

УДК 616.36-002.14/17.615.035.8

О.Ю. Городнича, А.Л. Федущак, А.Б. Зіменковський

ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В: АНАЛІЗ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ В УМОВАХ СТАЦІОНАРНОГО ЗАКЛАДУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Кафедра клінічної фармації, фармакоterapiї та медичної стандартизації, м. Львів, Україна*

e-mail: gor.oxana.27@gmail.com

Резюме: Проведено аналіз раціональності та безпеки фармакоterapiї (ФТ) 27 пацієнтів, госпіталізованих до одного зі стаціонарних закладів охорони здоров'я м. Львова з приводу гострого вірусного гепатиту В. Встановлено, що всім пацієнтам із вказаним захворюванням призначали лише патогенетичну та/або симптоматичну ФТ. Результати деталізованої оцінки медикаментозного лікування через ідентифікацію ліко-пов'язаних проблем (drug-related problems, DRPs) показали, що на 1 пацієнта із гострим гепатитом В припадає у середньому по $7,1 \pm 1,4$ DRPs. Загалом у 27 схемах ФТ виявлено 192 DRPs, із них: 30,2% зауважень – це потенційні лікові взаємодії; 27,6% – випадки недостатнього дозування лікарських засобів (ЛЗ); 14,6% – одночасне застосування кількох ЛЗ аналогічного складу або до складу яких входять ті ж діючі речовини; 11,5% – перевищена тривалість ФТ; 6,3% – некоректний вибір ЛЗ; 4,7% – невірний спосіб застосування ЛЗ; 1,6% – використання протипоказаних ЛЗ; 1,6% – перевищене дозування ЛЗ; 1,6% – технічні проблеми; 0,5% – недостатня тривалість ФТ. За результатами дослідження сформовано перелік рекомендацій (меседжі фармацевтичної опіки), спрямованих на підвищення раціональності та безпеки ФТ пацієнтів із гострим вірусним гепатитом В.

Ключові слова: гострий вірусний гепатит В, ліко-пов'язані проблеми, раціональна фармакоterapiя.

Вступ. Вірусний гепатит В (ГВ) належить до найпоширеніших захворювань у структурі інфекційної патології у світі та в Україні зокрема^{1,6,7,12}. За даними офіційної статистики, сьогодні вірусом ГВ інфіковано понад 30% населення світу¹⁶, з них у 240 млн. діагностовано хронічну форму захворювання¹². Найвищі показники поширеності ГВ (5-10% усього населення) зафіксовано серед жителів Африки, східної та центральної Європи, натомість, найменші (близько 1%) – серед населення західної Європи та Північної Америки¹². До групи ризику належать реципієнти крові та/або тканин, пацієнти на гемодіалізі, ВІЛ-інфіковані, в'язні, особи, які вживають ін'єкційні наркотичні засоби, а також медичні працівники, особливо хірурги, травматологи, акушер-гінекологи, патологоанатоми, лаборанти та маніпуляційні медсестри⁷. Слід зазначити, що ГВ визнаний серйозним фактором професійного ризику для працівників охорони здоров'я (ОЗ)^{7,12,15}. Основну роль у значній поширеності та високому ризику інфікування ГВ відводять його високій контагіозності, що більш ніж у 50-100 разів перевищує аналогічний показник ВІЛ-інфекції¹.

Прикметно, що вірусний ГВ належить до 10-ти провідних причин смерті пацієнтів¹³, оскільки щороку лише від 2-х його основних ускладнень (цироз та гепатоцелюлярна карцинома печінки) помирає понад 686 тисяч осіб у світі¹². Невідомою залишається летальність внаслідок інших небезпечних ускладнень цього захворювання, зокрема мембранозного гломерулонефриту, декомпенсації функції печінки та неходжкінської лімфоми⁹.

Розрізняють гостру та хронічну форми перебігу вірусного ГВ^{12,13}. Гостра форма вірусного ГВ або гострий вірусний ГВ – це вперше виявлена інфекція гепатиту HBV (за умови, що з моменту інфікування пройшло не більше 6 місяців), що може супроводжуватися низкою симптомів, передусім жовтяницею, або бути безсимптомною. Летальність при гострому ГВ складає близько 1%^{1,7}.

Слід зазначити, що більшість наукових досліджень стосовно епідеміології, діагностики, розробки нових підходів до фармакоterapiї (ФТ) тощо, стосуються переважно хронічних форм цього захворювання^{10,17,19,20}. Складність вивчення гострого ГВ пояснюється, передусім, безсимптомним або субклінічним перебігом значної кількості випадків цього захворю-

вання, а відтак, – низькою частотою діагностування, що підтверджується також і даними офіційної статистики. Зокрема, в Україні щороку реєструється близько 1,5 тисячі випадків гострого ГВ у дорослих та близько 100 випадків у дітей⁸. Таким чином, захворюваність на гострий ГВ у нашій країні складає 3,33–4,23 та 1,03–1,44 на 100 тисяч дорослого та дитячого населення відповідно¹. У той же час, в інших країнах поширеність гострого ГВ серед дітей дещо менша і становить 0,75–1,05 на 100 тисяч жителів віком до 17-ти років⁶.

