, пацієнти з ГД, які отримували БПП, мали більшу ймовірність розвитку гіпомагніємії порівняно з тими, хто не отримував БПП (сукупне ВШ = 2,79, 95% ДІ = 1,95-4,00, p < 0,00001, I2 = 0%). Крім того, використання БПП було пов’язане з кальцифікацією черевної аорти та смертністю від усіх причин (сукупне ВШ = 2,03, 95% ДІ = 1,28-3,24, p = 0,003, I2 = 0%) (сукупне ВШ = 1,44, 95% ДІ = 1,17 -1,78, p = 0,0006, I2 = 0%) [16, 21, 27].

У сукупності наведені результати демонструють, що застосування БПП у пацієнтів із ГД незалежно пов’язане з такими побічними реакціями, як перелом стегна, гіпомагніємія, кальцифікація черевної аорти та смертність від усіх причин. Таким чином, використання БПП у пацієнтів з ГХ слід ретельно оцінити та оптимізувати.

Мета-аналіз впливу БПП на мікробіоту кишечника людини. Все більше доказів пов’язують зміни мікробіоти кишечника людини з використанням БПП. Використання БПП може збільшити ризик кишкових інфекцій, таких як Clostridium difficile та Campylobacter, а також позалікарняної пневмонії. Використання БПП також може збільшити частоту надлишкового бактеріального зростання у тонкому кишечнику. Крім того, застосування БПП потенційно пов'язане з розвитком спонтанного бактеріального перитоніту у пацієнтів з цирозом печінки з асцитом або криптогенним абсцесом печінки, який може бути спричинений бактеріальною транслокацією [19, 24, 25, 28].

Великі когортні дослідження користувачів БПП та інтервенційні дослідження використання БПП протягом 4 тижнів повідомляли про збільшення кількості бактерій роду Streptococcus. У цьому дослідженні також спостерігали збільшення чисельності роду Streptococcus. Представники роду Streptococcus є комменсалами ротової порожнини, горла та носової порожнини людини. Відомо, що кислотність шлунка інактивує мікроорганізми, що потрапляють в організм. Отже, шлункова кислота може діяти як бар'єр проти проникнення бактерій до нижніх відділів шлунково-кишкового тракту з верхніх відділів, таких як порожнина рота. Оскільки блокатори протонної помпи знижують кислотність шлунка, бар'єрна функція послаблюється. Це може пояснити виявлення підвищеної кількості стрептококів, яке було виявлене у цьому дослідженні [26, 29].

Був проведений аналіз даних для оцінки зв'язку між поширеністю мігрені та сильного головного болю та використанням кислотопригнічуючої терапії, включаючи БПП. Дослідження показало, що застосування кислотопригнічуючої терапії було пов'язане з більш високою ймовірністю виникнення мігрені або сильного головного болю – при всіх видах кислотопригнічуючої терапії, порівняно з тими, хто не використовував препарати для зниження кислотності. Використання БПП збільшувало ймовірність головного болю на 70 %, блокаторів H_2-рецепторів гістаміну – на 40 %, універсальних антацидів – на 30 %. Результати дозволяють зробити висновок, що мігрень і сильний головний біль є потенційними побічними ефектами використання препаратів БПП, які найефективніше і найчастіше застосовуються як кислотознижувальні. Також автори припускають, що інші класи кислотознижувальних препаратів (блокатори H_2-рецепторів гістаміну та універсальні антациди) також можуть бути пов'язані з головними болями [20, 23, 27].

Зростання кардіоваскулярного ризику при прийомі БПП може бути обумовлено низкою факторів: підвищенням рівня асиметричного

диметиларгініну у плазмі, що знижує вироблення оксиду азоту у судинах за рахунок конкурентного інгібування ферменту синтази NO; ендотеліальною дисфункцією, гіпомагніємією та гіпокальціємією, зниженням рівня вітамінів С і B_{12} [1, 5, 6].

Показано, що тривале застосування БПП або прийом високих доз БПП підвищує ризик інфаркту міокарда, що вперше виник, у пацієнтів, у яких в анамнезі не було ІХС. Зазначено, що підвищує ризик інфаркту міокарда весь спектр прийнятих БПП (омепразол, езомепразол, пантопразол, лансопразол та рабепразол).

Використання БПП підвищує ризик інсульту за рахунок підвищення рівня асиметричного диметиларгініну у плазмі та зниження рівня NO. Було доведено, що тривале використання БПП асоційоване із розвитком захворювань дрібних судин головного мозку та глибокої гіперінтенсивності білої речовини, що може стати причиною розвитку інсульту або зниження когнітивних функцій [2, 7, 8].

У проспективному аналізі, в який включено 204689 учасників, які не страждають на ЦД, встановлено, що ризик розвитку ЦД 2-го типу підвищується зі збільшенням тривалості прийому БПП [30, 35].

Висновки до розділу 1

На сьогоднішній день блокатори протонної помпи займають провідне місце серед антисекреторних засобів і, незважаючи на низку побічних ефектів, мають високий профіль безпеки та достатню ефективність, що неодноразово було доведено у дослідженнях. Але, у сукупності, наведені результати демонструють, що застосування блокаторів протонної помпи у пацієнтів із гастродуоденальними захворюваннями незалежно пов’язане з такими побічними реакціями, як перелом стегна, гіпомагніємія, гострий інтерстиціальний нефрит. Таким чином, використання БПП у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями слід ретельно оцінити та

оптимізувати, враховуючи всі можливі ризики та користь.

