

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра факультетської терапії

РОМАНЕЦЬ ОЛЕКСАНДРА БОРИСІВНА

**РОЗРОБКА ПРОТОКОЛУ ФАРМАЦЕВТА ПРИ ВІДПУСКУ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ**

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Спеціалізація 226.01 Фармація

Освітня програма «Фармація»

Кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня

магістр

Кваліфікаційна робота містить
результати власних досліджень.
Використання чужих ідей, результатів і
текстів мають посилання на відповідне
джерело

Науковий керівник:

Ганич Оксана Тарасівна

к.мед.н., доцент

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Ужгород 2024

АНОТАЦІЯ

Вступ. Останні 10 років в Україні розробляються та впроваджуються в практичну фармацевтичну діяльність протоколи провізорів (фармацевтів), спрямовані на стандартизацію надання послуг в аптечних закладах. Протокол є головним регуляторним документом, комунікації між фармацевтом та пацієнтом у сфері надання фармацевтичної допомоги населенню. Оскільки подібні протоколи існують для інших груп захворювань до прикладу захворювань біліарної системи, але нажаль нюансів використання гепатопротекторів при дифузних захворюваннях печінки він не враховує. Тому, метою роботи стала розробка Протокола фармацевта при відпуску гепатопротекторів.

Організація та методи дослідження. Дослідження проводили методом Дельфі, за допомогою розробленого опитувальника.

Результати дослідження. Залучивши лікарів-експертів до опитування, проаналізувавши відповіді, розробили уніфікований протокол з урахуванням всіх застережень та рекомендацій.

Висновки. Розроблений уніфікований протокол фармацевта при відпуску гепатопротекторів є важливим кроком у поліпшенні якості фармацевтичної опіки пацієнтам з захворюваннями печінки. Використання цього протоколу дозволить забезпечити оптимальний вибір препарату та рекомендації з його застосування, що сприятиме покращенню результатів та безпечності лікування пацієнтів.

ABSTRACT

Introduction. Over the past 10 years, pharmacists protocols have been developed and implemented in practical pharmaceutical activities in Ukraine to standardise the provision of services in pharmacies. The protocol is the main regulatory document for communication between pharmacists and patients in the field of pharmaceutical care. Since such protocols exist for other groups of diseases, for example, diseases of the biliary system, but unfortunately, it does not take into account the specifics of the use of hepatoprotectors in diffuse liver diseases. Therefore, the purpose of the work was to develop a Pharmacist's Protocol for the dispensing of hepatoprotectors.

Methods. The study was conducted using the Delphi method, with the developed questionnaire.

Results. By involving expert doctors in the survey, analysing the responses, we developed a unified protocol with all the warnings and recommendations.

Conclusions. The developed unified pharmacist protocol for the dispensing of hepatoprotectors is an important step in improving the quality of pharmaceutical care for patients with liver disease. The use of this protocol will ensure optimal drug selection and recommendations for its use, which will improve patient treatment outcomes and safety.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АлАТ — аланінамінотрансфераза
- АсАТ — аспартатамінотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- ВІЛ— вірус імунодефіциту людини
- ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГГТ— гамма-глутаматтрансфераза
- ДЕЦ — Державний експертний центр
- ДВНЗ — Державний вищий навчальний заклад
- ЕФЛ — есенціальні фосфоліпіди
- ЛЗ — лікарський засіб
- ЛФ — лужна фосфатаза
- МКХ-11— Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду
- МОЗ — Міністерство охорони здоров'я України
- МРГ— Мультидисциплінарна робоча група
- МТД — Міжнародна технічна допомога
- НАМН — Національна академія медичних наук
- НАСГ — неалкогольний стеатогепатит
- НАЖХ — неалкогольна жирова хвороба печінки
- ОТС-препарати — безрецептурні препарати
- ПОЛ — продукти перекисного окислювання ліпідів
- СНД — Співдружність Незалежних Держав
- СНІД— синдром набутого імунодефіциту
- ТОВ — товариство з обмеженою відповідальністю
- УДХК — урсодезоксихолева кислота
- ФО — фармацевтична опіка
- ХХН — хронічна хвороба нирок
- АТС-класифікація — Anatomical, Therapeutical and Chemical
(анатомотерапевтична хімічна) класифікація

DILY — (drug-induced liver injury) ураження печінки, спричинене лікарськими препаратами

GPP — (Good Pharmaceutical Practice) належна аптечна практика

HCV — вірус гепатиту типу C

HLA — лейкоцитарний антиген людини

NIDDK — Національний інститут діабету та захворювань органів травлення та нирок

LOLA — L-орнітин L-аспартат

SAMe — S-аденозил-L-метіонін

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ПРЕПАРАТИ І ФАРМАЦЕВТИЧНУ ОПІКУ ПРИ ЇХ ВИКОРИСТАННІ ...	10
1.1. Загальні відомості про гепатопротектори: поняття, їх класифікація...	10
1.2 Препарати рослинного походження: механізм дії, особливості їх використання	14
1.3 Препарати тваринного походження: механізм дії, особливості їх використання	19
1. 4 Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди: механізм дії, особливості їх використання.....	20
1.5 Препарати, що містять амінокислоти: механізм дії, особливості їх використання	23
1.6 Препарати жовчних кислот: механізм дії та особливості використання... ..	29
1.7 Синтетичні засоби: механізм дії та особливості використання	32
1.8 Підвищення ефективності фармацевтичної опіки: обґрунтування, розробка та впровадження протоколу для фармацевтів в Україні	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	47
РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ТА РОЗРОБКА ПРОТОКОЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ	49
3.1 Аналіз та узагальнення результатів анкетування.....	49
3.2 Розробка протоколу фармацевтичної опіки при відпуску гепатопротекторів.....	54

3.3 ПРОТОКОЛ ФАРМАЦЕВТА ПРИ ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БЕЗ РЕЦЕПТА «ПРОФІЛАКТИКА І СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ»	56
ВИСНОВКИ.....	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	67
ДОДАТОК 1	76
ДОДАТОК 2	78

ВСТУП

В більшості країн, забезпечення якості медико-фармацевтичної допомоги населенню вважається основною складовою національної політики у сфері охорони здоров'я Україна не виняток, де реформування системи медичної допомоги відбувається за європейським зразком, заснованим на стандартах, що ґрунтуються на доказовій медицині, а також формулюванні переліків лікарських засобів. Затверджено низку нормативно-правових актів, впровадження клінічних настанов. Однак, в охороні здоров'я, крім медичної, важливу роль відіграє фармацевтична складова, що стосується як вибору безрецептурних лікарських засобів, так і надання фармацевтичної опіки пацієнтам при соціально небезпечних захворюваннях та їх профілактиці. У цьому контексті, стандартизація фармацевтичної допомоги населенню включає в себе розробку та впровадження протоколів провізора (фармацевта).

Сучасний спосіб життя, який часто характеризується незбалансованим харчуванням, постійним стресом, гіподинамією, а також споживанням алкоголю та куріння, є важливими факторами ризику для розвитку різних захворювань внутрішніх органів. Зокрема, поширення хронічних захворювань печінки набуває критичного значення, роблячи цю проблему однією з найбільш актуальних у сфері охорони здоров'я на всесвітньому рівні.

Враховуючи вищезазначене, лікування захворювань гепатобіліарної системи стає одним із перспективних завдань у медицині. У комплексній фармакотерапії цих захворювань використовуються різні групи лікарських засобів, проте відведення особливого місця серед них належить препаратам, які, маючи різну структуру та механізм дії, здатні вибірково впливати на функції печінки – гепатопротекторам.

Метою роботи є розробка протоколу фармацевта при відпуску гепатопротекторів, який буде ґрунтуватися на сучасних наукових даних та експертних думках. Такий протокол сприятиме раціональному та безпечному застосуванню гепатопротекторів, підвищуючи якість фармацевтичної опіки.

Відповідно до мети було сформульовано наступні **завдання**:

1. На підставі літературних даних провести аналіз основних показів для використання гепатопротекторної терапії та особливостей дії окремих груп гепатопротекторів.

2. Сформувати групу експертів – гастроентерологів і провести їх анкетування.

3. Проаналізувати та узагальнити результати анкетування експертів.

4. Розробити рекомендації для фармацевтів щодо опитування пацієнта, який звернувся для покупки гепатопротекторів.

Як методи дослідження були використані: теоретичні – аналіз та узагальнення літератури; практичні – метод Дельфі, статистична обробка даних, яка здійснювалася у програмі MS Excel.

Кваліфікаційна робота проводилася на базі кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», комунального некомерційного підприємства «ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» ужгородської міської ради, комунального некомерційного підприємства «ЗАКАРПАТСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМЕНІ АНДРІЯ НОВАКА ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ».

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ПРЕПАРАТИ І ФАРМАЦЕВТИЧНУ ОПІКУ ПРИ ЇХ ВИКОРИСТАННІ (огляд літератури)

1.1. Загальні відомості про гепатопротектори: поняття, їх класифікація

Хвороби гепатобіліарної системи є актуальною проблемою сучасної гастроентерології. У більшості випадків у пацієнтів діагностують різні типи дискінезії жовчовивідних шляхів, хронічний безкам'яний холецистит та ураження печінки, що формуються через порушення обміну ліпідів і вуглеводів при метаболічному синдромі (неалкогольна жирова хвороба печінки). Цим клінічним станам властива різноманітність симптомів, тривалий перебіг з періодами загострень, початок у молодому віці та обмеження працездатності. Ці захворювання потребують своєчасного лікування, оскільки призводять до розвитку ускладнень, що загрожують життю пацієнта [1,2].

Ситуація з поширенням захворювань печінки стає критичною, перетворюючи цю проблему на одну з найактуальніших у сфері охорони здоров'я на глобальному рівні. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 2 мільярди людей (близько 30% населення) світу страждають від цієї патології, це в 100 разів більше, ніж кількість людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом. ВООЗ повідомляє, лише хронічною формою вірусного гепатиту В або С страждають 325 мільйонів людей. Смертність серед пацієнтів із такими захворюваннями за останні 20 років зросла вдвічі. Таким чином, захворювання печінки стають 11-ою за поширеністю причиною смерті у світі [3-5].

За останніми даними ВООЗ, у 2023 році в Україні від захворювань печінки померло 14 842 пацієнтів, що становить 2,67% від загальної кількості смертей. Коефіцієнт смертності, враховуючи вік, складає 24,47 на 100 тисяч населення, що позиціонує Україну на 75 місці у світі за цим показником [3].

За МКХ-11, захворювання печінки належать до Розділу 13 [3].

Захворювання травної системи та класифікуються за основними ознаками: Хвороби печінки

DE33 Фіброз і цироз печінки;

DE33.1 Фіброз печінки;

DE33.2 Інший фіброз або цироз печінки;

DE33.3 Цироз печінки;

DE33.Y Інші визначені фіброз або цироз печінки;

DE33.Z Фіброз або цироз печінки, невизначений;

DE34 Алкогольна хвороба печінки;

DE34.1 Алкогольний стеатоз печінки;

DE34.2 Алкогольний гепатит;

DE34.21 Алкогольний гепатит з цирозом;

DE34.Y Інший визначений алкогольний гепатит;

DE34.Z Алкогольний гепатит, невизначений;

DE34.3 Алкогольний фіброз печінки;

DE34.4 Алкогольний цироз печінки без гепатиту;

DE34.Y Інша невизначена алкогольна хвороба печінки;

DE23.Z Алкогольна хвороба печінки, невизначена;

DE35 Неалкогольна жирова хвороба печінки;

DE35.1 Неалкогольна жирова хвороба печінки без неалкогольного стеатогепатиту;

DE35.2 Неалкогольний стеатогепатит;

DE35.3 Неалкогольний фіброз внаслідок неалкогольної хвороби печінки;

DE35.Y Інша визначена неалкогольна жирова хвороба печінки;

DE35.Z Неалкогольна жирова хвороба печінки, невизначена [3].

Однозначного визначення терміну «гепатопротектори» не існує. Різні автори трактують це поняття по-різному, роблячи акцент на тих чи інших аспектах їх дії [5].

Гепатопротектори - група препаратів з різними механізмами дії, спрямованими на нормалізацію функціональної активності печінки,

потенціювання репаративно-регенеративних процесів, відновлення гомеостазу і підвищення стійкості печінки до дії патогенних факторів [7].

Термін "гепатопротектори" значно рідше використовується в англomовній закордонній спеціалізованій літературі. Іноді його застосовують до інших класів лікарських засобів, наприклад, до аналогів та стимуляторів росту гепатоцитів [10]. Деякі препарати, які в країнах СНД традиційно класифікуються як гепатопротектори, за кордоном використовуються в якості етіотропної або патогенетичної терапії конкретних захворювань. Наприклад, силімарин застосовується як антидот при отруєнні блідою поганкою або при вірусному гепатиті [35].

В основі гепатологічної практики лежить принцип максимального розвантаження печінки. Важливість цього принципу обумовлена тим, що печінка бере участь у метаболізмі більшості ліків та інших ксенобіотиків, а також алкоголю, ініціюючи першу фазу ферментативної активності [7].

Гепатопротектори наділені такими фармакологічними ефектами:

- Гепатопротекторний (всі гепатопротектори).
- Антитоксичний (Глутаргін, Гепатофіт, Антраль, Ліолів, Есенціале форте Н).
- Антиоксидантний (Силібінін, Гепабене, Антраль, Тіотриазолін, Ліолів).
- Мембраностабілізуючий (Глутаргін, Силібінін, Гепабене, Есенціале форте Н, Антраль, Тіотриазолін, Урсодекзоксихолова кислота, Ліолів).
- Жовчогінний (всі препарати рослинного походження, а також Антраль, Тіотриазолін, Ліолів,).
- Регенеруючий (Гепабене, Лів 52, Тіотриазолін).
- Спазмолітичний (Гепабене).
- Протизапальний (Силібінін, Антраль, Ліолів, Гепатофіт).
- Холелітітичний (Урсодекзоксихолова кислота).
- Імуномодуючий (Антраль, Ліолів).
- Гіпоамоніємічний (Глутаргін) [66].

Класифікація гепатопротекторів згідно АТС- класифікації

Відповідно до АТС-класифікації ВООЗ (рис.1), гепатопротектори віднесені до лікарських засобів, які впливають на систему травлення й метаболізм (А), а також застосовуються для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів (А05). На третьому рівні АТС-класифікації розміщені групи А05А «Засоби, що застосовуються при біліарній патології» (жовчогінні засоби); А05В «Препарати, що використовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини» і А05С «Препарати для лікування біліарної патології у комбінації з ліпотропними речовинами». Четвертий рівень АТС-класифікації включає в себе групу «Гепатотропні препарати» (А05ВА), яка містить добре відомі гепатопротектори, та ЛЗ, що не отримали в Україні широкого розповсюдження. П'ятий рівень АТС-класифікації за особливостями хімічної структури містить десять груп гепатопротекторів, наявність яких на фармацевтичному ринку має істотні відмінності в інших країнах світу [8,9].