У релевантній науковій літературі вказується, що близько 30%-40% випадків гострого ГВ протікає безсимптомно¹¹. Разом із тим, біля 70% випадків гострого ГВ супроводжується неспецифічними симптомами, зокрема втому, загальним нездужанням, субфебрильною температурою, сильним болем голови, кропив'янкою, свербіжем, зниженням апетиту, нудотою, блюванням, болями в правому підребер'ї, темним забарвленням сечі та світлим кольором випорожнень, діареєю, артралгіями, гепато- та спленомегалією¹³. Встановлено, що вказані симптоми, а також жовтяниця, з'являються переважно у пацієнтів літнього віку через 2-3 місяці після інфікування¹.

Таким чином, лише незначна кількість випадків досліджуваного захворювання підлягають медикаментозному лікуванню, що, згідно з принципами раціональної ФТ, повинне призначатися з урахуванням найкращих результатів клінічного досвіду використання лікарських засобів (ЛЗ) для лікування гострого ГВ. В Україні досліджень, спрямованих на вивчення раціональності та безпеки ФТ гострого ГВ дотепер не проводилось, що й визначило актуальність, мету та дизайн нашого дослідження.

Мета дослідження – аналіз та оцінка ФТ гострого вірусного ГВ в умовах стаціонарного закладу ОЗ (ЗОЗ) через ідентифікацію лікопов'язаних проблем (drug-related problems, DRPs), виявлення системних помилок призначень ЛЗ та формування рекомендацій із елементами фармацевтичної опіки (ФО) щодо окремих питань раціональної ФТ вказаного захворювання.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були: інструкції для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ²; медико-технологічні документи щодо менеджменту гострого вірусного ГВ^{1,4-7}; інформаційний масив результатів клінічних досліджень та описів клінічних випадків^{13-15,18}; 27 медичних карт стаціонарних хворих (МКСХ) та листків

лікарських призначень (ЛЛП) пацієнтів, госпіталізованих до одного із стаціонарних ЗОЗ м. Львова протягом I кварталу 2014 року. Критерієм включення МКСХ та ЛЛП у аналізовану вибірку було чітке зазначення діагнозу «гострий вірусний ГВ» в архівній медичній документації.

Аналіз та оцінку ФТ здійснювали через ідентифікацію DRPs із подальшим їх групуванням в основні рубрики класифікаційної системи DRPs Європейської мережі ФО версії 5.01 (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE)²¹.

Застосовано методи: системного підходу, клініко-фармацевтичний, клініко-фармакологічний, аналітичний. Статистичну обробку даних проводили у середовищі програми *Statistica 10 Trial*.

Дослідження не носило комерційного характеру та не виконувалось на замовлення фізичних чи юридичних осіб. Конфлікт інтересів – відсутній.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу медичної документації засвідчили, що гострий ГВ значно частіше діагностувався у жінок, аніж у чоловіків (66,7% vs 33,3% відповідно). Середній вік пацієнтів склав 43,9±16,8 років, при цьому наймолодшому хворому на момент госпіталізації було 18 років, найстаршому – 72 роки (табл. 1).

Таблиця 1. Дескриптивна статистика основних параметрів дослідження

№ з/п	Характеристика	Значення
1.	Кількість пацієнтів, абс. чоловіки, абс. (%) жінки, абс. (%)	27 9 (33,3%) 18 (66,7%)
2.	Вік пацієнтів (min-max), роки	18-72
3.	Середній вік, роки ± SD*	43,9±16,8
4.	Кількість призначених ЛЗ (min-max)	3-20
5.	Середня кількість призначених ЛЗ ± SD*	8,6±3,3
6.	Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі (min-max), дні	18-52
7.	Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, дні ± SD*	29,5±10,1

Примітка: *SD – standard deviation (стандартне відхилення)

У 40,7% МКСХ зазначалося про наявність ко-морбідних станів, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклеротичного кардіосклерозу,

ожиріння III ст., онкологічних захворювань, гепаторенального синдрому, калькульозного холециститу, вірусного гепатиту А, інфекції сечовивідних шляхів, варикозного розширення вен нижніх кінцівок, кисти лівого яєчка та тиреоїдиту.

Протягом лікування пацієнтів у стаціонарі для ФТ основної та супутніх патологій використовували 36 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою (МНН). Загалом було здійснено 233 письмових призначень ЛЗ. Результати групування вказаних ЛЗ за I-м рівнем

АТС-класифікації засвідчили, що аналізовані ліки належать до 8 анатомічних груп. Серед них лідерами за частотою застосування виявилися ЛЗ 2 груп: «В» – ЛЗ, що впливають на систему крові та гемопоєз та «А» – ЛЗ, що впливають на систему травлення та метаболізм, на які припало 49,4% та 42,5% усіх застосованих ліків відповідно. Таким чином, кожен пацієнт отримував у середньому по 4,3 ЛЗ групи «В» та 3,7 ЛЗ групи «А» (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл ЛЗ для ФТ гострого вірусного ГВ за I-м рівнем АТС-класифікації

№ з/п	Код АТС	Назва групи	Кількість ЛЗ за МНН під вказаним кодом	К-сть призначень	
				абс.	%
1.	В	ЛЗ, що впливають на систему крові та гемопоєз	10	115	49,4
2.	А	ЛЗ, що впливають на систему травлення та метаболізм	10	99	42,5
3.	С	ЛЗ, що впливають на серцево-судинну систему	6	6	2,6
4.	Ж	Протимікробні ЛЗ для системного застосування	3	4	1,7
5.	Р	ЛЗ, що впливають на респіраторну систему	3	4	1,7
6.	Н	ЛЗ, що впливають на нервову систему	2	3	1,3
7.	Н	ЛЗ гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів)	1	1	0,4
8.	С	ЛЗ, що діють на органи чуття	1	1	0,4
Всього			36	233	100,0