Проблема всіх віддалених небажаних ефектів застосування БПП потребує подальших наукових досліджень. З метою зниження ризику розвитку підтверджених небажаних побічних ефектів необхідні певні профілактичні заходи.

1. Для запобігання дефіциту вітамінів та мінералів необхідно регулярно проводити контроль їх концентрації в крові. При дефіциті доцільним є призначення вітамінів, препаратів магнію, заліза, кальцію.

2. При індивідуальній непереносимості БПП можливе призначення альтернативних ліків: блокаторів H_2-рецепторів, М-холіноблокаторів.

3. БПП слід призначати лише за наявності відповідних клінічних показань, особливо у пацієнтів з цирозом печінки та високим ризиком серцево-судинних катастроф.

4. З огляду на те, що несприятливі прояви лікування БПП можуть з'явитися вже на ранніх термінах, лікування має бути якомога коротким, з призначенням найменшої ефективної дози.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час проведення дослідження використали комплекс методів. На першому етапі було проведено вивчення літературних джерел, присвячених особливостям використання БПП у клінічній практиці, проблемам раціонального застосування препаратів цієї групи.

На другому етапі був проведений аналіз структури українського ринку БПП був використаний Державний реєстр лікарських засобів.

На третьому етапі було проведено дослідження моделей поведінки споживачів БПП. При цьому було обстежено три групи споживачів: кінцеві споживачі лікарських препаратів – пацієнти, проміжні споживачі лікарських препаратів – фармацевтичні працівники. Основною метою дослідження виступило виявлення стійких характеристик проміжних та кінцевих споживачів з урахуванням вибору конкретного БПП, а також факторів, що впливають на цей вибір, для розробки заходів на споживчу поведінку з метою підвищення раціональності використання БПП.

При проведенні дослідження був використаний соціологічний метод збору первинної інформації – анкетування відвідувачів аптеки і фармацевтичних працівників з використанням спеціально розроблених анкет. У кожну з анкет було включено 2 блоки питань. Загальні питання були спрямовані на виявлення соціально-демографічних характеристик респондента (стать, вік, освіта) та при опитуванні фахівців – професійного статусу (спеціальність/кваліфікація, стаж роботи). Блок спеціальних питань був спрямований на виявлення типової поведінки респондента (частота придбання/призначення БПП; умови купівлі/призначення; фактори, що визначають та обмежують вибір препарату), а також уявлень респондента про досліджувану групу препаратів (асортимент використовуваних/рекомендованих препаратів, особливості їх прийому), ступінь їхньої

безпеки.

Дослідження поведінки фармацевтичних працівників було засноване на анкетуванні фахівців, які працюють на базі 10 аптек, що знаходяться в різних районах м. Києва, у період з вересня по грудень 2023 р. Опитування фармацевтів також проводилась за допомогою анкети, яка була розроблена на основі опитувальника Комітету експертів з стандартів якості та безпеки фармацевтичної практики та фармацевтичної допомоги (CD-P-PH/PC) Європейського комітету з фармацевтичних препаратів та фармацевтичної допомоги (EDQM).

Анкета для фармацевта

1. Вік_____ 2. Стать _____

2. Чи проводите Ви консультування відвідувача з правил застосування ЛЗ:

№ з/п	Інформація, яка надається	Частота надання інформації			
		Ніколи	Рідко	Часто	Завжди
1	Моніторинг загрозливих симптомів				
2	Інформування про правила раціонального застосування ЛЗ				
3	Інформування щодо побічних реакцій				
4	Інформування про заходи реагування при виникненні побічних реакцій				
5	Інформування про сумісність з іншими ЛЗ				

У ході дослідження також здійснювали опитування відвідувачів аптек, які купували БПП. Було проведено анкетування 37 відвідувачів аптеки з метою встановлення їх обізнаності щодо правил раціонального застосування БПП. Опитування проводилось за наступною анкетою:

Анкета для відвідувача аптеки

Вік_____ Стать_____

1. Який препарат з групи блокаторів протонної помпи Ви придбали?
2. Причина вибору саме цього ЛЗ?

- Призначення лікаря
- Рекомендація фармацевта
- Рекомендація друзів, знайомих, реклама

3. Для кого призначений цей препарат?
4. Як довго Ви застосовуєте блокатор протонної помпи:

- Ніколи раніше не приймав
- Іноді
- Постійно курсами при погіршенні стану
- Гастрит
- Кожен день протягом тривалого часу

5. Чи знаєте Ви характерні побічні ефекти ЛЗ?

- Ні
- Так _____

4. Яка інформація про препарат є для Вас найбільш значущою?

- склад
- взаємодія з іншими лікарськими препаратами та (або) харчовими продуктами
- умови зберігання
- симптоми передозування та заходи щодо надання допомоги при передозуванні
- особливості застосування лікарського препарату вагітними жінками, жінками в період грудного вигодовування, дітьми

Відповіді респондентів зводились у таблиці та піддавались обробці. За результатами обробки отриманих даних розроблялись рекомендації з проведення фармацевтичної опіки при відпуску ЛЗ, які впливають кислотозалежні стани.