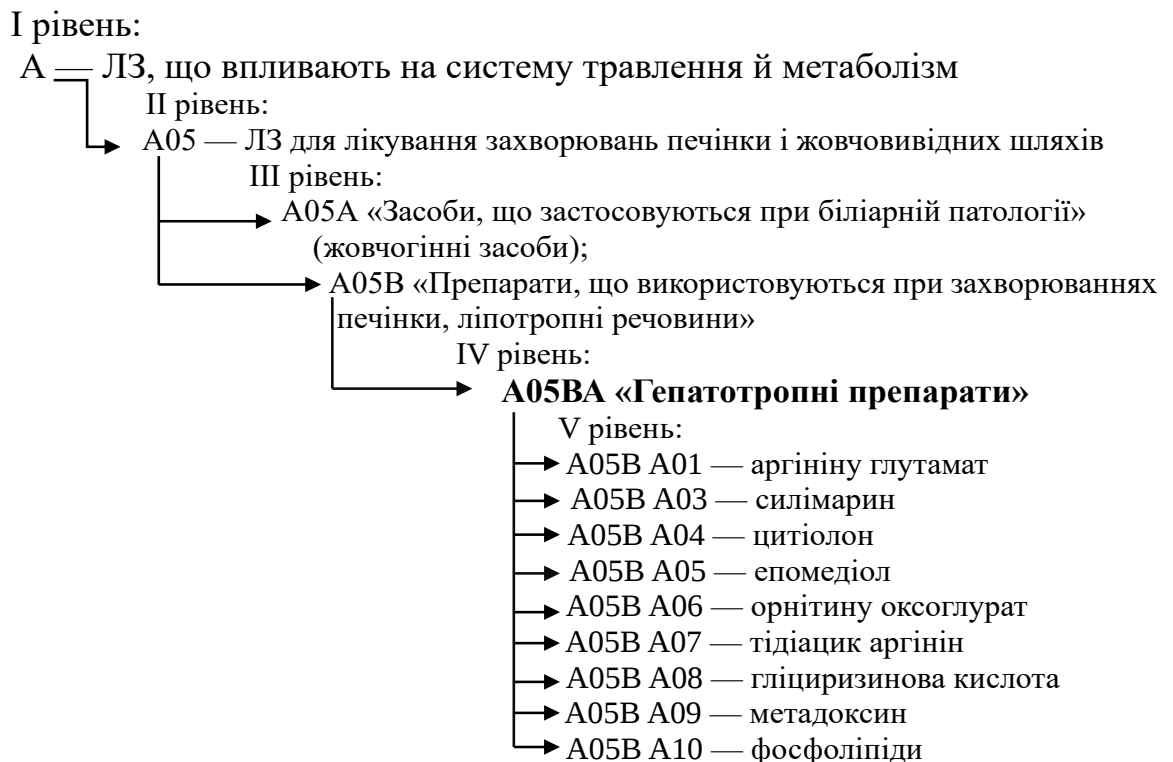


Рис.1 Класифікація гепатопротекторів згідно АТС-класифікації

Єдиної класифікації препаратів групи гепатопротекторів не існує. Найчастіше їх класифікують в залежності від походження і, відповідно, від хімічного складу [12,13]:

- 1) препарати, рослинного походження;
- 2) препарати, тваринного походження;
- 3) препарати, у складі яких наявні есенціальні фосфоліпіди;
- 4) препарати, що містять в своєму складі амінокислоти;
- 5) препарати жовчних кислот;
- 6) синтетичні препарати.

Розглянемо більш детально характеристику деяких препаратів.

1.2 Препарати рослинного походження: механізм дії, особливості їх використання

Препарати розторопші плямистої (*Silybum marianum*) — торгові назви : «Карсил», «Карсил Форте», «Дарсил», «Силібор 35», «Силібор Форте», «Силібор Макс», «Легалон 70», «Легалон 140» [14].

Рослинні гепатопротектори складають більшу частину доступних препаратів. Серед них лідирують за вивченістю та ефективністю гепатопротектори на основі розторопші плямистої [13,15].

Силімарин (рис.2) — це збірна назва групи біологічно активних речовин, що містяться в розторопші плямистій (*Silybum marianum*). Цей комплекс флавонолігнанів включає: силибінін (60-70%), силикристин (20%), силидіанін (10%) та ізосилибін (5%) [16].

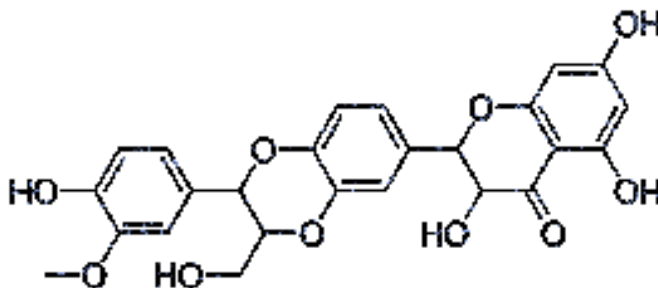


Рис.2 Хімічна формула силімарину

Механізм дії силімарину повністю не вивчений, але вважається, що він пов'язаний з припиненням перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що допомагає запобігти виснаженню запасів глутатіону і, відповідно, вберегти клітинні мембрани від пошкоджень [65].

Антиоксидантна дія силімарину виявляється здатністю поглинати вільні радикали, пригніченням ферментів, що беруть участь у утворенні активних форм кисню, здатністю до хелатування, спонукання синтезу захисних молекул та активацією антиоксидантних ферментів [36].

Антифібротичний ефект силімарину виникає від його здатності пригнічувати перетворення зірчастих клітин печінки у міофібробласти, шляхом інгібування фіброгенних механізмів [37,38].

Експерименти на тваринах показали, що силімарин запобігає пошкодженню печінки, спричиненому блідою поганкою, чотирихлористим вуглецем та парацетамолом [65]. Крім того, вважається, що силімарин уповільнює розвиток фіброзу [38]. При пероральному прийомі у щурів силімарин дозозалежно знижує накопичення колагену. Існують також дослідження *in vitro* які показали, що силімарин може мати протизапальні властивості через пригнічення синтезу прозапального лейкотрієну В4 у купферівських клітинах [65].

Гепатопротективні властивості силімарину були підтверджені в ході клінічних досліджень, в яких брали участь пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом та цирозом печінки. Аналіз результатів цих досліджень показав, що застосування силімарину у пацієнтів із цирозом печінки призвело до зниження рівня смертності, пов'язаної з печінковими захворюваннями. Крім того, виявлено, що у пацієнтів із діабетом та алкогольним цирозом печінки силімарин поліпшив глікемічні показники. Загалом, силімарин має високу толерантність і рідко викликає побічні реакції. Під час клінічних випробувань не було зафіксовано серйозних побічних ефектів або летальних випадків, пов'язаних з його застосуванням [35,65].

У більшості підтверджених клінічних досліджень з гострого вірусного гепатиту В не було виявлено статистично значущих відмінностей у функціях печінки та параметрах коагулограми між групами, які отримували силімарин та плацебо. Щодо гострого гепатиту С, наразі відсутні дані щодо ефективності силімарину [65]. Отже, враховуючи наявні докази, призначення силімарину для лікування гострих вірусних гепатитів (А, В і С) не рекомендується.

Перевагами рослинних препаратів, а саме препаратів розторопші є те що, зменшують вираженість синдрому цитолізу [65]; не мають побічних ефектів [35]; силімарин, який міститься в розторопші, є єдиним антидотом при токсичних ураженнях печінки, спричинених отруйними грибами *Amanita phalloide* (спеціальна форма для в/в введення) [35]; при тривалому застосуванні підвищується відсоток виживання при цирозі [35]; опосередкована антифібротична дія [37,38].

Недоліками рослинних препаратів силімарину є низька біодоступність при пероральному застосуванні [65]; наявні відомості, що під впливом препаратів розторопші холестаза може посилюватися, тому пацієнтам з явищами холестазу слід дотримуватися обережності [26].

Застосовуються препарати силімарину для лікування токсичних уражень печінки, також можуть бути призначені для хворих на хронічні алкогольні та лікарські гепатити, а також цироз [22].

У багатьох літературних джерелах можна знайти інформацію про використання екстракту артишоку, як засобу для захисту печінки [43,44].

Препарати екстракту артишоку (*Cynara scolymus*) доступні під торговою назвою: «Артихол», «Артишок-Астрафарм», «Артишока екстракт-Здоров'я», «Цинарікс», «Цинарікс Форте», «Хофітол» [14].

Механізм лікувальної дії препаратів екстракту артишоку зумовлений комплексом біологічно активних сполук, що містяться у ньому. Серед них найважливішими є кофеїлхінні кислоти, які є похідними кавової кислоти, флавоноїди та гіркі речовини. Найбільшу медичну цінність мають кофеїлхінні кислоти, що містяться в різних частинах рослини. Один з таких похідних –

цинарин [43,44]. Він виявляє антиоксидантні властивості у хворих на хронічні токсичні гепатити сприяє зниженню рівня малонового діальдегіду та підвищенню активності супероксиддисмутази. Екстракт артишоку також відзначається холеретичною активністю, що підвищує функцію виведення жовчі, поліпшує дезінтоксикаційну роботу печінки, сприяє нормалізації обміну ліпідів та викликає діуретичний ефект [43,44].

Дуже актуальною у клінічній практиці є здатність артишоку зменшувати ступінь жирової дистрофії печінки, що досягається за рахунок зниження синтезу холестерину та збільшення утворення жовчних кислот [43,44].

Ще одним важливим компонентом артишоку є інулін (рис.3), полісахарид, який зустрічається в бульбах і коренях жоржин, артишоку та кульбаби [21].

Інулін, який є фруктозаном, стимулює ріст та активність біфідо- та лактобактерій, підвищує всмоктування кальцію в товстому кишечнику, зменшуючи ризик розвитку остеопорозу, та впливає на обмін ліпідів, знижуючи ризик атеросклерозу. Інулін легко засвоюється організмом людини і також використовується як заміник крохмалю та глюкози при цукровому діабеті [13,19,20].

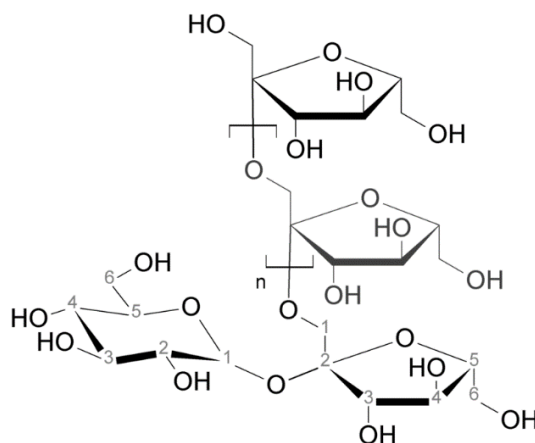


Рис.3 Хімічна формула інуліну

Препарати артишоку зазвичай використовуються при печінковій та нирковій недостатності, хронічній хворобі та інфекції нирок, а також при захворюваннях печінки [22,43,44].

Артишок не рекомендується споживати особам з індивідуальною чутливістю рослини, гіпотонією, гастритами зі зниженою кислотністю, жовчнокам'яною хворобою, гострим гепатитом і синдромом холестазу [22,43,44].

На фармацевтичному ринку пропонуються комбіновані рослинні препарати. Це лікарські засоби, які містять у своєму складі комплекс рослинних екстрактів. Їх склад може включати екстракти таких рослин, як артишок, рутка, розмарин, куркума, молочний чортополох, шипшина та інші. Проте варто бути обережними з гепатопротекторами рослинного походження, які містять екстракти з маловивчених або невідомих рослин, що не зазначені в фармакопеї [13].

Комбіновані препарати, відомі під торговими назвами: «Гепабене», «Гепатофіт збір», «Лів 52», «Холелесан», «Фумарта» [14].

«Гепабене» препарат, що містить: екстракт сухий трави рутки лікарської (*Fumaria officinalis*), екстракт сухий плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [22]. Разом з гепатопротективним ефектом, супроводжується жовчогінною та холеспазмолітичною активністю завдяки наявності фумарину у його складі. Було встановлено, що препарат «Гепабене» проявляє високу терапевтичну ефективність у хворих на хронічний токсичний гепатит (спричинений алкоголем та радіацією), стеатогепатит у поєднанні з хронічним холециститом, а також при підвищених літогенних властивостях жовчі та різних типах біліарних дискінезій [40].

Використання «Гепабене» сприяє підвищенню або нормалізації функції детоксикації печінки, активності антиоксидантної системи та зниженню рівня перекисних ліпідів, що викликає підвищення стійкості гепатоцитів [40].

«Лів 52» препарат, що містить в своєму складі: корені каперців трав'янистих (*Capparis spinosa*); насіння цикорію дикого (*Cichorium intybus*);

пасльону чорного (*Solanum nigrum*) ; касії західної (*Cassia occidentalis*); кори терміналії аржуни (*Terminalia arjuna*); тамариксу кальського (*Tamarix gallica*); насіння деревію звичайного (*Achillea millefolium*); заліза оксиду (*Mandur bhasma*); які оброблені водним екстрактом з: екліпти білої (*Eclipta alba*), філантусу гіркого (*Phyllanthus amarus*), коріння берхавії розлогої (*Boerhaavia diffusa*), стебел тіноспори серцелистої (*Tinospora cordifolia*), коренеплодів редьки посівної (*Raphanus sativus*), плодів ембліки лікарської (*Emblica officinalis*), кореневища свинчатки цейлонської (*Plumbago zeylanica*), насіння ямбелі смородинової (*Embelia ribes*), плодів міраболанового дерева (*Terminalia chebula*), рутки лікарської (*Fumaria officinalis*). Чинить гепатопротекторну, гепатостимулюючу, антитоксичну, жовчогінну та спазмолітичну активність. Застосовується як засіб для підвищення стійкості при гепатотоксичних ураженнях, а також для профілактики та лікування різних захворювань печінки [41,42].

Препарати рослинного походження для перорального застосування, а саме у формі таблеток, капсул, гранул і порошку для приготування орального розчину, крапель, сиропу відпускаються без рецепта лікаря [22].

1.3 Препарати тваринного походження: механізм дії, особливості їх використання

Препаратом тваринного походження на фармацевтичному ринку представлений засіб «Ліпін-Біолік» [14].

Засоби тваринного походження представляють собою гідролізати екстракту печінки великої рогатої худоби, які містять ціанкобаламін, амінокислоти, можливо, фрагменти ростових факторів печінки [26,65].

Ця група включає в себе препарати, які отримують із печінки тварин шляхом сублімації й сушіння. Коли препарати тваринного походження потрапляють в людський організм, а саме у шлунково-кишковий тракт, клітини печінки великої рогатої худоби розкладаються, а ростові фактори та амінокислоти, що в них містяться, діють як стимулятори регенерації [26].

Засоби тваринного походження мають антиоксидантну, детоксикаційну дію та сприяють регенерації печінкової паренхіми, вони також мають ряд недоліків. Наприклад, вони протипоказані для хворих із активними формами гепатиту через можливість провокації посилення запального процесу. Крім того, ці препарати мають високий рівень алергенності, що вимагає проведення визначення чутливості пацієнта до них перед застосуванням [26,65].

Органні препарати виявилися ефективними у лікуванні пацієнтів з різноманітною патологією печінки. При лікуванні цирозу рекомендується проведення тривалих курсів терапії тривалістю до 12 місяців, що сприяє зменшенню виявів енцефалопатії. Хоча органні препарати, які містять екстракти печінки, містять невелику кількість амінокислот, вони відзначаються збалансованим складом [13].

Показаннями до прийому є гострі і хронічні гепатити, хронічний некалькульозний холецистит, цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт, дегенеративна зміна паренхіми печінки, токсичне та медикаментозне ураження печінки [65,22].

Відпуск препаратів для орального застосування тваринного походження відбувається безрецептурно [22].

1. 4 Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди: механізм дії, особливості їх використання

Препарати фосфоліпідів займають важливе місце у лікуванні різних захворювань людини, особливо в терапії хвороб печінки [23]. Серед наявних на вітчизняному ринку лікарських засобів, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), є препарат під торговою назвою — «Ессенціалє форте Н» [14].