Для встановлення коректності, а відтак, – раціональності застосування вказаних ЛЗ, отримані результати були оцінені нами на відповідність рекомендаціям та положенням чинних в Україні, на момент перебування пацієнтів у ЗОЗ, медико-технологічних документів щодо менеджменту гострого ГВ. Проте, у ході аналізу вітчизняної бази стандартів медичної допомоги (станом на 2014 р.) було встановлено, що клінічний протокол лікування гострого ГВ у дорослих в умовах стаціонару відсутній, а питання ФТ досліджуваного нами захворювання окреслені лише у «Нормативах надання медичної допомоги дорослому населенню в амбулаторно-поліклінічних закладах при гострому ГВ (легкій формі)»⁵ та «Протоколі діагностики та лікування гострих вірусних гепатитів А, В, С у дітей»⁴. Зважаючи на вказане, ми вважали правомірним враховувати рекомендації, наведені у цих 2-х документах. Згідно з положеннями зазначених медико-технологічних стандартів, комплекс медикаментозних заходів щодо ведення хворих із гострим ГВ включає застосування (1) засобів для дезінтоксикаційної терапії з обов'язковим контролем

водно-електролітного балансу, (2) ентеросорбентів, (3) засобів лактулози, (4) ферментних ЛЗ, (5) гепатопротекторів, (6) ліпотропних ЛЗ (7) вітамінів та (8) тонізуючих ЛЗ. За наявності ознак холестазу розглядається питання призначення (9) засобів жовчних кислот, а при важкому перебігу та загрози розвитку фульмінантної форми гепатиту – (10) глюкокортикостероїдів (ГКС). У період реконвалесценції за потреби застосовують (11) жовчогінні ЛЗ^{4,5}. Прикметно, що всі ЛЗ, які рекомендуються для ФТ гострого ГВ, згідно з АТС-класифікацією кодуються під загальним позначенням «А» та «В» і лише ГКС належать до групи «Н». Слід зазначити, що у 2016 р. затверджено нові уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям та дорослим при вірусному ГВ^{6,7}. Проте, питання патогенетичної та симптоматичної ФТ гострого ГВ у цих документах не розглядаються взагалі.

Таким чином, реальна вітчизняна клінічна практика у частині ФТ гострого ГВ загалом відповідала положенням чинних^{6,7}, на момент перебування пацієнтів у ЗОЗ, нормативних

документів. Окрім ліків, які належать до переліку рекомендованих до застосування при гострому ГВ, пацієнтам призначали й низку інших ЛЗ. Більшість із них, очевидно, застосовувались для ФТ супутніх патологічних станів та захворювань. Наприклад, ЛЗ, що кодується під загальним позначенням «С» (каптопрес {каптоприл + гідрохлортиазид}, мілдронат, пентоксифілін, L-лізину есцинат, дибазол {бендазол та папаверин) входили до схем ФТ пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією: ІХС, АГ та атеросклеротичним кардіосклерозом, а ЛЗ, що належать до групи «J» приймалися хворими із інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів. Комбінований ЛЗ барбовал (етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти + валідол + фенобарбітал), що належить до ліків, які впливають на нервову систему («N»), застосовував один пацієнт для комплексної ФТ ІХС та АГ. Інший ЛЗ цієї групи анальгін (метамізол натрію) призначався 2 пацієнтам із інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів, що супроводжувалися больовим синдромом та лихоманкою.

Нез'ясованою залишається мета застосування ЛЗ, що діють на респіраторну систему («R»). До них, зокрема, належить муколітичний засіб амброксол, зазначений у 2 ЛЛП пацієнтів із гострим ГВ, ІХС, АГ та кардіосклерозом. Одному з цих хворих було призначено ще й інший ЛЗ групи «R» – блокатор H_1 -гістамінових рецепторів цетиризин. Не визначено мету застосування і димедролу (дифенгідрамін), що також блокує H_1 -гістамінові рецептори. Цей ЛЗ було включено у схему ФТ пацієнта із гострим ГВ та тиреоїдитом. Також залишається незрозумілим призначення очних крапель з антибактерійним ЛЗ ципрофлоксацином (АТС код «S») хворому, в медичній документації якого зазначалося лише про наявність гострого ГВ. Проте, зважаючи на ретроспективний дизайн дослідження, високий ризик ускладнень ФТ і розвитку супутньої патології, а також дещо недостатнє інформаційне наповнення МКСХ та ЛЛП, ми не можемо достеменно стверджувати про некоректність вказаних призначень. Вважаємо, що об'єктивно оцінити необхідність та доцільність застосування ліків, які кодується під загальним позначенням «R» та «S», можна лише в умовах проспективного дослідження. Отож, при подальшій деталізованій оцінці ФТ гострого ГВ, ми не формували окрему рубрику DRPs, що включала б випадки призначення ЛЗ без чітких показань.

Таким чином, встановлено, що медикаментозне лікування гострого вірусного ГВ у стаціонарних ЗОЗ базується на застосуванні ЛЗ лише для патогенетичної та/або симптоматичної ФТ, оскільки жодному пацієнту не було призначено противірусних ЛЗ (аналогі нуклеозидів, інтерферони). Слід зазначити, що результати аналізу наукової релевантної літератури стосовно менеджменту гострого ГВ засвідчили суперечливість поглядів та відсутність єдиної думки щодо необхідності етіотропної ФТ цієї нозології (рис. 1).