При обробці отриманих даних були використані програми Microsoft Excel 2016 та Біостатистика (Primer of Biostatistics by Stanton A. Glantz) із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Для опису кількісних змінних було розраховано середні арифметичні значення (M), стандартні відхилення (σ) та стандартні помилки середнього (m), результати представлені у вигляді M±m. Достовірність різницю між середніми значеннями визначалася з допомогою t-критерію (p=0,05).

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

3.1. Асортимент блокаторів протонної помпи в Україні

У результаті дослідження було проведено аналіз наявних препаратів БПП різних виробників вітчизняному ринку. Станом на жовтень 2023 р. загальний асортимент БПП становив 100 торгових найменувань лікарських препаратів, серед яких препарати на основі перерахованих вище активних фармацевтичних субстанцій займають такі частки: 52% – омепразол, 16% – пантопразол, 12% – рабепразол 1% – лансопразол.

Серед українських виробників найпопулярнішим є виробництво препаратів омепразолу, родоначальника групи БПП. Можливо, це пов'язано з усталеною, опрацьованою роками технологією їх виробництва та високим попитом на найбільш відомий та вивчений препарат. Омепразол часто використовують для створення композицій багатокомпонентних препаратів у комбінації з антибактеріальними препаратами. Препарати «потрійної терапії» відповідні денній дозі прийому кожної діючої речовини, «Пілобакт» з комбінацією діючих речовин «омепразол + тинідазол + кларитроміцин», та «Пілобакт АМ» з комбінацією діючих речовин «омепразол + амоксицилін + клариціон терапії Helicobacter pylori при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки.

В даний час великої популярності серед гастроентерологів та пацієнтів з кислотозалежними захворюваннями набувають препарати рабепразолу. Субстанція рабепразолу дуже нестійка до будь-яких впливів, тому використовується виробниками набагато рідше і займає меншу частку в номенклатурі ринку - 10%.

Зі зареєстрованих в Україні препаратів БПП 16% припадає на пантопразол. При цьому для перорального застосування його виробляють

виключно у вигляді таблеток, покритих кишковорозчинною оболонкою. Популярність субстанції пантопразолу серед виробників обумовлена двома основними причинами: перша – у нього висока та постійна біодоступність незалежно від їди (77%), друга – пантопразол є найбільш хімічно стійкою субстанцією групи БПП.

Найбільш ефективним препаратом серед БПП є випущений 2000 езомепразол. Езомепразол першим із цієї групи був синтезований за допомогою технології стереоселективного синтезу і є оптичним ізомером омепразолу. На даний момент препарати на основі езомепразолу займають 8% у номенклатурі фармацевтичного ринку препаратів БПП.

Таблиця 3.1

Зареєстровані в Україні препарати групи БПП

(за даними Державного реєстру лікарських засобів)

Діюча речовина	Лікарська форма	Торгові назви / виробники
Омепразол	Ліофілізат для приготування розчину для інфузій	ОМЕПРАЗОЛ АСТРА (НАПРОД ЛАЙФ САЄНСЕС ПВТ.ЛТД, Індія)
	Порошок для розчину для ін'єкцій по 40 мг, по 1 або 10 флаконів у картонній коробці	ОМЕПРАЗОЛ (ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна)
	капсули по 10 мг по 10 капсул у блістері; по 1 або по 3 блістери в картонній коробці	ОМЕЗ® (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО – 3, Індія)

	капсули по 20 мг; по 10 капсул у блістері; по 1 або 3 блістери в пачці	ОМЕПРАЗОЛ (ПАТ"Київмедпрепарат", Україна)
	капсули по 40 мг, по 7 капсул у блістері, по 1 або 4 блістери у пачці, по 10 капсул у блістері, по 1 або 3 блістери у пачці	ОМЕПРАЗОЛ (АТ "Фармак", Україна)
	порошок для оральної суспензії по 20 мг по 5,9 г порошку в саше; по 5, 10, 20, 30 саше в картонній коробці	ОМЕЗ ІНСТА (Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія)
	капсули гастрорезистентні тверді по 20 мг, по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в коробці	ОМЕПРАЗОЛ –ТЕВА Виробник: Тева Фарма С.Л.У., Іспанія Заявник: ТОВ "Тева Україна", Україна
	ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 40 мг,1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 ампулою з рочинником по 10 мл (поліетиленгліколь 400, кислоти лимонної моногідрат, воду для ін'єкцій).	ОМЕПРАЗОЛ-ВОКАТЕ (Фармацевтична компанія "ВОКАТЕ С.А.", Греція)

	капсули з модифікованим вивільненням по 20 мг по 10 капсул у блістері, по 3 або 10 блістерів у картонній коробці	ОМЕПРАЗОЛ АНАНТА Виробник: Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд., Індія Заявник: Ананта Медікеар Лтд., Велика Британія
Лансопразол	капсули по 30 мг по 10 капсул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці	ЛАНЗА (Дженом Біотек Пвт. Лтд., Індія)
	капсули кишковорозчинні тверді по 30 мг по 7 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	ЛАНЗОПТОЛ (КРКА, д.д., Ново место, Словенія)
	пелети (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	ЛАНСОПРАЗОЛУ ПЕЛЕТИ (Чемо Іберіка, С.А., Іспанія)
Пантопразол	таблетки гастрорезистентні по 40 мг, по 7 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в коробці; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці;	ПАНТОПРАЗОЛ-ТЕВА (ТОВ "Тева Україна", Україна)

	таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 20 мг, по 14 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній упаковці; по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній упаковці	ЗОЛОПЕНТ® (ТОВ "ГЛЕДФАРМ ЛТД", Україна)
	таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 40 мг по 10 таблеток у блістері; по 1 або 2 або 3 блістери в коробці з картону	ПАНТОЗОЛ ("Юнік Фармасьютикал Лабораторіз" (відділення фірми "Дж.Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд."), Індія)
	порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій, 40 мг у флаконах, по 1 флакону в картонній упаковці	ПУЛЬЦЕТ® (НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина)
	таблетки гастрорезистентні по 20 мг, по 14 таблеток у блістері; по 1 або по 2, або по 4 блістери у картонній коробці	НОЛЬПАЗА® (КРКА, д.д., Ново место, Словенія)

Езомепразол	ліофілізат для розчину для ін`єкцій та інфузій, 40 мг; по 40 мг у флаконі; по 1 флакону у пачці	ЕЗОМЕПРАЗОЛ-ФАРМЕКС (ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна)
	ліофілізат для розчину для ін`єкцій та інфузій, по 40 мг; 1 флакон з ліофілізатом у коробці	ЕЗОМЕПРАЗОЛ АНАНТА (Аспіро Фарма Лімітед, Індія)
Рабепразол	ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 20 мг, 1 флакон з ліофілізатом в картонній коробці	РАБЕЛОК (Каділа Фармасьютікалз Лімітед, Індія
	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, кишковорозчинні по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери в коробці	РАБЕПРАЗОЛ-ЗДОРОВ`Я (ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "КОРПОРАЦІЯ "ЗДОРОВ'Я", Україна)
	таблетки кишковорозчинні по 20 мг; по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці	РАБЕЗОЛ (КУПФЕР БІОТЕХ, УАБ, Литовська Республіка)
	порошок (субстанція) в подвійних поліетиленових пакетах для виробництва	РАБЕПРАЗОЛ НАТРІЮ (Нош Лабс ПВТ. ЛТД., Індія)

	стерильних та нестерильних лікарських форм	

Результати аналізу номенклатури показують, що БПП знайшли широке застосування у вигляді твердих лікарських форм: 53% препаратів являють собою кишковорозчинні капсули, 30% - таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, 6% - порошок, пелети або гранули для приготування суспензії для прийому внутрішньо і лише % - Ліофілізат для приготування розчину для внутрішньовенного введення. Таким чином, на фармацевтичному ринку є велика номенклатура препаратів цієї групи.

Таким чином, на фармацевтичному ринку є велика номенклатура препаратів цієї групи.

3.2. Дослідження ролі фармацевта при відпуску блокаторів протонної помпи

Фармацевт може проконсультувати пацієнтів про те, що таке блокатори протонної помпи, та як вони працюють. Вони можуть пояснити, які стани вимагають застосування БПП, як довго слід приймати препарат, і які можуть бути побічні ефекти. Фармацевт може допомогти пацієнтові вибрати відповідний препарат з огляду на їх індивідуальні потреби, а також можливі протипоказання або взаємодії з іншими препаратами, пояснити правильний спосіб прийняття препарату, дозування та час прийому. Вони можуть розповісти про можливість комбінувати БПП з їжею або іншими ліками.

У ході нашого дослідження було проведено опитування серед фармацевтів щодо їхньої практики надання фармацевтичної опіки відвідувачам аптеки. Основні результати опитування наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

№ з/п	Інформація, яка надається	Частота надання інформації			
		Ніколи	Рідко	Часто	Завжди
1	Моніторинг загрозливих симптомів	5%	15%	50%	30%
2	Інформування про правила раціонального застосування ЛЗ	5%	15%	30%	50%
3	Інформування щодо побічних реакцій	10%	15%	20%	45%
4	Інформування про заходи реагування при виникненні побічних реакцій	20%	30%	10%	40%
5	Інформування про сумісність з іншими ЛЗ	40%	30%	25%	5%

1. Моніторинг загрозливих симптомів: більшість фармацевтів (50%) часто надають інформацію про моніторинг загрозливих симптомів, що свідчить про їхню увагу до безпеки пацієнтів.

2. Інформування про правила раціонального застосування ЛЗ: майже половина фармацевтів (50 %) завжди інформують пацієнтів про правила раціонального застосування лікарських засобів, що є позитивним показником.

3. Інформування щодо побічних реакцій: невелика кількість фармацевтів (10 %) ніколи не інформують пацієнтів про побічні реакції, що може створювати ризики для безпеки. Цьому аспекту потрібно приділити більше уваги.

4. Інформування про заходи реагування при виникненні побічних реакцій: більшість фармацевтів (40 %) рідко надають інформацію про заходи

реагування при виникненні побічних реакцій, що може ускладнювати пацієнтам адекватне управління цими ефектами.

5. Інформування про сумісність з іншими ЛЗ: більшість фармацевтів (40 %) часто інформують пацієнтів про сумісність з іншими лікарськими засобами, що є важливим для запобігання небажаних взаємодій.

В цілому, фармацевти надають інформацію про моніторинг симптомів та правила раціонального застосування лікарських засобів достатньо часто. Однак інформування про побічні реакції та заходи реагування на них потребує додаткової уваги з метою забезпечення безпечного та ефективного лікування.

3.3. Дослідження інформованості відвідувачів аптек стосовно раціонального застосування блокаторів протонної помпи

Дослідження рівня інформованості відвідувачів аптек щодо раціонального застосування БПП має велике значення для безпечного та ефективного використання цих лікарських засобів.