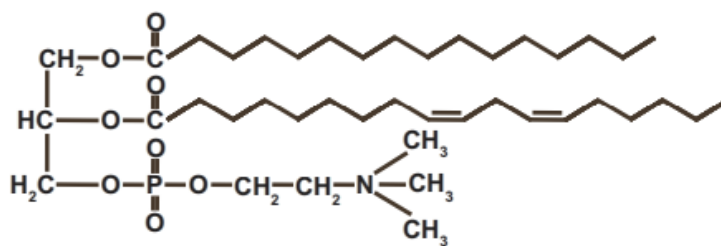


Рис.4 Хімічна формула есенціальних фосфоліпідів

Субстанція ЕФЛ (рис.4) є високоочищеним екстрактом з бобів сої та містить переважно молекули фосфатидилхоліну з високим вмістом поліненасичених жирних кислот [40].

Механізм дії детально досліджений різними авторами. Він полягає у тому, що есенціальні фосфоліпіди проникають у мембрани клітин печінки та внутрішньоклітинні органели гепатоцитів, відновлюючи динамічну єдність між фосфоліпідами та мембранними ензимами. ЕФЛ проникаючи в пошкоджені гепатоцити, активно взаємодіють з певними ензиматичними реакціями, підсилюють процеси окислювального фосфорилування та поліпшують оксигенацію у гепатоцитах. Таким чином, створюють сприятливі умови для регенерації печінкових клітин [48].

Застосування есенціальних фосфоліпідів рекомендується розпочинати якомога раніше, вже при перших клінічних проявах захворювання, змінах у лабораторних показниках або при появі перших ультразвукових ознак, супроводжених анамнестичними і суб'єктивними даними. Також важливо регулярно оцінювати ефективність гепатопротекторної терапії за такими критеріями, як інтенсивність болю у правому підребер'ї, ступінь вираженості астенії, рівень ферментів, ліпідів та протеїнів у крові та ультразвукові ознаки [23].

Останніми роками значно розширилися області застосування гепатопротекторів групи ЕФЛ, включаючи їх ефективність у лікуванні токсикозу у вагітних жінок, а також їх використання як додаткового компоненту у терапії псоріазу [23].

ЕФЛ успішно застосовуються для відновлення обмінних процесів при лікуванні радіаційного синдрому, отруєнь та інтоксикацій, зокрема від наркотичних речовин [23].

Дослідження також показали корисний вплив ЕФЛ на регулювання обміну жирів та окислення ліпопротеїнів низької щільності. Зокрема, клінічні випробування підтвердили позитивні результати використання ЕФЛ для зниження рівня гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії у пацієнтів з цукровим діабетом [23].

Отримано обнадійливі результати при застосуванні ЕФЛ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі інсулінозалежного цукрового діабету, а також у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при неконтрольованій дієті. Такі властивості відкривають можливість розглядати їх не лише як гепатопротектори, але й як засіб з антисклеротичною дією, що може мати велике практичне значення для пацієнтів з кардіологічними проблемами [23].

У останньому метааналізі, який охопив велику кількість клінічних досліджень, виявлено, що використання ЕФЛ за рахунок їх мембраностабілізуючого, протизапального, антиоксидантного, антифібротичного та антиапоптотичного впливу сприяє покращенню суб'єктивного самопочуття пацієнтів з неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ), а також сприяє позитивній динаміці лабораторних показників, результатів ультразвукової діагностики та комп'ютерної томографії, а також поліпшенню гістологічної структури печінки. Після аналізу результатів всіх проведених досліджень, група науковців прийшла до висновку про доцільність використання ЕФЛ у складі комплексної терапії для лікування НАЖГ та алкогольної хвороби печінки [75].

Передбачуваними клінічними ефектами є зменшення вираженості синдрому цитолізу; опосередкована антифібротична дія [65].

Опубліковано результати 4 досліджень, в яких брали участь понад 300 пацієнтів з неалкогольним жировим гепатозом, які також мали діабет, ожиріння або обидва ці фактори. У всіх проведених дослідженнях було виявлено значне

поліпшення функції печінки у пацієнтів, які отримували ЕФЛ, порівняно з пацієнтами у контрольній групі. Також спостерігалось зниження рівня трансаміназ і ліпідів у крові, а також зменшення ознак стеатозу при ультразвуковому дослідженні [77,78].

Слід зауважити, що лікарські препарати есенціальних фосфоліпідів, зареєстровані виключно в країнах СНД, в той час як у практично всьому світі вони доступні на ринку як дієтичні добавки [65].

Препарати які в своєму складі містять есенціальні фосфоліпіди відпускаються безрецептурно [22].

1.5 Препарати, що містять амінокислоти: механізм дії, особливості їх використання

Серед амінокислот зазвичай використовують адеметіонін. Ця речовина має значний клінічний потенціал і використовується в медичній практиці під різними торговими назвами, серед яких «Гептрал», «Гепаметіон», «Геп-арт», «Адециклол», «Рехол» [14,22].

Адеметіонін (син.: S-аденозилметіонін; SAdMe; S-аденозил-L-метіонін) (рис.5) похідне метіоніну та аденозинтрифосфату (АТФ) [68].

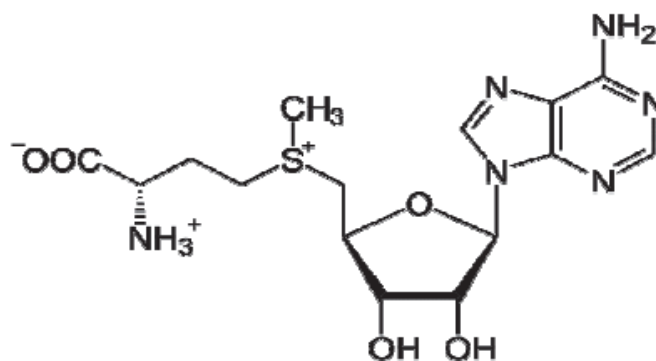


Рис. 5 Хімічна формула адеметіоніну

Ця речовина активно бере участь у трьох типах біохімічних реакцій: трансметилуванні – де відбувається перенос метильних груп для синтезу фосфоліпідів, гормонів, нейромедіаторів; у синтезі поліамінів, котрі

стимулюють регенерацію клітин, проліферацію гепатоцитів; транссульфуванні – де бере участь в синтезі глутатіону, таурину, цистеїну [25,69].

Реакції трансметилування є важливими в синтезі фосфоліпідів, які забезпечують поляризацію мембран, яка відіграє важливу роль в синтезі жовчі [69].

Збій реакції транссульфування призводить до дефіциту глутатіону [69]. Адеметіонін здатний підвищувати рівень печінкового глутатіону при ураженнях печінки. Застосування адеметіоніну призводить до зниження біохімічних маркерів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (ГГТ, ЛФ), що запобігає можливому прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки [70].

Дані з численних клінічних досліджень, що досліджують застосування адеметіоніну у хворих на хронічні захворювання печінки, свідчать про його потенційну ефективність у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), включаючи його ефективність на етапі фіброгенезу печінки. Наприклад, аналіз результатів рандомізованого клінічного дослідження, підтвердив, що цей препарат ефективно поліпшує функцію печінки та може бути важливим компонентом у лікуванні патології печінки [71].

Також відомо, що використання невеликої дози SАМе (400 мг/доба) має позитивний ефект у профілактиці лікарського гепатиту у пацієнтів, які хворі на псоріаз під час застосування циклоспорину [34].

Особливістю адеметіоніну є його антидепресивна активність. У психіатричній клініці він використовується для терапії алкоголізму, наркоманій та афективних розладів, оскільки, крім соматотропної дії, позитивно впливає і на психіку пацієнта [69,32].

SАМе застосовують при гострих та хронічних захворюваннях печінки, із синдромом внутрішньо-печінкового холестазу; лікарських гепатитах; алкогольній хворобі печінки; алкогольному гепатиті; фіброзі печінки; цирозі печінки; гострій печінковій недостатності; депресії, яка супроводжує різні соматичні захворювання виступаючи у ролі м'якого антидепресанту [22,32].

Побічні реакції, при застосуванні адеметіоніну, є незначними: у деяких пацієнтів можуть виникати неприємні відчуття в області епігастрії, проте це не є причиною для відміни прийому препарату [22].

Препарати які в своєму складі містять адеметіонін незалежно від лікарської форми відпускаються за рецептом [22].

Засоби що містять L-орнітину-L-аспартату відомі під різними торговими назвами: «Гепта-Мерц гранулят», «Гептор-Фармекс», «Гепатокс (р-ну д/інф)», «Ларнамін (р-ну д/інф)» [14,22].

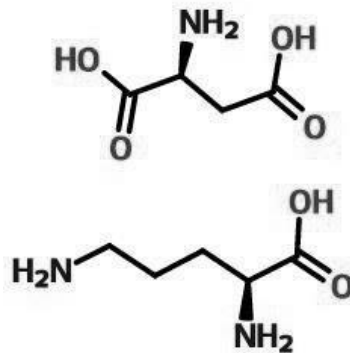


Рис.6 Хімічна формула L-орнітину- L-аспартату

LOLA (рис.6) – це сполука що складається з двох природних амінокислот: L-орнітину та L-аспартату [28].

У кишечнику L-орнітин L-аспартат дисоціює на амінокислоти орнітин та аспартат. Ці компоненти регулюють метаболізм в гепатоцитах і, на різних етапах, включаються в цикл утворення сечовини, що сприяє посиленню метаболізму аміаку. Аспартат служить субстратом для синтезу глутаміну і приймає участь у зв'язуванні аміаку в тканинах [29,65].

Ефективність цього препарату в пацієнтів які хворі на цироз печінки з підвищеним рівнем аміаку у крові була підтверджена у рандомізованому багатоцентровому дослідженні [65].

Недоліками цього лікарського засобу є: має низьку ефективність при пероральному прийомі, тому максимальний захисний вплив на печінку досягається лише при введенні внутрішньовенно; хімічна нестійкість (обмежений термін зберігання); внаслідок обмеженої кількості клінічних

спостережень слід уникати використання препарату у педіатрії; існують випадки потенційно смертельного серотонінового синдрому при взаємодії з іншими ліками (трициклічними антидепресантами) [65].

L-орнітин L-аспартат в лікуванні захворювань травної системи показаний при гепатитах різної етіології, неалкогольному стеатогепатиті, цирозі печінки і печінковій енцефалопатії [14,65].

Препарати які в своєму складі містять L-орнітину L-аспартат відпускаються без рецепта (грануляти), а концентрати для р-ну для інфузій відпускаються лише за рецептом. Тобто відпуск залежить від лікарської форми [22].

Лікарські засоби, які містять аргінін глютамат, присутні на фармацевтичному ринку під наступними торговими назвами: «Глутаргін», «Глутаргін розчин д/ін.», «Глутаргін алкоклін», «Аргітек д/інф» [14,22].

Глутаргін складається з аргініну і глутамінової кислоти, він виконує важливу роль у біохімічних процесах нейтралізації та виведення з організму високотоксичного метаболіту азотистих сполук — аміаку [74].

Його фармакологічна дія спрямована на зменшення синдрому "метаболічної інтоксикації", який відіграє значну роль у патогенезі важких печінкових захворювань. Цей синдром виникає через накопичення в крові та інших біологічних рідин, відомих як "середні молекули", а також низькомолекулярних токсичних сполук, особливо аміаку, які легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр та мають токсичний вплив на центральну нервову систему. Клінічно це проявляється у вигляді енцефалопатії, коми та її ускладнень [74].

Глутаргін чинить гіпоамоніємічну дію шляхом активації обробки аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, перетворення аміаку на нетоксичний глютамін та полегшення виведення аміаку з центральної нервової системи та його екскреції з організму. Це дозволяє зменшити загальнотоксичні ефекти аміаку, зокрема його нейротоксичність [74].

Глутаргін володіє гепатопротекторною дією, яка полягає у стабілізації клітинних мембран гепатоцитів, нормалізації процесів ПОЛ, стимулюванні енергозабезпечення та регенерації процесів у клітинах печінки. Водночас він відновлює активність мікросомальних ферментів печінки (системи цитохрому P450), покращує жовчоутворення та виведення, а також активізує детоксикаційну функцію печінки [74].

Глутаргін має широкі показання для застосування, включаючи гепатити різної етіології, цироз печінки, отруєння гепатотропними речовинами, печінкову енцефалопатію, прекому і кому, а також лептоспіроз [74].

Відпуск препаратів аргініну глутамату для перорального застосування, а саме у формі таблеток і порошку для приготування орального розчину, відпускаються без рецепта лікаря [14].

На фармацевтичному ринку доступні препарати, які складаються з комплексу амінокислот, і вважаються дієтичними добавками: «Бетаргін», «L-Бетаргін», «Гепазак», «Гепаргін», «Гепациале (аргінін+бетаїн)», «Армікор», «Тіокт Q10», «Гепазак», «Карлів», «Гепатострім», «Ангіострім», «Гепамэг», «Ретріл», «А-Бегін», «Аргевіт», «Абергін», «Аргетаїн», «Геокаргінін», «Аргімакс», «Лібра-гепо», «Бетта-Аргін Бета» [14].

Амінокислоти мають велике значення в життєдіяльності організму. Вони служать субстратами для синтезу білків і беруть участь у регулюванні та виконанні біохімічних процесів.

При лікуванні захворювань печінки найчастіше використовуються такі амінокислоти, як аргінін, бетаїн, L - карнітин, альфа ліпоева кислота, тому що вони справляють виражену гепатопротекторну дію мають найменшу кількість побічних явищ [22].

Бетаїн відіграє ключову роль у багатьох біохімічних процесах організму та має різнобічне фізіологічне значення. Основна функція бетаїну полягає у зниженні рівня гомоцистеїну, який є потенційно токсичним. Нормалізує роботу травної системи, активізацію ліпідного обміну в печінці, збільшення продукції жовчі та поліпшення її відтоку. Гідрохлорид бетаїну може бути використаний

при ахлоргідрії для підвищення апетиту та поліпшення засвоєння заліза, кальцію та вітамінів. Є активатором синтезу фосфоліпідів клітинних мембран і донором метильних груп у конвертації метіоніну з гомоцистеїну, що впливає на проміжний метаболізм [79,80].

Бетаїн проявляє мембраностабілізуючу, гепатопротекторну та метаболічну дію.

Аргінін, який відносять до умовно незамінних амінокислот, приймає участь у біосинтезі білка та в метаболізмі мочевины. Він служить субстратом для синтезу сечовини в печінці, забезпечує оптимальний азотистий баланс в організмі, сприяє виведенню кінцевого азоту і знижує утворення шкідливих для печінки вільних радикалів, що підсилює антитоксичну функцію печінки. Аргінін активізує імунітет і використовується при імунодефіцитних станах. Він має гепатопротекторну дію, яка виявляється у поліпшенні мікроциркуляції в печінці, нормалізації гепатопортальної гемодинаміки та внутрішньоклітинного обміну в гепатоцитах, стимуляції їх активності, зменшенні гіпоксії та запаленні з подальшою регенерацією гепатоцитів [76].

L - карнітин є похідним амінокислот метіоніну і лізину. Виконує функцію кофактора у процесі бета-окиснення жирних кислот, який забезпечує перенесення вільних жирних кислот із цитозолу у мітохондрії, де вони розщеплюються з утворенням ацетил-КоА. Стимулює обмінні процеси, енергетичний обмін, нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін і діє як інгібітор фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) [72].