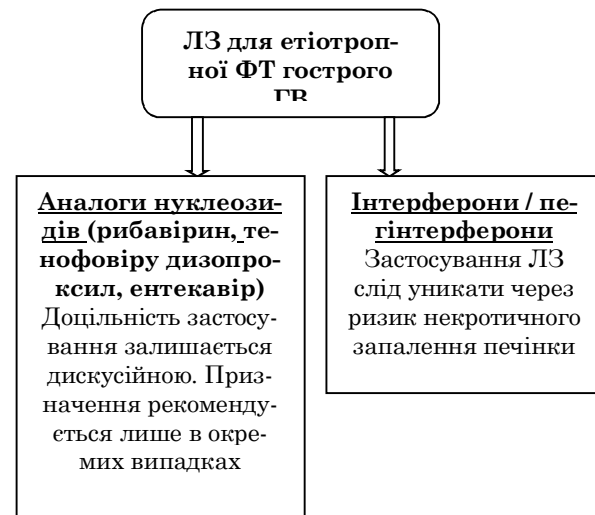


Рис. 1. Принципи противірусної ФТ гострого вірусного ГВ^{6,7,13,18}

Вказане, на нашу думку, пояснюється недостатністю даних доказової медицини щодо ефективності застосування противірусних ЛЗ при захворюванні, яке розглядається. Разом із тим, у авторитетних світових доказових базах даних (*Cochrane Library*¹⁰, *MedLine/PubMed*¹⁷, *NICE*²⁰, *SIGN*¹⁹) присутня низка результатів досліджень та описів клінічних випадків застосування етіотропної ФТ пацієнтами із гострим ГВ^{13,14,18}. Зокрема, встановлено, що найбільша кількість антитіл до вірусу ГВ утворюється в ранній фазі захворювання, а застосування противірусних засобів із групи аналогів нуклеозидів (передусім рибавірину) може призвести до недостатньої їх продукції. Разом із тим, приблизно у 10% пацієнтів із гострим ГВ, які не приймають вказаних ЛЗ, відповідні антитіла відсутні¹³.

Для уніфікації підходів до етіотропної ФТ гострого ГВ сьогодні сформовано перелік груп пацієнтів, яким слід призначати противірусну ФТ з використанням аналогів нуклеозидів. До них належать: (1) хворі з важким перебігом гострого ГВ із щонайменше 2-ма з пере-

лічених ознак: печінкова енцефалопатія, концентрація білірубіну $> 10,0$ мг/дл, міжнародне нормалізаційне співвідношення $> 1,6$; (2) пацієнти із затяжним перебігом захворювання; (3) хворі з вираженою імуносупресією, супутнім гепатитом С або D, захворюваннями печінки в минулому; (4) пацієнти з блискавичною формою ГВ. Зокрема, результати досліджень, проведених *Yu J.W. et al.*¹⁴, *De Socio G.V. et al.*¹⁸ показали, що застосування аналогів нуклеозидів при фульмінантному гострому ГВ значно знижує ризик летального завершення цього захворювання.

Іншу групу противірусних ЛЗ – інтерферони/пегінтерферони, не рекомендується приймати при ГВ через ризик некротичного

запалення печінки¹³. Вказане окреслено і в нових вітчизняних уніфікованих клінічних протоколах менеджменту вірусного ГВ^{6,7}.

Наступний етап нашого дослідження полягав у більш детальній оцінці схем ФТ пацієнтів із гострим ГВ через ідентифікацію DRPs, оскільки неналежне призначення ЛЗ може стати причиною появи низки ускладнень ФТ, знижувати якість життя пацієнтів, необґрунтовано збільшувати витрати на лікування тощо. Загалом у 27 ЛЛП нами ідентифіковано 192 DRPs (у середньому по $7,1 \pm 1,4$ зауваження на 1 пацієнта), що були згруповані у 10 основних рубрик класифікаційної системи DRPs²¹, обраної нами для дослідження (рис. 2).