Важливо, щоб пацієнти розуміли, для чого їм призначений блокатор протонної помпи, а також його можливість лікування різних захворювань, таких як підшлункова рефлюксна хвороба (ГРВХ), виразкова хвороба та інші.

Вони повинні знати, як правильно приймати БПП, включаючи дозу та розподіл прийому препарату впродовж дня. Також, інформація про можливі побічні ефекти та протипоказання є важливою для пацієнтів, оскільки вони дозволяють уникнути небажаних реакцій на препарат та приймати правильні рішення щодо його застосування.

Дослідження рівня інформованості відвідувачів аптек дозволило зрозуміти рівень їх освідомленості щодо раціонального застосування БПП та надати необхідну інформаційну підтримку для безпечного споживання цих лікарських засобів.

Проведене анкетування серед відвідувачів аптеки надало такі результати:

Омепразол і Пантопразол – це два найпоширеніших препарати з групи блокаторів протонної помпи, які обирають покупці. Вони часто назначаються лікарем для лікування різних захворювань шлунка і кишечника, включаючи підшлункову рефлюксну хворобу (ГРВХ) та виразкову хворобу. В основному вибір блокатора протонної помпи здійснюється за призначенням лікаря (70%), що вказує на значущість медичних рекомендацій у прийнятті рішення про лікування. Відзначається важлива роль фармацевта: 20% відвідувачів обирають препарат за рекомендацією фармацевта, що наголошує на впливі професійного консультування в аптеці. Більшість опитаних купують блокатор протонної помпи для лікування стравохідного рефлюксу (ГЕРХ) (60%), вказуючи на високу поширеність цього захворювання та роль БПП у його лікуванні.

Основні причини купівлі БПП: запалення слизової оболонки шлунка (60%) та ГЕРХ (30%), що відображає основні показання до використання цих препаратів. Більшість опитаних (70%) не знають про характерні побічні ефекти БПП, що вказує на необхідність підвищення поінформованості про них.

Результати анкетування відвідувачів аптеки вказують на важливість ролі лікарів та фармацевтів у забезпеченні адекватного лікування пацієнтів. Лікарі відіграють ключову роль у призначенні ліків, тоді як фармацевти відіграють важливу роль у консультуванні пацієнтів, надаючи інформацію про препарати та їх застосування. Однак є потреба в покращенні проінформованості пацієнтів щодо побічних ефектів препаратів та їх характеристики.

Висновки до розділу 3

Проведенні дослідження вказують на критичну важливість ролі як лікарів, так і фармацевтів у забезпеченні адекватного та ефективного лікування пацієнтів. Лікарі відіграють вирішальну роль у призначенні ліків, враховуючи медичні показники, історію захворювання та індивідуальні особливості кожного пацієнта. Вони також є ключовими фігурами у обізнаності пацієнтів щодо їхніх захворювань та лікувальних схем, що допомагає забезпечити більш ефективне лікування.

Нарівно, фармацевти відіграють важливу роль у консультуванні пацієнтів та наданні інформації про лікарські засоби, зокрема блокатори протонної помпи. Вони можуть допомогти пацієнтам зрозуміти раціональний спосіб застосування ліків, надати інформацію про можливі побічні ефекти та взаємодію з іншими препаратами або харчовими продуктами. Однак, є проблема недостатньої інформованості пацієнтів про побічні ефекти та інші характеристики препаратів, що потребує негайної уваги.

Отже, щоб забезпечити безпечне та ефективне лікування, необхідно активно працювати над покращенням рівня інформованості пацієнтів через ефективне комунікування між лікарями, фармацевтами та пацієнтами. Це включає не лише надання інформації про лікарські препарати, але й забезпечення можливостей для відкритого діалогу та відповіді на всі питання та занепокоєння пацієнтів щодо їхнього лікування.

Рекомендації для лікарів з раціонального використання блокаторів протонної помпи

Оцінку ризиків, пов’язаних із тривалим застосуванням БПП за трьома загальними показаннями – ГЕРХ, стравохід Барретта та профілактика кровотеч при застосуванні НПЗП, – висвітлено в огляді та рекомендаціях експертів Американської гастроентерологічної асоціації. Цей документ заснований не тільки на думці експертів, а й на ретельному аналізі відповідних публікацій до липня 2016 р. із PubMed, EMbase і Кокранівської бібліотеки.

Пацієнтам із ГЕРХ і кислотними ускладненнями (наприклад, ерозивними езофагітами) рекомендований короткостроковий курс БПП для загоєння та тривалий прийом – для контролю симптомів.

У пацієнтів з неускладненою ГЕРХ, які реагують на короткочасний прийом БПП, прийом БПП слід припинити або зменшити з часом; у пацієнтів, які не можуть зменшити дозу БПП, слід розглянути можливість амбулаторного моніторингу pH/імпедансу стравоходу для диференціації ГЕРХ та функціонального синдрому перед переходом на довічний прийом БПП. Слід розглянути можливість диференціації ГЕРХ та функціональних синдромів. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з атиповими симптомами і без явної схильності до ГЕРХ.

Пацієнти з симптоматичною ГЕРХ при стравоході Барретта повинні отримувати довготривалу терапію БПП.

Пацієнтам із безсимптомним стравоходом Барретта слід розглянути можливість тривалого застосування блокаторів протонної помпи.