Препарати, що містять α -ліпоєву кислоту, широко використовуються в гастроентерології для терапії хронічних дифузних захворювань печінки, таких як гепатити різної етіології і цирози. Встановлено, що застосування α -ліпоєвої кислоти у таких пацієнтів сприяє збільшенню вмісту внутрішньоклітинного глутатіону та запобігає ураженню мітохондрій у процесі перекисного окислення ліпідів. Це сприяє відновленню рівноваги окисно-відновних процесів у гепатоцитах і зменшує негативний вплив токсичних речовин [45].

Важливо зазначити, що дієтичні добавки, включаючи зазначені амінокислотні комплекси, не повинні розглядатися як повноцінна заміна раціону харчування. Використання таких добавок слід розглядати лише як доповнення до збалансованого харчування та здорового способу життя [22].

Ці дієтичні добавки не є лікарським засобом, відпускаються без рецепта [22].

1.6 Препарати жовчних кислот: механізм дії та особливості використання

Препарати, що містять урсодезоксихолову кислоту, представлені на фармацевтичному ринку під різними торговими назвами : «Урсофальк», «Холудексан», «Урсоност», «Укрлів», «Урсохол», «Урсіс», «Урсосан», «Урсомакс», «Гринтерол», «Урсодекс» [14,22].

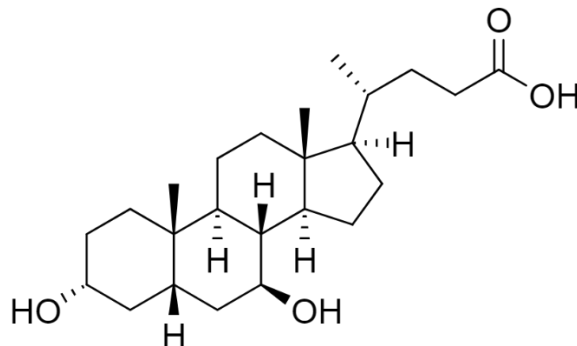


Рис. 7 Хімічна формула урсодезоксихолової кислоти

УДХК (рис.7) — речовина, що належить до групи гідрофільних жовчних кислот, що мають виражені антихолестатичні властивості [13].

Виявлені багатогранні ефекти УДХК представлені в табл.1

Таблиця 1

Фармакологічні дії УДХК

Літолітична	- стимулює вихід холестерину із каменів у жовч; - знижує літогенність жовчі.
-------------	---

Антифібротична	- інгібує проліферативну активність фібробластів, яка стимульована фактором росту тромбоцитів.
Антиапоптотична	- пригнічує апоптоз, який викликаний жовчними кислотами.
Цитопротекторна	- захищає мембрани від цитотоксичних міцел ; - зв'язує гідрофобні жовчні кислоти, перешкоджаючи їм пошкоджувати мембрани; - стабілізує клітинні мембрани.
Імуномодуюча	- знижує утворення цитокінів, що провокують запалення; - зменшує експресії молекул HLA на гепатоцитах.
Гіпохолестеринемічна	- знижує всмоктування холестерину в кишечнику; - зменшує виділення холестерину в жовч; - знижує синтез холестерину в печінці.
Холеретична	- стимулює екзоцитоз в гепатоцитах; - індукує бікарбонатний холerez посилюючи виведення гідрофобних жовчних кислот в кишечник.

В різних дослідженнях, як експериментальних, так і клінічних, було підтверджено широкий спектр терапевтичного впливу УДХК на захворювання жовчовивідних шляхів. Однією з властивостей УДХК є здатність інгібувати всмоктування токсичних первинних та вторинних жовчних кислот в кишечнику, що зумовлює її гепатопротекторний ефект [24,27].

Цитопротективні та антифібротичні ефекти урсодезоксихолевої кислоти реалізуються за рахунок її здатності взаємодіяти з мембранами гепатоцитів та знижувати активність запалення і фіброзу. Це відбувається за рахунок стимулювання процесів детоксикації гідрофобних жовчних кислот та стабілізації клітинних структур [11,30].

Нещодавно було встановлено, що цитопротективний вплив на клітини біліарного епітелію досягається шляхом запобігання виходу цитохрому С із мітохондрій, що, в свою чергу, призводить до блокування активації каспаз і попередження апоптозу холангіоцитів. Урсодезоксихолева кислота зменшує насиченість жовчі холестерином через пригнічення його абсорбції в кишечнику, зменшення синтезу в печінці та виділення в жовч; підвищує розчинність холестерину; а також знижує літогенний індекс жовчі [13].

Дія урсодезоксихолевої кислоти на сповільнення процесів старіння та запобігання загибелі гепатоцитів полягає у її антиапоптотичному впливі. Підтвердженням антиоксидантної дії УДХК є зниження рівня перекисного окислення ліпідів та стимуляція активації глутатіону [24,53].

Різноманітність механізмів дії зумовлюють до різноманітних призначень УДХК.

УДХК є препаратом вибору для лікування первинного біліарного цирозу. Він не лише поліпшує клінічний стан (зменшує слабкість, свербіж, жовтяницю), біохімічні показники (зниження рівня ферментів цитолізу та холестаза) та гістологічні параметри (зменшення запалення в печінці), але й продовжує тривалість життя, як показали численні клінічні дослідження та мета-аналіз рандомізованих досліджень [13].

Також, урсодезоксихолева кислота використовується для розчинення жовчних каменів, що містять холестерин, та у лікуванні біліарного рефлюкс-гастриту. Важливо також зазначити, що УДХК є вільною кислотою, яка після потрапляння в печінку піддається трансформації та кон'югації. Приблизно 70% УДХК утворює кон'югати з таурином, а решта - з гліцином. Кон'юговані жовчні кислоти, на відміну від вільних форм, не виявляють гепатотоксичного впливу. Цей механізм слід враховувати у випадках, коли не спостерігається очікуваний ефект від прийому препаратів УДХК [13,90].

Найбільш оптимальним лікуванням захворювань печінки, що супроводжується внутрішньопечінковим холестазом, є поєднання урсодезоксихолевої кислоти з S-аденозилметіоніном [73].

Препарати, які містять урсодезоксихолову кислоту, не рекомендовано використовувати при наявності рентгенопозитивних (кальцифікованих) каменів, запальних захворюваннях жовчного міхура і жовчних проток, повній або частковій обструкції жовчних шляхів і частих кольках, цирозі печінки, ентеритах і колітах, виразковій хворобі шлунка або дванадцятипалої кишки, а також при печінковій або нирковій недостатності та в разі підвищеної чутливості до препарату [13].

Недоліком лікарських засобів на основі УДХК є негативний вплив на травну систему хворого та відсутність парентеральної форми [22].

Відпуск препаратів, що містять в своєму складі УДХК здійснюється лише за рецептом [22].

1.7 Синтетичні засоби: механізм дії та особливості використання

Одним із синтетичних засобів є тіотриазолін (рис.8) або іншими словами морфолінієва сіль тіазотної кислоти — під торговою назвою: «Тіотриазолін» в різних лікарських формах: таблетки, краплі, розчин для ін'єкцій [14,22].

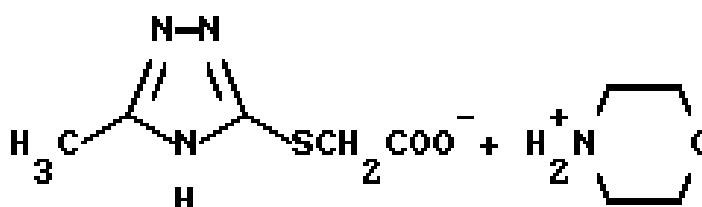


Рис.8 Хімічна формула тіотриазоліну

Історія розробки вітчизняного препарату «Тіотриазолін» Корпорації «Артеріум», який відноситься до групи кардіопротекторів, розпочалася у 60-х роках минулого століття. В той час активно проводився пошук нових біологічно активних речовин. У 1986 році була відібрана певна речовина як потенційний медичний засіб, який у подальшому став основою для створення препарату «Тіотриазолін». Дослідження фармакологічних властивостей почалися ще в період існування СРСР і продовжилися вже в незалежній

Україні. «Тіотриазолін» став першим медичним засобом, розробленим в Україні. З 1994 року почалось виробництво та використання препарату в клінічній практиці [60].

«Тіотриазолін» - антиоксидант широкого спектру дії, що є особливо важливим у клінічній практиці, який проявляє мембраностабілізуючу, протиішемічну, антиаритмічну, імуномодельюючу, протизапальну, кардіопротекторну, гепатопротекторну, нефропротекторну, а найголовніше антиоксидантну та нейропротекторну дії [61,62].

Такий широкий спектр застосування дозволяє застосовувати «Тіотриазолін» у різних галузях медицини, таких як кардіологія, гепатологія, гінекологія, неврологія, педіатрія та хірургія, для комплексного лікування таких захворювань, як інфаркт міокарда, стенокардія, інсульт, гепатити різного генезу тощо [61,62].

Механізм гепатопротекторної дії «Тіотриазоліну» обумовлений сильним впливом на систему біохімічної детоксикації печінки. Це призводить до зменшення токсичних продуктів у крові та підвищення функції детоксикації нирок. Під впливом «Тіотриазоліну» стимулюються фактори антиоксидантного захисту, що зменшує вміст шкідливих продуктів окислення ліпідів у крові. Препарат також пригнічує процеси катаболізму та протеолізу, що проявляється в зменшенні концентрації специфічних маркерів у крові. Крім того, також пригнічує імунозапальну та аутоімунну реакції проти печінкової тканини і підвищує неспецифічну імунореактивність організму [67].

Отже, використання «Тіотриазоліну» у комплексній терапії хворих на хронічний гепатит та цироз печінки з метою зменшення синдрому ендогенної інтоксикації, що в свою чергу має імунокоригувальний ефект, є обґрунтованим з патогенетичної точки зору [67].

Ефективність застосування проявляється у лікуванні різноманітних уражень печінки і дисфункції жовчного міхура, особливо в комплексній терапії хворих на цироз, запобіганні цитолізу, та в лікуванні ерозивно-

виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка. Важливо пам'ятати, що тіотриазолін входить до складу комплексної терапії хронічного гастродуоденіту і виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [61,62,67].

Ще одною відомою синтетичною речовиною вітчизняного виробництва є антраль (рис.9) — під торговою назвою: «Антраль» [22].

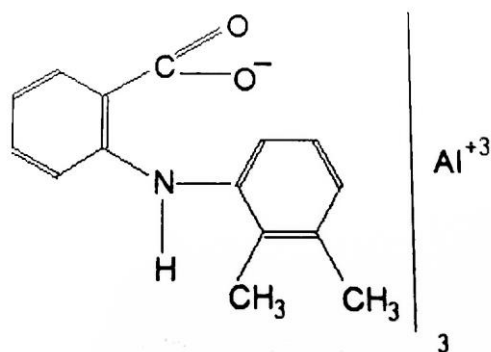


Рис.9 Хімічна формула антралю

У «Інституті фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ) було розроблено оригінальний гепатопротектор «Антраль» [50].

За своїм хімічним складом є комплексною сполукою алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою (мефенаміною) кислотою [49].

Синтезована діюча речовина антраль проявляє гепатопротекторну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, протизапальну, імуномодуючу та знеболювальну дію [50].

На основі клінічних досліджень українських науковців встановлено, що механізм дії препарату обумовлений властивостями алюмінію та мефенамінової кислоти, які входять до його складу. Даний механізм полягає у запобіганні нагромадження гідропероксидів ліпідів, зв'язуванні вільних радикалів у крові та тканинах організму, активації ендогенної антиоксидантної системи захисту та підсиленні процесів тканинного дихання через активацію системи цитохромів. Це сприяє відновленню функцій печінки, включаючи глікогеново- та білково-синтетичну функції, а також ліпотропну функцію. Також спостерігається покращення синтезу фосфоліпідів, що стимулює репаративні процеси у печінці, зменшує ступінь ураження гепатоцитів і клітин

Купфера, покращує енергозабезпечення і нормалізує функціонування монооксигеназних систем. Це призводить до загального покращення антитоксичної функції печінки [49].

Антраль також виявляє протизапальну активність, яка проявляється через гальмування циклооксигенази, що впливає на синтез простагландинів і пригнічує медіатори запалення [55, 56, 57], антиексудативну та знеболювальну активність, яка полягає в його здатності стабілізувати мембрани лізосомних ферментів, зупиняти міграцію клітин до запального джерела, пригнічувати утворення АТФ, гальмувати дегрануляцію базофілів, інгібувати циклооксигеназу, що призводить до порушення синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення, а також пригнічувати як синтез, так і активність брадикініну та інших нейроактивних речовин [50].

Крім того, антраль виявляє ангіопротекторну дію, яка полягає в покращенні капілярної гемоперфузії та мікроциркуляції; препарат також має імуномодуючі властивості за рахунок мефенамінової кислоти у складі, що включає стимулювання продукції ендogenous інтерферону, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів, відновлення нормального імунного статусу, збільшення кількості Т-хелперів, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів, що веде до зменшення вираженості метаболічного токсикозу [55, 56, 57].

При застосуванні антралю також відбувається поліпшення біохімічних показників, таких як рівень білірубіну в крові, активність амінотрансфераз, ГГТ та ЛФ, рівень холестерину, кількість гамма-глобулінів, показник протромбінового індексу [56-59].

На відміну від більшості гепатопротекторів, антраль не впливає на виділення жовчі, що робить його придатним для використання у пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом, порушенням прохідності жовчних шляхів, відсутністю жовчного міхура та при резекції печінки, коли підвищене виділення жовчі може загострити перебіг захворювання [49, 57, 58].

Препарат «Антраль» може бути ефективним в лікуванні різних захворювань печінки, таких як гепатити (як гострі, так і хронічні) різної етіології (алкогольних, токсичних, медикаментозних, вірусних), жирової дистрофії та цирозів печінки. Він може застосовуватися як монотерапія або у складі комплексного лікування разом з іншими лікарськими засобами, такими як антибіотики, протигрибкові препарати, протизапальні засоби, серцево-судинні препарати, антитромботичні, протитуберкульозні медикаменти та інші. Також «Антраль» може бути включений у план лікування пацієнтів, які отримують хіміо- або променеву терапію [22,50].

В цьому розділі наведено докладний аналіз доступної літератури, що розкриває різноманітність гепатопротекторів і їх потенційний терапевтичний вплив. В ході аналізу було оглянуто асортимент препаратів, включаючи опис їх фармакологічних властивостей, розглянуто різноманітні механізми дії та підходи до лікування захворювань печінки.

Підсумовуючи вищесказане, можна стверджувати, що кожен з зареєстрованих лікарських засобів, має певні особливості та недоліки. Фармацевт, який рекомендує безрецептурні гепатопротектори, повинен глибоко розуміти особливості та нюанси використання кожного з них.

Важливо знати, як правильно підібрати гепатопротектор для конкретного пацієнта, щоб надати йому якісну фармацевтичну опіку; які гепатопротектори можна рекомендувати без рецепта, а які потребують призначення лікаря.

Фармацевтична опіка пацієнта з захворюваннями печінки включає в себе не лише підбір препарату, але й контроль за його прийомом та надання інформації про можливі побічні ефекти.

1.8 Підвищення ефективності фармацевтичної опіки: обґрунтування, розробка та впровадження протоколу для фармацевтів в Україні

На сьогодні, в Україні, система охорони здоров'я перебуває в активному процесі реформування. Особлива увага зосереджується на покращенні якості фармацевтичних послуг [6].