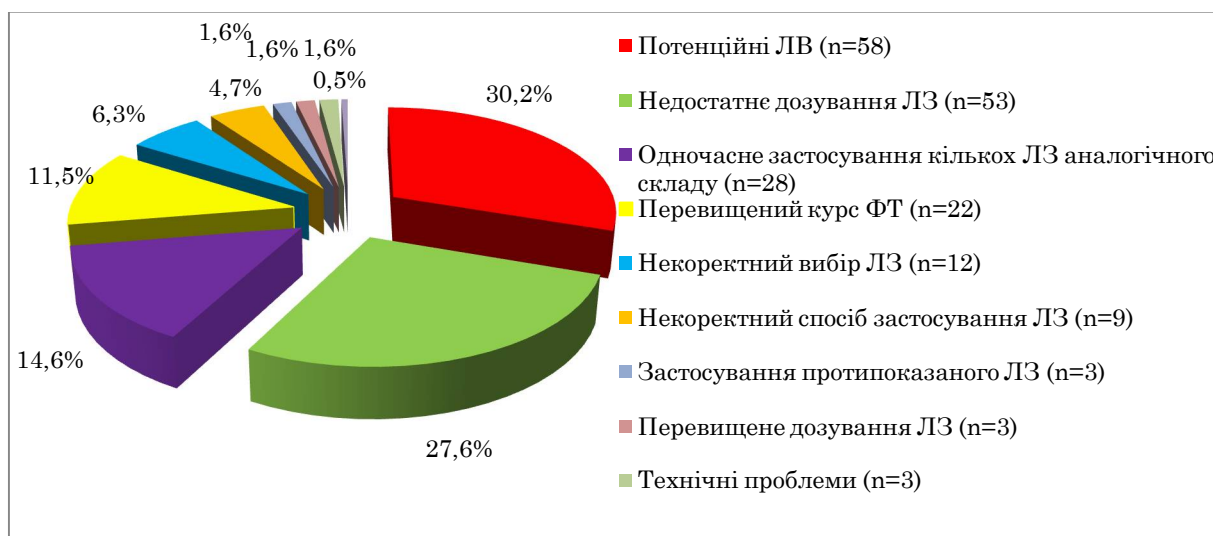


Рис. 2. Розподіл виявлених DRPs (n=192) у 27-ми ЛЛП пацієнтів із гострим вірусним ГВ

Найбільшу частку зауважень (30,2%) склали потенційні лікові взаємодії (ЛВ), із них 86,2% – фармацевтичні, що виникають ще до введення ЛЗ в організм³. До них, зокрема, належать випадки змішування в 1 шприці або флаконі 7,5% розчину калію хлориду (n=20) та інсуліну (n=18) з іншими ЛЗ. У 8 схемах ФТ гострого ГВ виявлено некоректне поєднання 5% розчину аскорбінової кислоти та 5% розчину глюкози, які перед внутрішньовенним (в/в) введенням змішувались в 1 флаконі, незважаючи на ризик хімічної взаємодії. Ще 1 фармацевтична взаємодія стосувалася сумісного введення розчину для ін'єкцій анальгін (метамізол натрію) та димедролу (дифенгідрамін), які застосовувались водночас з 1 шприца, попри відому хімічну несумісність цих ЛЗ². Окрім того, нами ідентифіковано 3 (!) випадки застосування абсолютно протипоказаних поєднань типу ЛЗ-ЛЗ. Йдеться про одночасне в/в призначення пацієнту розчину цефтріаксону та кальцій-вмісних ЛЗ (ксилат, розчин Рінгера). Слід зазначити, що вказані

ліки заборонено змішувати, а також вводити в часовому інтервалі менше 48 годин. Вказане обґрунтовується необхідністю попередження утворення преципітатів кальцію, що можуть призвести до незворотнього ураження внутрішніх органів, а відтак, – і до смерті пацієнта². Аналогічний наслідок взаємодії (утворення преципітатів сукцинату кальцію) зі схожими клінічними проявами може виникати і при одночасному в/в введенні дезінтоксикаційного розчину реамберину (меглюміну натрію сукцинат + натрію хлорид + калію хлорид + магнію хлорид) та засобу для корекції порушень електролітного балансу – розчину Рінгера (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + натрію гідрокарбонат), що були призначені 1 пацієнту². На нашу думку, наведені результати аналізу реальної практики ФТ гострого ГВ свідчать про дещо недостатню обізнаність медичних працівників (правдоподібно більше середнього медичного персоналу)

стосовно питань сумісності ЛЗ, а також, можливо, про певну недооцінку небезпеки наслідків фармацевтичних взаємодій.

Решта ідентифікованих ЛВ належать до фармакокінетичних (відбуваються на етапі вивільнення діючої речовини з лікової форми,

всмоктування, розподілу, біотрансформації та елімінації), а також до фармакодинамічних (виникають на етапі дії ЛЗ на рецептори)³. Перелік комбінацій типу ЛЗ-ЛЗ із наведенням можливого наслідку їх ЛВ представлено в табл. 3.

Таблиця 3. Перелік фармакокінетичних та фармакодинамічних ЛВ (n=8), ідентифікованих у 27 ЛЛП пацієнтів із гострим ГВ

№ з/п	ЛЗ №1	ЛЗ №2	Можливий наслідок ЛВ	К-сть, абс.
1.	каптоприл (каптопрес)	калій-вмісні ЛЗ (калію хлорид, реосорбілакт, ксилат)	↑ ризик гіперкаліємії	3
2.	дротаверин (но-шпа)	водно-сольовий розчин (розчин Рінгера)	↑ ризик затримки натрію в організмі, відтак, – набряків	1
3.	еноксипарин (фленокс)	калій-вмісні ЛЗ (реосорбілакт)	↑ ризик гіперкаліємії	1
4.	фенобарбітал (барбовал)	магнію сульфат	↑ ризик пригнічення дихального центру	1
5.		метамізол (анальгін)	↓ терапевтичних ефектів анальгін	1
6.	цефтріаксон	есцин (L-лізину есцинат)	↓ зв'язування есцину з білками плазми крові, що характеризується ↑ концентрації вільного есцину в крові, а отже, – ↑ ризику розвитку побічних реакцій есцину	1
Всього				8

Примітка: ↑ – зростання, збільшення, посилення; ↓ – зменшення, послаблення

Для мінімізації ризику появи клінічних проявів цих взаємодій, зокрема набряків, порушення ритму серця внаслідок гіперкаліємії, пригнічення дихального центру тощо, необхідно постійно проводити клінічний та лабораторний моніторинг стану пацієнта.