Пацієнтам із високим ризиком шлункової кровотечі внаслідок прийому НПЗП слід приймати БПП, якщо вони продовжують приймати препарати цієї групи.

Дозу ІПП при тривалому лікуванні слід регулярно переглядати для визначення мінімальної ефективної дози БПП.

Пацієнти, які довгостроково приймають БПП, повинні регулярно вживати пробіотики для профілактики інфекцій, приймати більше рекомендованої добової норми кальцію, вітаміну B12 і магнію, а також перевіряти або контролювати мінеральну щільність кісткової тканини, рівень креатиніну, магнію і вітаміну B_{12} у сироватці крові. Вони не повинні.

Тому немає підстав побоюватися несприятливих наслідків тривалого безперервного прийому БПП. Однак, згідно з дослідженнями, існують винятки. По-перше, це стосується пацієнтів з важкими хронічними захворюваннями печінки.

БПП часто призначають пацієнтам із цирозом печінки. Вважають, що у цих пацієнтів частіше зустрічаються прояви гастроезофагеального рефлюксу. Припускають, що розвитку ГЕРХ у пацієнтів із ЦП сприяє наростання асциту. Асцит при цирозі печінки є надмірним скупченням рідини в черевній порожнині. Його причиною є накопичення в організмі надлишку води та натрію. Накопичення надлишкової рідини в черевній ділянці призводить до відтіснення в грудну порожнину діафрагми, а також підвищення внутрішньочеревного тиску.

Спровокувати ГЕРХ також можуть великі варикозні вузли, навіть після ендоскопічного лікування. Варикозні вузли є розширення вен дистальної частини стравоходу або проксимальної частини шлунка, викликане підвищенням тиску в системі ворітної вени, як правило, при цирозі печінки. Варикоз може ускладнитися масивною кровотечею за відсутності інших симптомів. Ці утворення змінюють моторику стравоходу з порушенням функції сфінктера стравоходу. Кислотний за змістом рефлюкс пошкоджує тонку стінку варикозно розширених вен, а тривале подразнення може викликати їх розрив. Серед лікарів давно сформовано уявлення про те, що ГЕРХ може бути провокувальним фактором кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, а також що призначення БПП у таких випадках може мати профілактичну дію. З наукової точки зору немає можливості ні

підтвердити, ні спростувати цю думку, оскільки, хоча у деяких дослідженнях ГЕРХ частіше зустрічалася у пацієнтів із ЦП у порівнянні зі здоровим населенням, невеликий розмір вибірки цих досліджень робить їх результати непереконливими. Декілька клінічних випробувань при лікуванні БПП не продемонстрували зниження ризику кровотеч, пов’язаних із портальною гіпертензією [1, 4, 9].

Рекомендації з фармацевтичної опіки фармацевтам при відпуску блокаторів протонної помпи

Консультування пацієнтів про раціональне споживання БПП та взаємодію з іншими лікарськими препарати або продуктами харчування дуже важливо. Ось деякі рекомендації, які фармацевти можуть врахувати:

1. Інформуйте пацієнтів стосовно правильного способу прийому препарату, дозування та час доби, коли слід приймати блокатор протонної помпи. Це може вплинути на ефективність лікування.

2. Важливо пояснити можливі побічні ефекти прийому БПП, такі як діарея, головний біль, запори та інші. Розкажіть пацієнтам, які симптоми потрібно спостерігати та коли слід звертатися до лікаря.

3. Поясніть можливі взаємодії БПП з іншими ліками, особливо з тими, які пацієнт може вже приймати. Деякі препарати можуть зменшувати ефективність БПП або збільшувати ризик побічних реакцій.

4. Зверніть увагу пацієнтів на дієту та стиль харчування, які можуть впливати на стан їх шлунково-кишкового тракту. Деякі продукти або звички, такі як кава, алкоголь або жирна їжа, можуть підвищити ризик виникнення проблем.

5. Завжди рекомендуйте пацієнтам звертатися до лікаря перед початком нового лікування або у разі погіршення симптомів. Лікар зможе надати більш детальну консультацію та призначити оптимальний режим лікування.

Захист пацієнтів та надання їм правильної інформації є головним завданням фармацевта при відпуску БПП.

Рекомендації пацієнтам з правил раціонального застосування блокаторів протонної помпи

1. Дотримання інструкцій до використання. Якщо в інструкціях зазначено, що БПП слід приймати за 30 хвилин до прийому їжі, то важливо дотримуватися цього правила. Наприклад, якщо пацієнт бере Омепразол перед сніданком, він повинен прийняти препарат за 30 хвилин до початку прийому їжі.

2. Не вживати препарат без медичного призначення. Пацієнт почувається дискомфортно після прийому їжі і вирішує самостійно купити БПП без консультації з лікарем. Таке самолікування може призвести до недооцінки серйозності стану та неправильного вибору лікування.

3. Регулярний прийом. Якщо лікар призначив прийом БПП один раз на день. Пацієнт повинен врахувати це і регулярно приймати препарат в один і той же час кожен день для забезпечення стабільного рівня лікарської речовини в організмі.

4. Спостереження за побічними ефектами. Коли пацієнт помітив, що після початку прийому БПП він став помічати появу головних болів, важливо припинити прийом препарату та проконсультуватися з лікарем для з'ясування причин і можливих альтернативних методів лікування.