Це вимагає розробки нових стратегій та стандартів для роботи фармацевтів у аптечних закладах [6].

Концепція розвитку фармацевтичного сектору в Україні визначає не лише напрямки розвитку, але й закладає основу для створення належної нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичну діяльність. Такий підхід є критично важливим для забезпечення якості, доступності та ефективності медичних послуг для населення [6].

Створення національної політики в фармацевтичній сфері також є ключовим аспектом. Це допоможе у визначенні соціальних пріоритетів, пов'язаних з лікарськими засобами, та забезпечить, що фармацевтичний сектор відповідає потребам населення щодо лікування та профілактики захворювань [6].

Наслідки цієї концепції можуть бути значними для підвищення якості медичних послуг, зменшення інцидентів захворювань і підвищення загального рівня здоров'я населення. Важливо також врахувати ресурси, що потрібні для успішної реалізації цієї концепції, включаючи фінансування, кадрові ресурси та інфраструктуру [6].

У сучасній системі охорони здоров'я, фармацевтична опіка виступає ключовим компонентом, необхідним для забезпечення якісної медичної та фармацевтичної допомоги. [11].

Враховуючи статистику ВООЗ, згідно з якою більшість лікарських засобів призначаються, дозуються та відпускаються неправильно, і що половина пацієнтів робить помилки під час приймання медикаментів, на сьогоднішній день розробка політики відповідального застосування

лікарських засобів та залучення пацієнтів до свідомого лікування потребує активної участі як лікарів, так і фармацевтів [18].

Велика увага приділяється забезпеченню якості надання фармацевтичних послуг у аптеках [6,17].

Це включає належність проведення фармацевтами консультацій під час видачі рецептурних препаратів та безрецептурних лікарських засобів (ОТС-препаратів), налагодження взаємодії та постійної співпраці між лікарем і фармацевтом, створення умов для надання діагностичних медичних послуг у аптеках і розширення їхнього спектру, а також забезпечення взаємодії між фармацевтом та відвідувачем аптеки/пацієнтом щодо всіх аспектів фармацевтичних послуг [6,17].

Отже, фармацевтична опіка — комплексна програма взаємодії фармацевта та пацієнта (фармацевта та лікаря) протягом усього періоду медикаментозної терапії, починаючи з моменту відпуску ліків до повного припинення їх дії [31].

Основним документом зі стандартизації фармацевтичної допомоги/опіки населенню у частині спілкування з пацієнтами є Протоколи провізора (фармацевта), які у вигляді наказу МОЗ почали видаватися з 2010 року [33].

Протоколи фармацевта фактично представляють собою інформаційні медико-технологічними документами, спрямовані на оптимізацію фармацевтичного обслуговування пацієнтів при самостійному розпізнаванні ними симптомів захворювання під час відповідального самолікування [33].

На першому етапі розробки Протоколів фармацевта відбувається процес ініціації. Згідно з цим процесом, ініціаторами розробки Протоколів можуть бути фізичні або юридичні особи, враховуючи необхідність розроблення документів на певну тему та відповідність основним критеріям вибору теми Протоколів. Подальший етап включає подання цих ініціатив до ДЕЦ, яка є головною організацією, відповідальною за розробку МТД зі стандартизації медичної допомоги та фармацевтичного обслуговування [39]. Таким чином,

процес ініціації розроблення Протоколів складається : аналізу необхідності цих дій, розроблення пропозиції та подання його до ДЕЦ [39,46,47].

Фахівці ДЕЦ забезпечують наступний етап у процесі формування Протоколу - проведення експертизи пропозицій щодо відповідності основним критеріям вибору теми Протоколів [39,46,47].

Після схвалення теми Протоколу настає етап її обробки, що починається з формування відповідної Мультидисциплінарної Робочої Групи (МРГ), яка діє відповідно до Положення про МРГ з розроблення медико-технологічних документів щодо стандартизації медичної допомоги МОЗ України [39,46,47].

До МРГ входять працівники Департаменту стандартизації медичних послуг ДЕЦу, які забезпечують методологічну та інформаційну підтримку, а також представники освітніх закладів до- та післядипломної освіти в галузі охорони здоров'я України та провізори/фармацевти-практики [39,46,47].

Далі відбувається створення Протоколу, алгоритм процесу прозробки Протоколу зображений на рис.10

Схема розробки Протоколу



Рис.10 Схема розробки Протоколу

Наступним етапом є публічне обговорення проєкту та його рецензування зовнішніми та внутрішніми експертами. Для цього розроблений проєкт

Протоколу повинен бути опублікований на офіційному сайті МОЗ України для громадського обговорення. Рецензування може проводитись внутрішньо та зовнішньо, як послідовно, так і паралельно. Це дозволяє здійснити об'єктивну оцінку Протоколів якості їхньої розробки з боку громадськості та фахівців, експертів. Під час такого контролю аналізуються чіткість, зрозумілість, корисність та можливість впровадження цих МТД [39,46,47].

Якщо під час обговорення та рецензування проєкту Протоколу досягається позитивний результат, він подається до МОЗ України для затвердження відповідним наказом. [39,46,47].

Якщо документ отримав негативну оцінку та потребує допрацювань і змін, Протокол направляється до робочої групи для вдосконалення. Після цього процес розроблення повторюється, включаючи обидва попередні етапи [39,46,47].

Затверджені Протоколи використовуються у різних аспектах: як інформаційно-просвітницький матеріал для відвідувачів аптеки щодо раціональної фармакотерапії та відповідального самолікування; як інформаційний посібник для провізорів, клінічних провізорів та фармацевтів при відпуску безрецептурних ЛЗ; як обов'язковий навчальний матеріал для стажерів аптекних закладів у межах проведення адаптаційних заходів; як нормативно-інформаційний матеріал для розробки внутрішніх документів аптекних закладів; як інструмент для періодичного контролю за роботою персоналу, атестації персоналу [64].

Наразі затверджені Протоколи відповідають такій структурі, яка відповідає вимогам GPP та сучасним міжнародним і вітчизняним методичним рекомендаціям [52,54].

Структурна схема (зображена на рис.11) включає в себе шість розділів – складових фармацевтичної опіки: паспортна частина, оцінка потреб пацієнта/представника пацієнта, перелік загрозливих симптомів, які вимагають негайного звернення до лікаря, алгоритм дій провізора/фармацевта під час надання фармацевтичної опіки в аптекному закладі, перелік безрецептурних

ЛЗ, які можуть бути використані для симптоматичного лікування симптому/нездужання, інформація щодо відповідального самолікування [39,47,63].

Кожна з компонентів виконання фармацевтичної опіки містить свій інформаційний зміст та надає вказівки стосовно того, як виконувати процедури протоколу на практиці. Першою складовою є паспортна частина, яка включає в себе назву проблеми, пов'язаної зі здоров'ям, код за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-11) та іншими класифікаторами за потреби. Також містить мету протоколу, дату його розробки/перегляду, а також інформацію про розробників та експертів, які провели рецензію [39,47,63].

Друга складова Протоколу містить вказівки для фармацевта, що пояснюють йому, як правильно оцінити проблеми пацієнта/ представника пацієнта у разі його звернення до аптеки [39,47,63].

Для належної оцінки ситуації фармацевт повинен встановити, хто саме зазнав проблеми, визначивши основні категорії пацієнтів (наприклад, вагітні жінки, годуючі жінки, діти, люди похилого віку) та враховуючи належність пацієнта до групи ризику. Ця інформація є обов'язковою під час проведення консультації [39,47,63].

Далі слід визначити наявні симптоми, тривалість нездужання, застосовані терапевтичні заходи та прийом інших лікарських засобів. Фармацевт повинен з'ясувати, чи можуть ці симптоми свідчити про серйозні проблеми зі здоров'ям. Для цього у протоколі вказується перелік загрозливих симптомів, які вимагають негайного звернення до лікаря. У випадку незначних проблем зі здоров'ям, які не вимагають медичної допомоги, фармацевт надає поради щодо немедикаментозного або медикаментозного лікування, причому застосування лікарських засобів рекомендується лише у випадку необхідності. Ця складова протоколу дозволяє належним чином оцінити конкретну медичну ситуацію пацієнта, сприяє активному включенню фармацевта у первинну ланку медичної допомоги та сприяє розвитку міждисциплінарної співпраці в системі охорони здоров'я [39,47,63].

Алгоритм проведення фармацевтичної опіки виступає ключовим інструментом стандартизації.

Алгоритм проведення ФО зображений у вигляді блок-схеми на рис.11, в якій містяться запитання фармацевта, які він має задати під час надання фармацевтичної опіки, відповіді пацієнта/представника на них і рекомендації щодо полегшення симптомів нездужання, які надаються з урахуванням відповідей та попередньої частини протоколу «оцінка загрозливих симптомів» [39,47,63].

Перелік безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування нездужання, який включений до п'ятого розділу протоколу провізора/фармацевта, повинен бути розроблений з урахуванням таких критеріїв:

- всі ЛЗ, які включені до Протоколу, мають бути зареєстровані в Україні;
- всі ЛЗ, представлені в Протоколі, за умовами відпуску мають бути безрецептурними;
- рекомендації щодо використання ЛЗ, наведені у Протоколі, повинні відповідати Інструкції для медичного застосування ЛЗ, затвердженої МОЗ України;
- ЛЗ, що включені до Протоколу, повинні бути рекомендовані чинним випуском ДФЛЗ або за необхідності зазначені умови призначення ЛЗ, які не включені до ДФЛЗ;
- фармакотерапевтичні групи вказуються відповідно до чинного випуску ДФЛЗ [39].

Розділ, присвячений забезпеченню відповідального самолікування, повинен включати основну інформацію про рекомендовані препарати. Ця інформація включає опис їх дії, спосіб та особливості застосування, рекомендовану тривалість прийому, можливі побічні ефекти, протипоказання та можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами. Крім того, якщо потрібно, надаються загальні поради щодо здорового способу життя, раціонального харчування та профілактичних заходів [39].

Фармацевт повинен повідомити пацієнта або його представника про те, що детальна інформація щодо застосування препарату медичного призначення міститься в інструкції, яка додається до нього. Пацієнт або його представник повинні бути проінформовані про дії у разі виникнення побічних реакцій або недостатньої ефективності лікарського засобу, зокрема про необхідність сповіщення про це до ДП ДЕЦ [64].

Розділ що стосується контролю доступності наданої інформації спрямований на перевірку того, наскільки пацієнт або його представник засвоїв основну інформацію про лікарські засоби. Це робиться з метою підвищення ефективності лікування та запобігання можливих ускладнень. [39,47,63].

Протоколи провізора/фармацевта ефективно допомагають фармацевтам у виконанні їхніх професійних обов'язків, надаючи їм необхідну інформаційну підтримку.



Рис.11 Структурна схема Протоколу фармацевта при відпуску ОТС – препаратів [11].

Використання протоколів фармацевта сприяє ефективній реалізації терапії медикаментами, раціональному застосуванню лікарських засобів та підвищенню ефективності надання фармацевтичної/медичної допомоги. Це сприяє покращенню здоров'я населення та профілактиці захворювань, забезпечує безпечне, ефективне та економне самолікування, а також виявлення та вирішення проблем, що стосуються використання лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Кваліфікаційна робота проводилася на базі кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», комунального некомерційного підприємства «ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» ужгородської міської ради, комунального некомерційного підприємства «ЗАКАРПАТСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ІМЕНІ АНДРІЯ НОВАКА ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ».

Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження ми здійснили аналіз частоти та структури самозвернення за покупкою гепатопротекторів на прикладі аптеки.

На другому етапі ми виконали підбір групи експертів в галузі гастроентерології та розробили опитувальник, який в подальшому запропонували їм заповнити. До участі в опитуванні було залучено 15 експертів – лікарів галузі гастроентерології.

На третьому етапі ми провели обробку отриманих опитувальників і провели узагальнення думок експертів.

На четвертому етапі розробили Протокол фармацевта.

На п'ятому етапі провели 2 раунд опитування з метою виявлення недоліків та зауважень до розробленого Протоколу.

Для досягнення поставленої мети використовувався метод Дельфі, що представляє собою систему організації співпраці з фахівцями, котрі мають значний досвід та компетентність у відповідній галузі, зокрема, у гастроентерології. Цей метод спрямований на збір та обробку експертних думок для прийняття найкращих рішень.

У рамках даного дослідження було залучено до участі 15 експертів із галузі гастроентерології, які пройшли анкетування.

Матеріалом дослідження був опитувальник, що містив інформацію експертної оцінки, отриману за допомогою анкетування. Опитувальник

(додаток 1), який використовувався в дослідженні, складався з трьох складових частин: вступної (паспортної), інформаційної та експертної (рис.13)

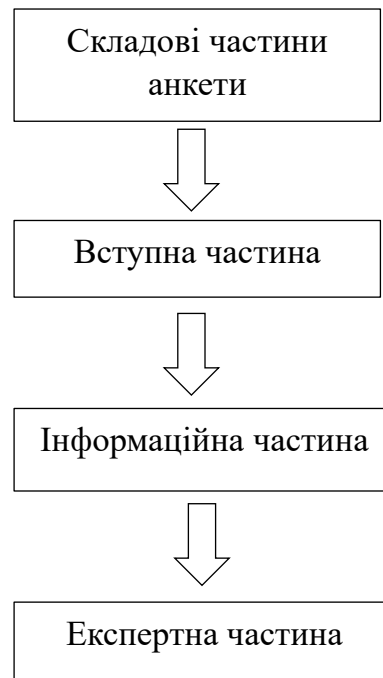


Рис.13 Структура опитувальника експертної оцінки

У вступній частині опитувальника включені запитання, спрямовані на збір інформації щодо місця роботи, спеціальності фахівця/експерта, його робочого стажу, наявності кваліфікаційної категорії та наукового ступеня. Цей розділ дозволив оцінити компетентність експертів та встановити їхню відповідність до теми дослідження.

Інформаційна частина опитувальника, включає запитання, спрямовані на висловлення власних думок респондентів. У цьому блоці експерти мали можливість висловити своє ставлення до таких аспектів, як симптоми, при яких пацієнт може самостійно лікуватися, симптоми, що вимагають негайної консультації з лікарем, їхнє ставлення до гепатопротекторів, фактори, що впливають на вибір гепатопротектора, а також оцінка позитивних ефектів від їх застосування.

Експерти також мали можливість висловити своє ставлення до ефективності застосування гепатопротекторів.

РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ТА РОЗРОБКА ПРОТОКОЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

3.1 Аналіз та узагальнення результатів анкетування

На прикладі аптеки ТОВ "МЕД-СЕРВІС", розташованої за адресою Проспект Свободи 3, протягом місяця, що включав період з 1 березня 2024 року по 1 квітня 2024 року, зафіксовано 110 випадків звернень пацієнтів.

З них 30% (33 звернень) пацієнтів, володіючи самообслуговуванням, визначали необхідний для них препарат без додаткових консультацій. Інші 50% (55 звернень) осіб зверталися до фармацевта для отримання порад та рекомендацій, тоді як 20% (22 звернень) клієнтів пред'являли рецепт від лікаря.