Поширеною при ФТ гострого вірусного ГВ виявилась проблема недостатнього дозування ліків. У всіх випадках вказана DRP стосувалась лактувіту (лактоза) та атоксилу (кремнію діоксид). Слід зазначити, що для досягнення терапевтичного ефекту лактувіт у всіх аналізованих нами клінічних ситуаціях необхідно було призначати по 30-45 мл 3-4 рази на день², проте, пацієнти на 1 приймання отримували від 15 до 20 мл ЛЗ. Атоксил, до складу якого входить ентеросорбент кремнію діоксид, слід застосовувати у добовій дозі 12 г², однак, жоден пацієнт, якому було призначено цей ЛЗ, не отримував необхідної терапевтичної дози ЛЗ.

Разом із тим, перевищення дозування ЛЗ при ФТ гострого вірусного ГВ зустрічалось доволі рідко. Загальна частка цих DRPs склала 1,6% (n=3) усіх виявлених зауважень, причому у 2-х випадках йшлося про застосування вікасолу (максимальна добова доза 1,5 мл², однак пацієнту вводили 2 мл) та ще в 1 випадку – барбовалу (хворий застосовував по 25 крапель 3 рази на день замість максимально

допустимих 15 крапель 3 рази на добу²).

Одночасне призначення кількох ЛЗ аналогічного складу або до складу яких входять ті ж діючі речовини – треті за частотою DRPs, на які припало 14,6% усіх ідентифікованих зауважень. Насторожує той факт, що всі пацієнти, які увійшли в дослідження, отримували одночасно щонайменше 2 ЛЗ, до складу яких входить калій, із них 1 хворий приймав водночас 4 калій-вмісні ЛЗ (реосорбілакт, розчин Рінгера, ксилат, калію хлорид), 11 пацієнтів – 3 ЛЗ (реосорбілакт, розчин Рінгера, калію хлорид). Решті, 15 хворим, одночасно вводили 2 калій-вмісні засоби (ксилат, реосорбілакт, розчин Рінгера та калію хлорид у різних комбінаціях). Слід зазначити, що приймання кількох ЛЗ тотожного складу або до складу яких входять ті ж діючі речовини, небезпечно через ризик передозування, а відтак, – токсичних реакцій. При сумісному застосуванні 2-х або більше калій-вмісних ЛЗ існує ризик гіперкаліємії, що клінічно може проявлятися, передусім, порушенням ритму серця. Ще 1 DRP цієї рубрики стосувалась приймання водночас 2-х ЛЗ (папазол та дибазол), до складу яких входить периферичний вазодилататор – бендазол, при передозуванні якого можуть виникнути артеріальна гіпотензія, підвищена пітливість, запаморочення, нудота, біль голови, а також відчуття жару².

Дещо менша кількість DRPs ($n=22$; 11,5%) – це зауваження щодо перевищеної тривалості застосування ЛЗ. Прикметно, що у 95,5% випадків йшлося про некоректне приймання ентеросорбента атоксилу (кремнію діоксид). Відповідно до вимог належної клінічної практики, максимальна тривалість застосування цього ЛЗ при гепатитах не повинна перевищувати 10 днів², проте нами ідентифіковано випадки безперервного вживання вказаного ЛЗ протягом 15-25 днів. Разом із тим, 4 пацієнти приймали атоксил понад місяць (41, 44, 50 та 53 дні). Ще 1 зауваження цього розділу DRPs стосувалося перевищеного курсу ФТ розчином для ін'єкцій анальгін (метамізол натрію), максимальна тривалість застосування якого складає лише 3 дні², проте пацієнту було призначено на 5 днів.

Понад 6% зауважень – це DRPs, пов'язані з некоректним вибором розчинів-носіїв ЛЗ, причому переважно аскорбінової кислоти, яку згідно з ІМЗ, перед в/в введенням слід змішувати з 0,9% розчином натрію хлориду. Незважаючи на цю рекомендацію ІМЗ, у 9 випадках замість 0,9% розчину натрію хлориду застосовано 5% розчин глюкози, що, як уже зазначалося, може призвести до фармацевтичної взаємодії між ЛЗ (5% розчин аскорбінової кислоти) та розчином-носієм (5% розчин глюкози). Окрім вказаних DRPs рубрики «Неналежний вибір ЛЗ», нами виявлено ще 2 зауваження стосовно приймання ГКС дексаметазону. Цей ЛЗ призначався лише одному пацієнту з важким перебігом гострого ГВ, однак, для його в/в введення протягом доби застосовувалися різні розчини-носії. У одному випадку ГКС перед застосуванням змішували з розчином Рінгера (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + натрію гідрокарбонат), в іншому – з глюкозолем (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + глюкоза). Проте, в основному регламентуючому документі щодо застосування дексаметазону, тобто в ІМЗ², вказується лише 2 можливих носії – 5% розчин глюкози або 0,9% розчин натрію хлориду. Всі інші засоби використовувати з цією метою заборонено. Ще в 1 випадку невірно обрано розчинник для приготування розчину для в/в струменевого введення цефтріаксону: використано 0,9% розчин натрію хлориду замість води для ін'єкцій, попри чітку вказівку в ІМЗ цього ЛЗ: «Для в/в ін'єкції 0,5г ЛЗ слід розчинити в 5 мл, 1г – в 10 мл води для ін'єкцій; вводити в/в повільно протягом 2-4 хвилин»².

Близько 5% ідентифікованих DRPs – це проблеми, класифіковані нами як «Некоректний

спосіб застосування ЛЗ» і в усіх випадках стосувалися неправильного введення розчину для ін'єкцій но-шпи (дротаверин). Слід зазначити, що відповідно до вимог належної клінічної практики призначень ЛЗ², в/в введення вказаного ЛЗ не передбачає використання будь-якого розчину-носія. Разом із тим, 9 пацієнтам но-шпу вводили після попереднього змішування з 0,9% розчином натрію хлориду, 5% розчином глюкози або розчином Рінгера.