5. Уникання самолікування. Якщо пацієнт помітить, що він часто має високу кислотність у шлунку, і вирішить збільшити дозу БПП без рекомендацій лікаря. Такі дії можуть призвести до надмірного прийому лікарської речовини та побічних ефектів.

6. Важливо враховувати можливі взаємодії між лікарськими препаратами. Наприклад, антибіотики можуть зменшити ефективність БПП. При застосуванні БПП сумісно з клопідогрелем знижується антиагрегантний ефект останнього.

Ці рекомендації допоможуть пацієнтам максимально ефективно використовувати БПП та зменшити ризик побічних ефектів та ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Лікарські засоби групи БПП є ефективними та сучасними препаратами для лікування цілого ряду кислотозалежних захворювань.

2. На фармацевтичному ринку є велика номенклатура препаратів цієї групи. Є оригінальні лікарські засоби, що випускаються за оригінальною технологією, запатентованою компанією-розробником та низка генеричних препаратів. Найбільше представлені препарати омепразолу. На другому місті опинились препарати пантопразолу.

3. З оцінки якості надання фармацевтичної опіки при відпуску БПП в дослідженні була розроблена анкета, згідно якої було проведено опитування фармацевтів.

4. Консультування відвідувача з правил раціонального застосування БПП завжди та часто здійснювали 80 % опитаних фармацевтів. Більше половини фахівців доносили до відвідувача інформацію щодо побічних ефектів БПП.

5. Незважаючи на достатньо високий рівень інформування відвідувачів аптеки щодо побічних ефектів БПП, відкритим залишилось питання реагування при їх появі.

6. За результатами роботи були розроблені рекомендації з фармацевтичної опіки при відпуску зазначених лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гладких Ф., Кулініч Г., Золотарьова Т. Нові підходи до радіо- та хіміосенсибілізації за допомогою інгібіторів протонної помпи крізь призму патернів мікрооточення пухлинних клітин. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. Т. 31(2). С. 230–242. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242 (дата звернення: 11.10.2023).

2. Долженко М. М., Давидова І. В. Інгібітори протонної помпи: що треба знати кардіологу. *Український терапевтичний журнал.* 2021. № 1. С. 56–63.

3. Ефективне та безпечне застосування інгібіторів протонної помпи в пацієнтів із коморбідністю: практичні рекомендації. *Здоров'я України. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я*. URL: https://health-ua.com/article/60595-efektivne-tabezpechne-zastosuvannya-ngbtorv-protonno-pompi-vpatcntv-zkomorb (дата звернення: 11.10.2023).

4. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології : навч. посіб. для студентів ВМНЗ МОЗ України / за ред. О. В. Крайдашенко, О. О. Кремзер, О. А. Михайлик. Запоріжжя, 2016. 187 с.

5. Кулініч Г. В., Гладких Ф. В. Нові горизонти в застосуванні інгібіторів протонної помпи в онкологічній практиці. *Гастроентерологія*. 2023. Т. 57, № 2. С. 104.

6. Мелащенко С. Г., Ксенчин О. О. Імплементація положень Ліонського консенсусу з діагностики ГЕРХ при проведенні мультиканального імпеданс-pH-моніторингу в осіб з резистентністю до інгібіторів протонної помпи. *Гастроентерологія.* 2021. Т. 55, № 2. С. 94.

7. Палій І. Г. Пантопразол - інгібітор протонної помпи з доведеною переносимістю, безпечністю та ефективністю. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1. С. 97–102.

8. Палій І. Г. Стандарти діагностики та лікування кислотозалежних і Helicobacter pylori-асоційованих захворювань. *Український медичний часопис.* 2017. № 3 (119). С. 90–94.

9. Палій І. Г., Заїка С. В., Кондратюк Н. М. Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації Helicobacter pylori: місце пантопразолу. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4. С.81–89.

10.Патогенетичні підходи вибору інгібітора протонної помпи для ефективної та безпечної терапії кислотозалежних захворювань / Г. А. Анохіна та ін. *Участковий врач*. 2016. № 7. С. 42–44.

11. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки. *Офіційний вебпортал парламенту України*. URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0613282-14#Text. (дата звернення: 20.10.2023).

12. Фармакологія : підруч. для студентів мед. ф-тів / І. С. Чекман та ін. 4-те вид. Вінниця : Нова Книга, 2017. 784 с.

13. Яковлева О. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки в умовах стаціонару. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, № 1. С. 64–69.

14. Aguilera-Castro L., Martín-de-Argila-dePrados C., Albillos-Martínez A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Revista espanola de enfermedades digestivas.* 2016. Vol. 108, Iss. 3. P. 145–153. DOI: 10.17235/reed.2015.3812/2015 (Date of accesses: 11.10.2023).

15. Angulo D., Ortiz M., Martinez-de-Haro L. Efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones, ¿una razón más para indicar la cirugía antirreflujo en el esófago de Barrett? *Cirugía Española*. 2014. Vol. 92, Iss. 5. P. 303–304. DOI: 10.1016/j.ciresp.2014.01.009 (Date of accesses: 11.10.2023).

16. Colmenares E. W., Pappas A. L. Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy? *The Annals of pharmacotherapy*. 2017. Vol. 51, Iss. 1. P. 66–71. DOI: 10.1177/1060028016665641 (Date of accesses: 11.10.2023).

17. Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Palbociclib Among Patients With Breast Cancer / J. E. Lee et al. *JAMA network open*. 2021. Vol. 6(7). P. 4852. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24852 (Date of accesses: 11.10.2023).

18. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150 / A. M. Hopkins et al. *Br J Cancer*. 2022. Vol. 126, Iss. 1. P. 42–47. DOI: 10.1038/s41416-021-01606-4 (Date of accesses: 11.10.2023).

19. Ghosh A., Dey S. Inappropriate use of proton pump inhibitors in non-critical indoor patients in a tertiary care teaching hospital in Eastern India. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2019. Vol. 8, Iss. 1. P. 230–233. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20195913 (Date of accesses: 19.10.2023).

20. Gommers L. M. M., Hoenderop J. G. J., de Baaij J. H. F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta physiologica*. 2022. Vol. 235, Iss. 4. P. 13846. DOI: 10.1111/apha.13846 (Date of accesses: 11.10.2023).

21. Kiecka A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacological reports*. 2023. Vol. 75(4). P. 791–804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x (Date of accesses: 18.10.2023).

22. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury / Y. Xie et al. *Kidney international*. 2017. Vol. 91(6). P. 1482–1494. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021 (Date of accesses: 11.10.2023).

23. McColl K. E., Kennerley P. Proton pump inhibitors--differences emerge in hepatic metabolism. *Digestive and liver disease*. 2002. Vol. 34(7). P. 461–467. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80102-5 (Date of accesses: 11.10.2023).

24. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota / J. Z. Zhang et al. *BMC Microbiology*. 2023. Vol. 23. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1186/s12866-023-02895-w (Date of accesses: 11.10.2023).

25. Osseous implications of proton pump inhibitor therapy: An umbrella review / A. S. Alanazi et al. *Bone reports*. 2024. Vol. 20. P. 101741. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101741 (Date of accesses: 11.10.2023).

26. Perception of Proton Pump Inhibitor Side Effects Among Members of the American Broncho-Esophagological Association / A. Rameau et al. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*. 2023. Vol. 37(5). P. 757–763. DOI: 10.1016/j.jvoice.2021.05.006 (Date of accesses: 18.10.2023).

27. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies / T. N. Poly et al. *Osteoporosis international*. 2019. Vol. 30(1). P. 103–114. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y (Date of accesses: 11.10.2023).

28. Proton pump inhibitors in systemic sclerosis: a reappraisal to optimise treatment of gastro-oesophageal reflux disease / M. Hughes et al. *The Lancet. Rheumatology*. 2022. Vol. 4(11). P. 795. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00183-7 (Date of accesses: 11.10.2023).

29. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? / K. M. Fock et al. *Clinical pharmacokinetics*. 2008. Vol. 47, Iss. 1. P. 1–6. DOI: 10.2165/00003088-200847010-00001 (Date of accesses: 11.10.2023).

30. Relationship between Proton Pump Inhibitors and Adverse Effects in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Zhang et al. *Kidney & blood pressure research*. 2022. Vol. 47(9). P. 545–555. DOI: 10.1159/000526122 (Date of accesses: 11.10.2023).

31. Schnoll-Sussman F., Niec R., Katz P. O. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2020. Vol. 30(2). P. 239–251. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.005 (Date of accesses: 18.10.2023).

32. Schubert M. L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Current opinion in gastroenterology*. 2018. Vol. 34(6). P. 451–457. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000471 (Date of accesses: 11.10.2023).

33. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations / C. Castellana et al. *Polish archives of internal medicine*. 2021. Vol. 131, Iss. 6. P. 541–549. DOI: 10.20452/pamw.15997 (Date of accesses: 18.10.2023).

34. Side Effects of Proton Pump Inhibitors: What are Patients' Concerns? / A. Rameau et al. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*. 2021. Vol. 35(5). P. 809–820. DOI: 10.1016/j.jvoice.2020.01.018 (Date of accesses: 11.10.2023).

35. Spechler S. J. Evaluation and Treatment of Patients with Persistent Reflux Symptoms Despite Proton Pump Inhibitor Treatment. *Gastroenterology clinics of North America*. 2020. Vol. 49(3). P. 437–450. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.04.003 (Date of accesses: 21.10.2023).

36. Spechler S. J. Proton Pump Inhibitors: What the Internist Needs to Know. *The Medical clinics of North America*. 2019. Vol. 103(1). P. 1–14. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.001 (Date of accesses: 11.10.2023).

37. Spontaneous reporting of adverse reactions related to proton pump inhibitors / V. Dipasquale et al. *Digestive and liver disease*. 2023. Vol. 55, Iss. 5. P. 595–600. DOI: 10.1016/j.dld.2022.10.024 (Date of accesses: 11.10.2023).

38. Sturm L., Hirose M., Stolz L., Schultheiss M. Proton pump inhibitor treatment aggravates bacterial translocation in patients with advanced cirrhosis and portal hypertension. *Clinical Microbiology*. 2023. Vol. 14(5). P. 492–423. DOI: 10.1128/mbio.00492-23 (Date of accesses: 11.10.2023).

39. The Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Health: A Meta-Analysis / D. Jeridi et al. *Journal of clinical medicine*. 2022. Vol. 11(14). P. 4096. DOI: 10.3390/jcm11144096 (Date of accesses: 21.10.2023).

40. Waldum H. L. Editorial: proton pump inhibitors (PPIs) and primary liver cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018. Vol. 48(3). P. 380–381. DOI: 10.1111/apt.14841 (Date of accesses: 11.10.2023).