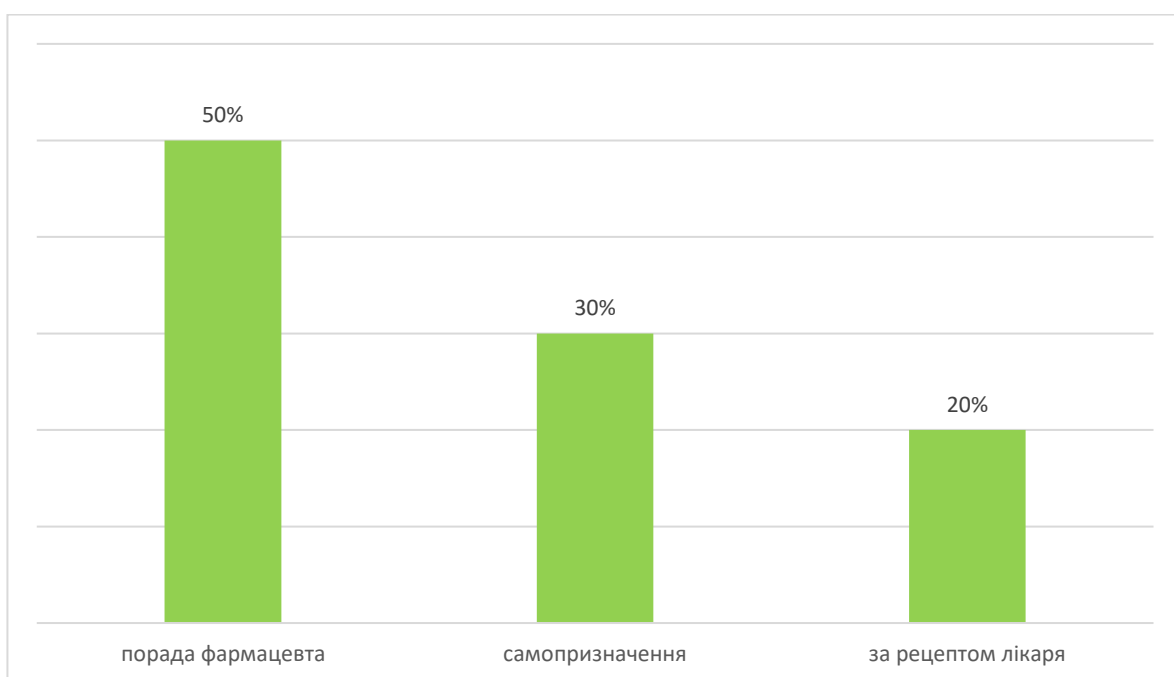


Рис.13 Розподіл звернень пацієнтів до аптеки за гепатопротекторними лікарськими засобами

Зауважено, що через часте звернення до фармацевта для консультацій, не завжди було чітко визначено, який безрецептурний препарат можна відпустити пацієнту. Враховуючи цю проблему, було прийнято рішення розробити

"Протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта для профілактики та симптоматичного лікування порушень функцій печінки".

Для цього було виконано розробку опитувальника, підбір та анкетування групи експертів.

Здійснена обробка отриманих відповідей дозволила встановити широкий спектр результатів. Результати відповідей на перше питання представлені на рис.14.

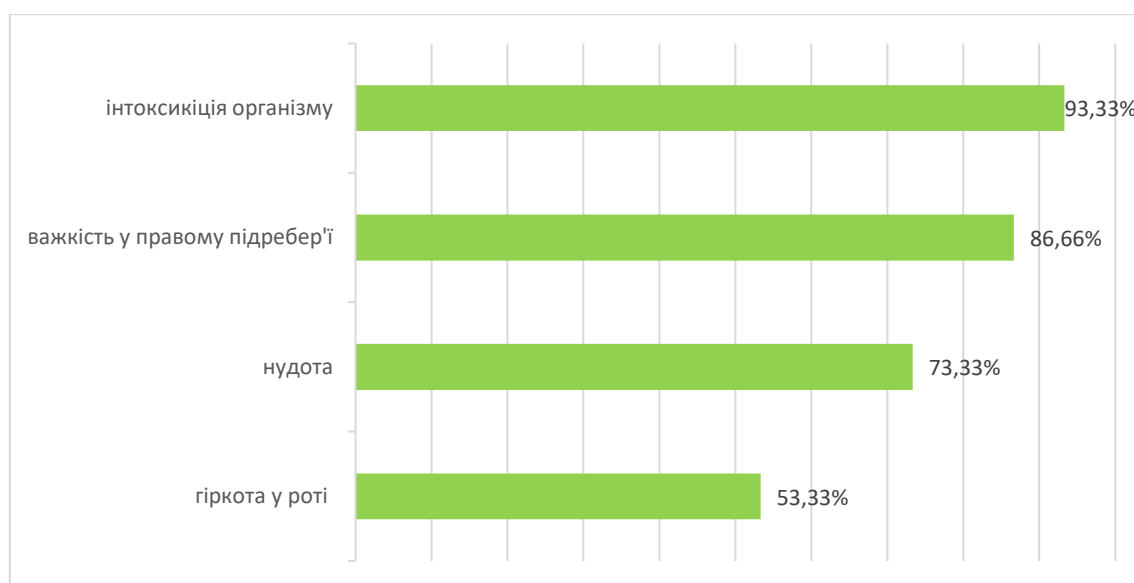


Рис.14 Розподіл відповідей експертів на запитання: «З якими симптомами пацієнт може займатися самолікуванням гепатопротекторами?»

Отже, на думку експертів пацієнти можуть займатися самолікуванням гепатопротекторами при інтоксикації організму різного генезу (токсикоз вагітних, алкогольна інтоксикація) (93,33%), при важкості в правому підребер'ї (86,66%), при нудоті (73,33%) та гіркоті у роті (53,33%). Розподіл симптомів з якими пацієнт повинен обов'язково звернутися до лікаря зображений на рис.15

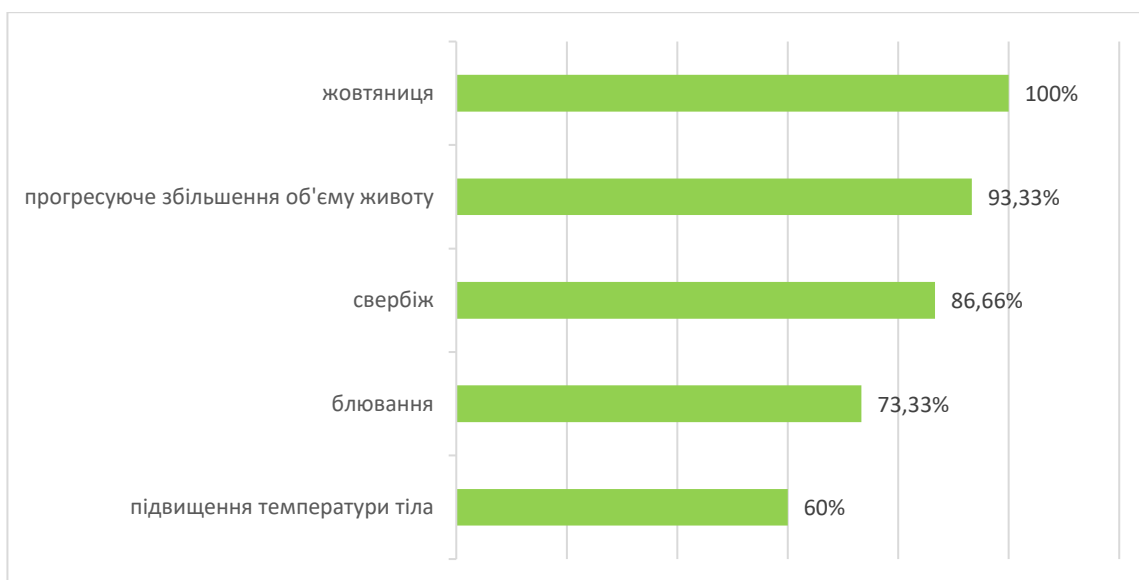


Рис. 15 Розподіл відповідей на запитання №2: «З якими симптомами пацієнт повинен обов'язково звернутися до лікаря?»

Згідно з думкою експертів, пацієнт обов'язково повинен звернутися до лікаря при наступних симптомах: жовтяниці (100%), прогресуюче збільшення об'єму живота (93,33%), свербіжу (86,66%), блюванні (73,33%), підвищенні температури тіла (60%).

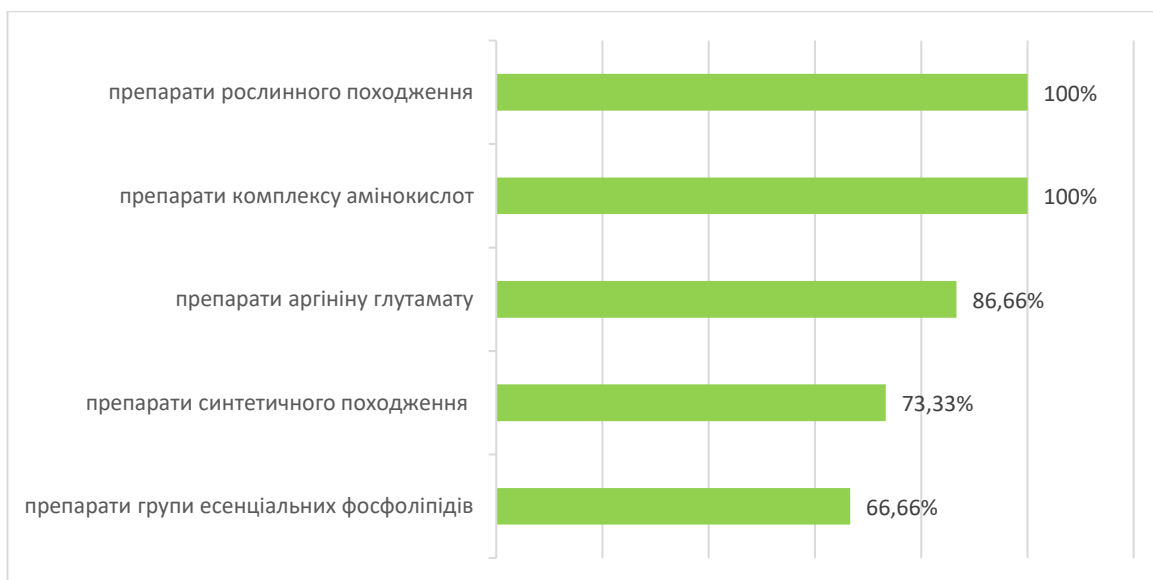


Рис.16 Розподіл відповідей на запитання №3: «Які з груп гепатопротекторів Ви можете порекомендувати до свідомого самолікування?»

Отже, аналізуючи думку експертів, як це представлено на рис.16, можна зазначити, що вони практично одноголосно підтримують певні рекомендації стосовно свідомого самолікування. Рекомендаціями щодо свідомого самолікування є препарати рослинного походження (100%), препарати комплексу амінокислот (100%), препарати аргініну глутамату (86,66%), препарати синтетичного походження (73,33%), препарати групи есенціальних фосфоліпідів (66,66%).

У процесі аналізу розподілу відповідей на запитання №4: «Які критерії Ви вважаєте ключовими для вибору конкретного гепатопротектора для самолікування?» зауважено розбіжність поглядів експертів. Важливість тих чи інших аспектів визначається індивідуальними переконаннями кожного з них. З метою об'єктивності та врахування усіх можливих векторів дослідження, було здійснено перелік всіх ключових критеріїв, які були зазначені принаймні одним із фахівців.

Перелік всіх ключових критеріїв:

- Вагітність;
- Лактація;
- Супутні захворювання жовчних шляхів та жовчного міхура;
- Наявна хронічна хвороба нирок (ХХН);
- Присутній токсичний вплив;
- Надмірна вага

Такий підхід дозволяє уникнути виключення будь-якого значущого фактору та забезпечити повноту аналізу у контексті обґрунтованого вибору гепатопротектора для самолікування.

У процесі обробки аналізу відповідей на запитання №5 було отримано наступні дані, які показано на рис.18.

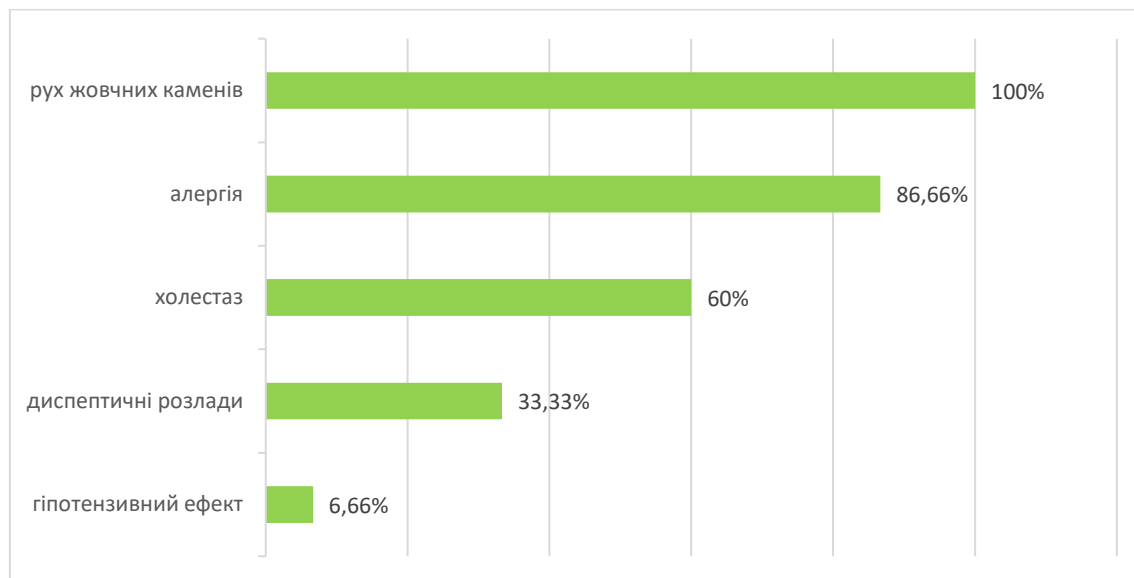


Рис.17 Розділ відповідей на запитання №5: «Які можуть бути потенційні ризики або ускладнення при самолікуванні гепатопротекторами?»

Отже, на думку наших фахівців потенційними ризиками або ускладненнями при самолікуванні гепатопротекторами можуть бути : рух жовчних каменів (100%), алергія (86,66%), холестаз (60%), диспептичні розлади (33,33%), гіпотензивний ефект (6,66%).

Насамперед експерти закликають не займатися самолікуванням, а при умові або необхідності самопризначення чітко дотримуватися інструкцій щодо застосування препарату.

З огляду на проведене дослідження аптеки ТОВ "МЕД-СЕРВІС" та аналіз отриманих даних, можна зробити кілька важливих висновків.

По-перше, виявлено, що пацієнти часто звертаються до фармацевта для отримання порад та рекомендацій щодо лікування, а також нерідко самостійно визначають необхідний для них препарат без консультацій. Однак це може призводити до неоднозначностей у виборі лікарських засобів без рецепта. З цією метою було розроблено "Протокол фармацевта при відпуску лікарських

засобів без рецепта для профілактики та симптоматичного лікування порушень функцій печінки".

По-друге, застосування методу Дельфі дозволило залучити 15 експертів гастроентерологів для збору експертної думки та прийняття найкращих рішень у відповідній галузі. Аналіз отриманих даних виявив широкий спектр рекомендацій стосовно самолікування гепатопротекторами та симптомів, які вимагають обов'язкової консультації з лікарем.

По-третє, відповіді експертів показали, що гепатопротектори різних типів мають свою ефективність та показання для застосування. Рекомендації стосовно свідомого самолікування включають препарати рослинного походження, комплексу амінокислот, аргініну глютамату та інші.

Й останнє, аналіз відповідей на запитання №5 дозволив виявити потенційні ризики та ускладнення при самолікуванні гепатопротекторами, такі як рух жовчних каменів, алергічні реакції, холестази тощо. Тому, експерти закликають до обережності та дотримання інструкцій щодо застосування препаратів, а в разі потреби консультуватися з лікарем.

Отже, проведене дослідження дозволило зробити висновок про необхідність розробки чітких протоколів для фармацевтів, підвищення обізнаності пацієнтів щодо правильного вибору та застосування лікарських засобів без рецепта, а також про необхідність подальшого дослідження у цій області.

3.2 Розробка протоколу фармацевтичної опіки при відпуску гепатопротекторів

Враховуючи всі рекомендації експертів, ми успішно розробили протокол, який враховує найкращі практики та встановлені стандарти у виборі та застосуванні гепатопротекторів для самолікування. Протокол включає в себе чіткі критерії для вибору препаратів, рекомендації щодо самопризначення та обов'язковість консультації лікарем у випадку потреби. Крім того, у протоколі

передбачені застереження та загальні рекомендації для пацієнтів із захворюваннями печінки.

Цей протокол є важливим інструментом для забезпечення безпеки та ефективності самолікування пацієнтів з захворюваннями печінки. Його впровадження допоможе зменшити ризики неправильного вибору препаратів, підвищить обізнаність пацієнтів та забезпечить їм необхідну підтримку та поради для досягнення оптимальних результатів у лікуванні.

3.3 ПРОТОКОЛ ФАРМАЦЕВТА ПРИ ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БЕЗ РЕЦЕПТА «ПРОФІЛАКТИКА І СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ»

I. Паспортна частина

1. Проблема, пов'язана із здоров'ям: Звернення за лікарськими засобами з приводу симптомів ураження печінки, які пацієнт розпізнав самостійно.

2. Коди стану або захворювання: K70-K77.

3. Протокол призначений для фармацевта при відпуску готових лікарських засобів.

4. Мета протоколу: Інформаційне забезпечення відпуску лікарських засобів, які відпускаються без рецепта, при зверненні пацієнта/представника пацієнта при профілактиці та симптоматичному лікуванні печінки.

5. Дата складання протоколу: 2024 р.

II. Оцінка потреб пацієнта/представника пацієнта при зверненні за допомогою

1. З'ясувати інформацію про наступне:

1) у кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі – діти чи дорослі);

2) як давно виникло нездужання і скільки часу триває;

3) яких заходів вжито перед зверненням до аптеки;

4) які лікарські засоби вже застосовувались для полегшення стану.

2. З'ясувати наявність загрозливих симптомів, які вимагають негайного звернення до лікаря та скерувати пацієнта до лікаря:

- жовтяниця, виражений свербіж;
- біль в правому підребер'ї;
- прогресуюче збільшення об'єму животу;
- блювання з домішками крові;
- відчуття дискомфорту, що супроводжується діареєю протягом декількох днів;

- відчуття дискомфорту в правому підребер'ї супроводжується підвищенням температури тіла.

3. За відсутності загрозливих симптомів перейти до фармацевтичної опіки відповідно до розділу III цього Протоколу.

III. Фармацевтична опіка при захворюваннях печінки





IV. Перелік лікарських засобів, які відпускаються без рецепта, для симптоматичного лікування порушення функції печінки

Гепатопротектори, рослинного походження: Карсил, Дарсил, НормаЛів, Силібор, Легалон, Артїхол, Артишок-Астрафарм, Артишока екстракт, Цинарікс, Хофітол, Гепабене Лів-52, Холівер, Холосас, Холесан, Фумарта, Афосил.

Гепатопротектори, що в своєму складі містять есенціальні фосфоліпіди: Ессенціале форте Н.

Гепатопротектори синтетичного походження: Антраль.

Гепатопротектори, що містять в своєму складі аргініну глутамат: Глутаргін, Глутаргін Алкоклін.

Також можливе приймання комплексів амінокислот таких як: Бетаргін, L-Бетаргін, Гепаргін, Гепациале, Армікор, Тіокт Q10, Гепазак, Карлів, Гепатострім, Ангіострім, Гепамар, Метіонін.

V. Надання належної інформації щодо лікарських препаратів для відповідального самолікування

1. Загальні застереження та рекомендації при застосуванні гепатопротекторних лікарських засобів:

- 1) Гепатопротектори слід приймати після їжі;
- 2) Курс лікування гепатопротекторами повинен становити 1 місяць і більше;
- 3) Прийом гепатопротекторів може супроводжуватися появою відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці, нудотою, розладом стільця;
- 4) Для усунення диспепсії у хворих, які приймають гепатопротектори показане використання поліферментних препаратів;
- 5) Для покращення роботи печінки рекомендується поєднувати гепатопротектори з вітамінами групи В, вітаміном С та мікроелементами.

2. Надати рекомендації щодо застосування лікарського засобу, умов прийому, терміну лікування, правил зберігання лікарських засобів.

3. Застереження при застосуванні (особливості прийому, побічна дія, вплив режиму харчування тощо).

Назва фармакотерапевтичної групи	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
Гепатопротектори рослинного походження	Лікування препаратами рослинного походження при печінкових ураженнях буде ефективним при дотриманні дієти або утриманні, наприклад, від алкоголю. Прийом рослинних препаратів на основі шипшини доцільно поєднувати із прийомом настоїв плодів кмину, коріандру або кропу для зменшення метеоризму, препарати, що містять цукор, з обережністю застосовують у пацієнтів з цукровим діабетом. Через можливий естрогенподібний ефект силімарину його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з гормональними порушеннями (ендометріоз, міома матки, карцинома молочної залози, яєчників і матки, карцинома передміхурової залози). Препарати, які містять як допоміжну речовину пшеничний крохмаль, можуть містити глютен, але тільки у незначній кількості, і тому вважається безпечним для пацієнтів з целиакією (глютеніова ентеропатія). Препарати, які містять артишок посівний застосовувати з обережністю при захворюваннях, що можуть призвести до непрохідності

	жовчних шляхів та при тяжких захворюваннях печінки. Вживання препаратів, що містять артишок протипоказане при годуванні грудьми, так як погіршує лактацію і гальмує виділення молока.
Гепатопротектори, що містять есенціальні фосфоліпіди	У рідкісних випадках цей лікарський засіб може спричиняти важкі алергічні реакції, оскільки він містить соєву олію.
Препарати, що містять в своєму складі аргініну глутамат	Глутаргін здатний підсилювати секрецію інсуліну, що необхідно враховувати хворим з супутньою ендокринною патологією. Можуть давати додатковий гіпотензивний ефект у гіпотоніків або у осіб, що приймають базову антигіпертензивну терапію.

4. Загальні рекомендації для пацієнтів із захворюваннями печінки:

1) Відмовтесь від вживання алкогольних напоїв, тютюнових виробів, наркотичних та гепатотоксичних речовин;

Алкоголю впливає на печінку, надмірне вживання алкоголю перенавантажує цей орган, і починає пошкоджувати його клітини, гепатоцити. Пам'ятайте, що безпечного дозування або безпечного алкоголю не існує.

2) Підтримуйте здорову вагу

Наявність надлишкової ваги збільшує ризик стеатотичної хвороби печінки. Національний інститут діабету та захворювань органів травлення та нирок(NIDDK) рекомендує: знизити масу тіла на 3-5% для зменшення жиру у печінці, а зниження маси тіла на 7-10% для зменшення запалення та фіброзу печінки.

3) Помірна фізична активність;

4) Дотримуйтеся збалансованого раціону;

5) Вживайте ліки відповідально

Приймайте ліки лише за призначенням лікаря та дотримуйтесь рекомендованого дозування. Печінка вразлива до наслідків самолікування. Приблизно 9% випадків пошкодження печінки (drug-induced liver injury. DILI) викликані прийомом дієтичних добавок.

6) Повноцінний відпочинок та сон;

Найкращий спосіб профілактики зараження вірусними гепатитами це вакцинація.

5. Довести до відома пацієнта/представника пацієнта, що детальна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, яка до нього додається.

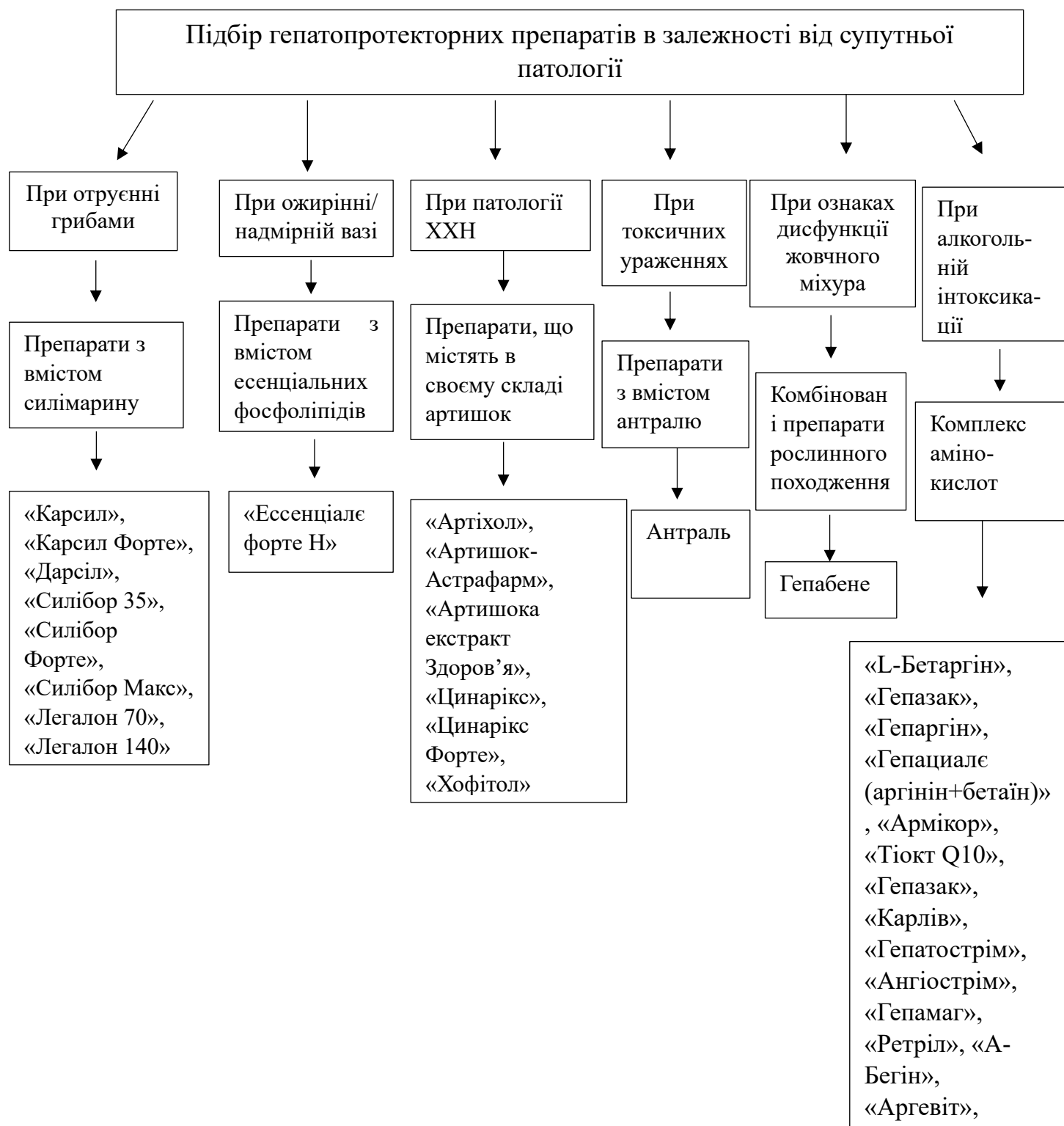
6. Довести до відома пацієнта/представника пацієнта, що при появі побічних реакцій (передбачених і непередбачених інструкцією для медичного застосування лікарського засобу) при застосуванні лікарського засобу або відсутності ефективності лікарського засобу необхідно припинити прийом підозрюваного лікарського засобу, щонайшвидше повідомити лікаря, фармацевта, заповнити та надіслати спеціальну форму (карту-повідомлення для надання пацієнтом інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні) будь-яким зручним та доступним способом до Державного експертного центру МОЗ України.

7. Контроль доступності наданої інформації про лікарський засіб:

1) з'ясувати, наскільки пацієнт/представник пацієнта засвоїв інформацію;

2) попросити пацієнта/представника пацієнта повторити найбільш важливу інформацію;

3) з'ясувати, чи залишились у пацієнта/представника пацієнта запитання.



Використання гепатопротекторів у вагітних та годуючих жінок має бути максимально виваженим і враховувати всі ризики їх використання. До вживання вагітними жінкам дозволено: препарати групи есенціальних фосфоліпідів та аргініну глутамату та комплекси амінокислот. Із них при токсикозі можуть бути використані наступні препарати:

«Ессенціалє форте Н», «Глутаргін», «L-Бетаргін», «Гепазак», «Гепаргін», «Гепациалє (аргінін+бетаїн)», «Армікор», «Тіокт Q10», «Гепазак», «Карлів», «Гепатострім», «Ангіострім», «Гепамаг», «Ретріл», «А-Бегін», «Аргевіт».

Наявність вираженого холестазу потребує консультації лікаря.

Для годуючих жінок препарати артишоку протипоказані, так як погіршують лактацію і гальмує виділення молока.

Після створення протоколу фармацевта для відпуску лікарських засобів без рецепта для профілактики та симптоматичного лікування порушень функцій печінки був проведений другий раунд опитування з метою уточнення та вдосконалення розробленого протоколу. Цей етап опитування був спрямований на виявлення можливих недоліків та отримання конструктивних зауважень від фахівців з гастроентерології.

У цьому етапі експертам було представлено розроблений протокол фармацевта, і вони були запрошені дати свої оцінки/відгук та висловити свої зауваження щодо його змісту та реалізації в практиці.

Після зібрання відповідей учасників опитування проводився аналіз з метою ідентифікації основних тенденцій та загальних підходів, а також окремих конкретних зауважень, які могли б допомогти вдосконалити протокол.

Отримані в ході другого раунду опитування відгуки та зауваження враховувалися при внесенні відповідних коректив до протоколу фармацевта з метою його подальшого вдосконалення та оптимізації. Такий підхід дозволив забезпечити високий рівень якості та ефективності розробленого протоколу, що є важливим для забезпечення безпеки та ефективності самолікування для пацієнтів з порушеннями функцій печінки.

ВИСНОВКИ

- 1) Провівши аналіз літературних даних можна стверджувати, що кожен з зареєстрованих лікарських засобів групи A05B «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати», має певні особливості та недоліки. Фармацевт, який рекомендує безрецептурні гепатопротектори, повинен глибоко розуміти особливості та нюанси використання кожного з них. Важливо знати, як правильно підібрати гепатопротектор для конкретного пацієнта, щоб надати йому якісну фармацевтичну опіку; які гепатопротектори можна рекомендувати без рецепта, а які потребують призначення лікаря.
- 2) Формування групи експертів з гастроентерології та проведення їх анкетування було важливим кроком для отримання об'єктивної думки від фахівців у галузі гастроентерології.
- 3) Аналіз та узагальнення результатів анкетування експертів дозволили зрозуміти тенденції та переваги у використанні різних гепатопротекторів у клінічній практиці. За допомогою цього аналізу сформулювали рекомендації для фармацевтів та пацієнтів.
- 4) Розробили протокол при відпуску гепатопротекторів, який не лише підвищить рівень професійної компетентності фармацевтів, але й сприятиме покращенню якості медичної допомоги для населення, забезпечуючи їм доступ до надійної та якісної медичної інформації та послуг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Щербиніна М. Б., Бондаренко Ю. М. Можливості застосування комбінованого фітопрепарату «Фумарта» в лікуванні захворювань гепатобіліарної. Сучасна гастроентерологія. 2019. №6. С. 28-34.
2. Wong M., Huang J., George J. et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia–Pacific region. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. 2019. 16(1). Р. 57-73.
3. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я. URL: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database> (дата звернення: 27.01.2024).
4. Nelson N. P., Easterbrook P. J., McMahon B. J. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. Clinics in liver disease. 2016. 20(4). Р. 607-628.
5. Степанов Ю. М., Бреславець Ю. С. Клінічний досвід застосування біологічного гепатопротектора Прогепар у лікуванні хворих із гепатобіліарною патологією (огляд). Гастроентерологія. 2015. №3. С. 133-141.
6. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки: Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769 (зі змінами).
7. Скрипник І. М. Гепатопротектори: сучасні підходи до призначення, і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки. Нова медицина. 2004. №6. С. 32-35.
8. ATC-DDD index 2024. ATC-DDD classification. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. – 2024. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A05B&showdescription=yes (дата звернення: 27.01.2024).
9. Компендіум лікарських препаратів України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/> (дата звернення: 27.01.2024).

10. Schiff E. R., Maddrey W. C., Rajender Reddy K. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. John Wiley & Sons. – 2018. – P. 1213.
11. López-Godino O. et al. Immunomodulatory effects of prophylactic use of ursodeoxycholic acid in allogeneic stem cell transplantation: survival analysis and potential impact on graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2017. 52. P. 292-294.
12. Гасанова О. В., Саркісова Е. О., Чумак А. А., Овсяннікова Л. М., Носач О. В., Альохіна Л. М. та ін. Порівняльна характеристика гепатопротекторів, застосованих для неалкогольного стеатогепатиту, асоційованого з герпесвірусною інфекцією, у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2017. №22. С. 339-352.
13. Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Чекман С. І., Коруля І. А., Харченко В. В. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії. *Новини медицини і фармації*. 2013. № 457. С. 1-6.
14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 27.01.2024).
15. Гудзенко О. П., Левченко І. О., Козицька К. І. Дослідження асортименту гепатопротекторів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Український медичний альманах*. 2013. Т.16, № 2. С. 114-116.
16. Wadhwa K., Pahwa R., Kumar M., et al. Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules*. 2022. 27(16). P. 5327.
17. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) від 01.01.2011.
18. Henman M. C., Ravera S., Lery F. X. Council of Europe Resolution on the Implementation of Pharmaceutical Care-A Step Forward in Enhancing the Appropriate Use of Medicines and Patient-Centred Care. *Healthcare (Basel)*. 2024. 12(2). P. 232.

19. Van Loo J., Cummings J., Delzenne N. et al. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br J Nutr.* 1999. 81(2). P. 121-132.
20. Roberfroid M. B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 6(76). P. 1682-1687.
21. Saenz Rodriguez T., Garcia Gimenez D., de la Puerta Vazquez R. Choloretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine.* 2002. 9(8). P. 687-693.
22. Таблетки.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 27.01.2024).
23. Палій І. Г. Есенціальні фосфоліпіди: реалії та перспективи застосування. *Український медичний часопис.* 2009. № 2 (70). С. 43-46. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-2721-esencialni-fosfolipidi-realii-ta-perspektivi-zastosuvannya> (дата звернення: 27.01.2024).
24. Bode N. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2016. 478(1). P. 356-362.
25. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2006. 34(5). P. 383-91.
26. Журавльова Л. В., Кривоносова О. М. Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування. *Сучасна гастроентерологія.* 2013. №4 (72). С. 35-41.
27. Бабич В. Л. Застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів біліарної системи. *Сучасні медичні технології.* 2017. №3 (34). С. 64-70.
28. Мигалатюк О. Потенціал L-орнітину-L-аспартату у лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. *Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 2021. №3 (61). С. 14-15.

29. Sikorska H. Physiological functions of L-ornithine and Laspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. *Pol Merkur Lekarski*. 2010. 28(168). P. 490–495.
30. Roma M. G. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science*. 2011. 121(12). P. 523-544.
31. Фармацевтична енциклопедія URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/313/farmaceutichna-opika> (дата звернення: 27.01.2024).
32. Rosenbaum J. F. et al. The antidepressant potential of oral S-adenosylmethionine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990. 81(5). P. 432- 436.
33. Черних В. П., Зупанець І. А., Нагорна О. О. та інші. Протоколи провізора (фармацевта). Інформаційний посібник МОЗ України / Х. Золоті сторінки. – 2014. – 232 с.
34. Galán A. I., Muñoz M. et al. Role of S-adenosylmethionine on the hepatobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine A treatment. *J Physiol Biochem*. 2000. 56(3). P. 189-200.
35. Wellington K., Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Phytotherapy Research*. 2015. 29(7). P.1040-1050.
36. Surai P.F. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Food and Chemical Toxicology*. 2015. 4(1). P.204-247.
37. Tighe S. P., Akhtar D. et al. Chronic Liver Disease and Silymarin: A Biochemical and Clinical Review. 2020. 8(4). P. 454-458.
38. Trappoliere M., Caligiuri A. et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2009. 50(6). P. 1102-1111.
39. Зупанець І. А., Таласва Т. В., Ліщишина О. М. та ін. Методичні рекомендації з розробки на засадах доказової медицини, впровадження та

- моніторингу застосування протоколів провізора (фармацевта). – Київ – 2015. – 28 с.
40. Скрипник І. М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гепатології. *Consilium Medicum Ukraina*. 2007. №5 (1). С. 11-15.
 41. Fulzele V. et al. Comparative hepatoprotective activity of Liv-52 and Silymarine against hepatotoxicity induced by antiandrogen - Bicalutamide in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012. 4(3). P. 211-213.
 42. Huseini H. F., Alavian S. M. et al. The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebocontrolled first approach. *Phytomedicine*. 2005. 12(9). P. 619-624.
 43. Гарник Т. П., Фролов В. М. Вітчизняний препарат артишоку колючого (*Cynara scolymus* L.) – артіхол: механізми фармакологічної дії та клінічна ефективність при патології гепатобіліарної системи (огляд літератури та результати особистих спостережень). *Український медичний альманах*. 2011. Т.14, № 6. С. 65-68.
 44. Губергріц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. О., Лукашевич Г. М. Перспективи застосування сучасного натурального гепатопротектора при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з хронічним безкам'яним холециститом. *Практикуючий лікар*. 2012. №4. С.40-50. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2012_4_9 (дата звернення: 27.01.2024).
 45. Килимчук В. R-альфа-ліпоєва кислота: інновації від природи. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. №10 (479). С. 27.
 46. Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України: Наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751, зареєстровано Міністерством юстиції за № 2001/22313 (зі змінами згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2016 № 1422).
 47. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта): Наказ МОЗ України від 11.10.2013 р. № 875.

48. Севастьянова Т. В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів (Огляд літератури). Вісник Харківського національного університету. 2004. № 639. С. 82-89.
49. Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Антонів А. А., Каньовська Л. В., Мандрик О. Є. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності. Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1 (71). С.105-113.
50. Айзятұлов Р. Ф. Антраль® у комплексній терапії шкірних хвороб. Здоров'я України. 2017. №7 (404). С. 31.
51. Петруня А. П. Вплив Антралю на імунний статус та стан мікроциркуляції у хворих на хронічні вірусні гепатити. Інфекційні хвороби. 1996. №4. С. 15-16.
52. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series. 2011. 961. P. 310-323.
53. Alpini G. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. Hepatology. 2002. 35. P. 1041-1052.
54. Pharmaceutical Care: Policies and Practices for a Safer, More Responsible and Cost-effective Health System. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) – 2012.
55. Бабак О. Я., Фадєєнко Г. Д., Колесникова Е. В. Досвід застосування препарату Антраль в складі комплексної терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2010. №1. С. 26-27.
56. Прудникова І. В. Вплив комбінації «Гепаліну» та «Антралю» на показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з ожирінням. Сучасна гастроентерологія. 2010. №6 (56). С. 47-52.

57. Прудникова І. В. Вплив комбінації «Гепаліну» та «Антралю» на клітинну ланку імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням. Укр. мед. альманах. 2010. № 3 (13). С. 159-162.
58. Самогальська О. Е. Ефективність препарату «Антраль» при неалкогольній жировій хворобі печінки. Сучасна гастроентерологія. 2009. № 5 (49). С. 85-88.
59. Анохіна Г. А., Романенко М. С., Герасименко О. М., Копиловська Т. О. Патогенетичне обґрунтування застосування препарату Антраль® у лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія. 2016. №3 (41). С. 54-55.
60. Тлустова Т. Тіотриазолін – 20 років довіри у клінічній практиці. Новини медицини та фармації. 2014. №16 (510). С. 3-4 . URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39308> (дата звернення: 27.01.2024).
61. Беленічев І. Ф., Мазур І. А., Волошин М. А. та ін. Механізм енегротропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну. Клінічна фармакологія. 2008. №13-14. С. 10-12.
62. Беленічев І. Ф., Мазур І. А., Волошин М. А. та ін. Механізм протиішемічної та антиоксидантної дії Тіотриазоліну. Новини медицини і фармації. 2007. № 2. С. 8-9.
63. Державний експертний центр МОЗ України. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/protokoly-farmaczevta/> (дата звернення: 27.01.2024).
64. Зупанець І. А., Ліщишина О. М., Шилкін О. О., Бездітко Н. В., Доброва В. Є. Протоколи провізора (фармацевта) — важлива складова системи стандартизації медичної допомоги. Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. 2015. № 3. С. 12-17.
65. Крайдашенко О. В., Кремзер О. О., Михайлик О. А. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології. – Запоріжжя – 2016. – 148 с.
66. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підруч.– довід. для студентів ВНЗ – Харків – 2015. – 480 с.

67. Хухліна О. С., Воевідка О. С., Шоріков Є. І. Диференційоване застосування тіотриазоліну при хронічному гепатиті та цирозі печінки з дезінтоксикаційною метою. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36.наук. ст. 2002. №8. С. 233-238. URL: <https://health-ua.com/article/18980-diferentciovane-zastosuvannya-totriazolnu-pri-hronchnomu-gepatit-ta-tciroz-> (дата звернення: 27.01.2024).
68. Ouyang Y., Wu Q., Li J., Sun S., Sun S. S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy. *Cell Prolif.* 2020. 53(11). P. 128.
69. Степанов Ю. М., Бреславець Ю. С., Зав'ялов І. Ю., Косинська С. В. Ефективність комбінованого гепатопротектора Форслів у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки. *Гастроентерологія.* 2014. №4 (54). С. 63-69.
70. Shafqat N., Muniz J. R., Pilka E. S., et al. Insight into S-adenosylmethionine biosynthesis from the crystal structures of the human methionine adenosyltransferase catalytic and regulatory subunits. *Biochem J.* 2013. 452(1). P. 27-36.
71. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015. 10(3). P. 122-124
72. Осьодло Г. В., Бойчак М. П., Федорова О. О. Раціональний вибір гепатопротекторів при медикаментозно-індукованих ураженнях печінки. *Гастроентерологія.* 2022. № 56(3). С. 179-189.
73. Binder T., Salaj P., Zima T. et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2006. 34(5). P. 383-391.
74. Парфенюк Б., Барсукова О. Глутаргін – новий вітчизняний препарат для лікування захворювань печінки. *Щотижневик Аптека.* 2003. URL: <https://www.apteka.ua/article/14566> (дата звернення: 27.01.2024).
75. Gundermann K. J., Gundermann S. et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016. 9. P. 105-117.

76. Айзятұлов Р. Ф. Препарат Гепаргін в комплексі профілактичних заходів при хронічних дерматозах. Журнал дерматовенерології та косметології імені М. О. Торсуєва. 2017. №1 (37). С. 30-35.
77. Dajani A. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. Arab. J. Gastroenterol. 2015. 16(3). P. 99-104.
78. Sun C., Zheng X., Tan Z. et al. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Clin. Focus. 2008. 23. P. 91-105.
79. Ueland P. M. Choline and betaine in health and disease. Proton nmr studies of betaine excretion in the human neonate: consequences for choline and methyl group supply. J. Inherit. Metab. Dis. 2011. 34(1). P. 3-15.
80. Шадрін О.Г. Питання застосування комбінації бетаїну та аргініну в клінічній практиці. Практикуючий лікар. 2018. №1. С. 25-29.

ДОДАТОК 1**ОПИТУВАЛЬНИК ЕКСПЕРТІВ**

Доброго дня, Вас турбує Романець Олександра, студентка медичного факультету, майбутній магістр спеціальності «Фармація». Звертаюся до Вас за експертною думкою, як фахівця гастроентеролога, з приводу безпечного і раціонального використання гепатопротекторів. Ми плануємо розробку протоколу фармацевта, для забезпечення кваліфікованої фармацевтичної опіки пацієнтів, які звернулись в аптеку щодо покупки гепатопротекторів з самопризначенням.

Ваша експертна думка та поради мають велике значення для нашої роботи, тому я хотіла б попросити Вас відповісти на кілька запитань:

I. ОЗНАЙОМЧА ЧАСТИНА

1. Назва місця роботи _____.
2. Ваша спеціальність _____. Ваша посада _____.
3. Стаж роботи за спеціальністю _____.
4. Кваліфікаційна категорія та науковий ступень _____.

II. ІНФОРМАЦІЙНА ЧАСТИНА

1. Перерахуйте, будь ласка, симптоми з якими пацієнт може займатися самолікуванням гепатопротекторами?
2. З якими симптомами пацієнт повинен обов'язково звернутися до лікаря?
3. Які з груп гепатопротекторів Ви можете порекомендувати до свідомого самолікування?
4. Які критерії Ви вважаєте ключовими для вибору конкретного гепатопротектора для самолікування?
5. Які можуть бути потенційні ризики або ускладнення при самолікуванні гепатопротекторами?

Будь ласка, розгляньте ці питання і поділіться Вашими думками і досвідом. Ваш внесок допоможе нам розробити компетентний та ефективний

протокол, спрямований на покращення якості фармацевтичної опіки для пацієнтів з захворюваннями печінки.

Дякую за увагу та час, які приділяєте цьому опитуванню. Очікую відповіді.

З повагою, Романець Олександра.

ДОДАТОК 2

ОПИТУВАЛЬНИК РАУД 2

Оцінка розділів Протокола фармацевта

1. Оцініть будь ласка, перелік загрозливих симптомів, які вимагають негайного звернення до лікаря: ☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.
2. Оцініть будь ласка, перелік запитань у процесі фармацевтичної опіки для пацієнтів з підозрою або захворюваннями на печінку:
☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.
3. Дайте, будь ласка, оцінку переліку безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування порушення функції печінки:
☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.
4. Оцініть будь ласка, перелік загальних застережень та рекомендацій при застосуванні гепатопротекторних лікарських засобів:
☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.
5. Дайте, будь ласка, оцінку переліку загальних рекомендацій для пацієнтів із захворюваннями печінки:
☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.
6. Оцініть будь ласка, схему підбору гепатопротекторних препаратів в залежності від супутньої патології :
☐ відмінно ☐ добре ☐ потребує покращень/правок.

Вкажіть будь ласка, які саме моменти на Вашу думку потребують корекції або уточнення.

Дякую за увагу та час, які приділяєте цьому опитуванню.