У ході дослідження також виявлено 3 DRPs, що належать до рубрики «Застосування протипоказаного ЛЗ». Зокрема відомо, що призначення калію хлориду заборонене, якщо пацієнт вже приймає засоби крові (альбумін)². Однак, 2 пацієнтам все ж призначався вказаний ЛЗ. В іншому випадку хворий із гострим ГВ та супутньою серцево-судинною патологією застосовував гіпотензивний ЛЗ каптопрес (каптоприл + гідрохлортіазид), попри те, що інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента протипоказані при захворюваннях печінки.

Аналогічна кількість DRPs ($n=3$) – це технічні проблеми, які стосувалися відсутності (1) вказівки щодо шляху введення розчинів для ін'єкцій тіотриазоліну та магнію сульфату, а також (2) розчинника та його кількості для приготування розчину для ін'єкцій цефтріаксону.

Найменша кількість зауважень ($n=1$) до ФТ гострого вірусного ГВ належить до рубрики DRPs «Недостатня тривалість ФТ». Йдеться про ЛЗ, що містить урсодезоксихолеву кислоту, яку слід приймати щонайменше кілька місяців², однак, хворому цей ЛЗ був призначений лише на 24 дні. Слід зазначити, що після виписки зі стаціонару пацієнт міг продовжити застосовувати урсодезоксихолеву кислоту амбулаторно, однак, у витязі з МКСХ жодних вказівок щодо необхідності подальшого приймання цього ЛЗ не було. Таким чином, вважаємо правомірним розгляд вказаної ситуації як окремої DRP.

На заключному етапі дослідження нами опрацьовано та сформовано рекомендації у форматі меседжів для колективної ФО, спрямовані на попередження розвитку типових DRPs при ФТ гострого вірусного ГВ, виявлених у ЛЛП (рис. 3).

Урахування цих зауважень (ФО) у майбутньому, на нашу думку, допоможе мінімізувати ризик виникнення схожих DRPs, а відтак, – підвищити раціональність та безпеку ФТ пацієнтів із діагностованим гострим вірусним ГВ.



Рис. 3. Основні шляхи попередження типових DRPs при ФТ гострого вірусного ГВ

Висновки:

1. Як засвідчили результати проведеного нами ретроспективного дослідження, пацієнтам із гострим вірусним ГВ в умовах реальної вітчизняної клінічної практики, призначають лише патогенетичну та/або симптоматичну ФТ, що загалом, відповідає сучасним науковим підходам до раціональної ФТ вказаного захворювання. Разом із тим, незважаючи на контрверсійність проблеми застосування протівірусних ЛЗ при гострому вірусному ГВ, вважаємо, що питання призначення цих ЛЗ все ж повинне розглядатись у кожному клінічному випадку зважаючи на стан пацієнта.
2. Результати порівняльної оцінки належної та реальної практики призначень ЛЗ пацієнтам із гострим вірусним ГВ засвідчили, що ФТ цього захворювання асоціюється з низкою DRPs, найбільшу частку серед яких складають потенційні ЛВ

(30,2%), проблеми недостатнього дозування ліків (27,6%) та одночасне застосування кількох ЛЗ аналогічного складу або до складу яких входять ті ж діючі речовини (14,6%). Вважаємо, що більшість системних DRPs можна уникнути дотримуючись вказівок щодо призначення ЛЗ, наведених у регламентуючих документах застосування ліків, перш за все, в ІМЗ ЛЗ.

3. За результатами проведеного дослідження, нами сформовано перелік базових рекомендацій (допоміжних меседжів ФО), спрямованих на підвищення раціональності та безпеки ФТ пацієнтів із гострим вірусним ГВ. Вважаємо, що їх використання у клінічній практиці сприятиме мінімізації ризику виникнення схожих DRPs у майбутньому, а відтак, – дозволить покращити якість життя пацієнтів, уникнути появи ускладнень ФТ, додаткових витрат на лікування тощо.

Література:

1. Вірусний гепатит В. Позиція ВООЗ. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2016. – 142 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
3. Клінічна фармакологія. У 2 томах / О.М. Біловола, О.Ф. Возіанов, І.К. Латогуза та ін.; За ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза, А.Я. Циганенка. – К.: Здоров'я, 2005. – Том I. – 608 с.
4. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 28.12.2002 р. №507. [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20021228_507.html

5. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. №354. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дітей. – 2016. – 44 с.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих. – 2016. – 37 с.
8. Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://medstat.gov.ua/ukr/about.html]
9. Cacoub P. Hepatitis B-related autoimmune manifestations / P. Cacoub, B. Terrier // Rheum Dis Clin North Am. – 2009. – № 35 (1). – P. 125-137.
10. Cochrane Database of Systematic Reviews [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews
11. Estimating acute viral hepatitis infections from nationally reported cases / Klevens R.M., Liu S., Roberts H. [et al.] // Am J Public Health. – 2014. – № 104 (3). – P. 482-487.
12. Hepatitis B. Fact sheet № 204, 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
13. Jindal A. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B / A. Jindal, M. Kumar, S.K. Sarin // Liver Int. – 2013. – V. 33, Suppl. 1. – P. 164-175.
14. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B / Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z. [et al.] // Liver Int. – 2011. – №31. – P. 499-506.
15. Lewis J.D. Hepatitis B in healthcare workers: transmission events and guidance for management / J.D Lewis, K.B Enfield, C.D Sifri // World J Hepatol. – 2015 – № 7(3). – P. 488-497.
16. Lok A.S. Chronic hepatitis B / A.S. Lok, B.J. McMahon // Hepatology. – 2007. – № 45. – P. 507-539.
17. MedLine/PubMed [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
18. Severe acute hepatitis B treated with entecavir / De Socio G.V., Sgrelli A., Tosti A. [et al.] // Med J Hematol Infect Dis. – 2011. – № 3(1) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103261/>
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.sign.ac.uk
20. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk>
21. The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) classification for drug related problems (revised 01-05-06 v5.01 (2006)) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pcne.org>

УДК 616.36-002.14/.17.615.035.8

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В: АНАЛИЗ РАЦИОНАЛЬНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

О.Ю. Городничая, А.Л. Федущак, А.Б. Зименковский

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации, г. Львов, Украина

Резюме: Проведено исследование по изучению рациональности и безопасности фармакотерапии (ФТ) 27-ми пациентов, госпитализированных в стационарное учреждение здравоохранения г. Львова по поводу острого вирусного гепатита В. Определено, что все пациенты с указанным заболеванием принимали только патогенетическую и/или симптоматическую ФТ. Результаты детализированной оценки медикаментозного лечения через идентификацию проблем, связанных с лекарственными средствами (ЛС) (drug-related problems, DRPs) засвидетельствовали, что на 1 пациента с острым гепатитом В приходится в среднем по $7,1 \pm 1,4$ DRPs. Всего в 27 схемах ФТ идентифицировано 192 DRPs, из них: 30,2% замечаний – это потенциальные лекарственные взаимодействия; 27,6% – случаи недостаточного дозирования ЛС; 14,6% – одновременное применение нескольких ЛС аналогичного состава или в состав которых входят те же действующие вещества; 11,5% – превышение продолжительности ФТ; 6,3% – некорректный выбор ЛС; 4,7% – неверный способ применения ЛС; 1,6% – применение противопоказанных ЛС; 1,6% – превышение дозирования ЛС; 1,6% – технические проблемы; 0,5% – недостаточная продолжительность ФТ. По результатам исследования сформирован перечень рекомендаций, направленных на повышение рациональности и безопасности ФТ пациентов с острым вирусным гепатитом В.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит В, проблемы, связанные с лекарственными средствами, рациональная фармакотерапия.

UDC 616.36-002.14/.17.615.035.8

ACUTE VIRAL HEPATITIS B: THE ANALYSIS OF RATIONALITY AND SAFETY OF PHARMACOTHERAPY IN HOSPITALS

O.Yu. Gorodnycha, A.L. Fedushchak, A.B. Zimenkovsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: The analysis of rationality and safety of pharmacotherapy in patients with acute viral hepatitis B (n=27) admitted to one of hospitals in Lviv was conducted. All patients with this disease received only pathogenetic and/or symptomatic pharmacotherapy. The detailed analysis through identification of drug-related problems (DRPs) revealed 7,1±1,4 DRPs per one patient. A total number of detected DRPs was 192, of them: 30,2% – potential drug-drug interactions; 27,6% – insufficient dosage of drugs; 14,6% – co-administration of medications with same active ingredients; 11,5% – excessive duration of treatment; 6,3% – incorrect drugs; 4,7% – incorrect route of drug administration; 1,6% – contraindicated use of drugs; 1,6% – excessive dosage of drugs; 1,6% – technical DRPs; 0,5% – insufficient duration of treatment. We formed recommendations for reducing DRPs associated with pharmacotherapy of hospitalized patients with acute viral hepatitis B.

Keywords: acute viral hepatitis B, drug-related problems, rational pharmacotherapy.

Надійшла до редакції 26.12.2016 р.

UDC 616.36-002.14/17.615.035.8

ACUTE VIRAL HEPATITIS B: THE ANALYSIS OF RATIONALITY AND SAFETY OF PHARMACOTHERAPY IN HOSPITALS

*O.Yu. Gorodnycha, A.L. Fedushchak, A.B. Zimenkovsky
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
e-mail: gor.oxana.27@gmail.com*

The aim of the research: to conduct the analysis and estimation of acute viral hepatitis B pharmacotherapy in hospitals through identification of drug-related problems (DRPs); to detect the typical inappropriate prescriptions of drugs and to form recommendations with elements of pharmaceutical care concerning some aspects of acute viral hepatitis B pharmacotherapy.

Materials and methods: the objects of study were: instructions for drug administration; medical and technological documents of acute viral hepatitis B management; results of clinical researches and clinical cases; Protocol Drug Order Forms (PDOFs) of 27 patients hospitalized to one hospital in Lviv during the first quarter of 2014. The analysis and estimation of acute viral hepatitis B pharmacotherapy were conducted through identification of DRPs according to the main headings of DRPs classification of Pharmaceutical Care Network Europe v.5.01. Methods applied: systemic approach, clinical-pharmaceutical, clinical-pharmacological and analytical. Statistical analysis was done using Statistica 10 Trial. No conflict of interests was declared in process of the research.

Results: The detailed analysis through identification of DRPs revealed 7,1±1,4 DRPs per one patient. A total number of detected DRPs was 192, of them: 30,2% – potential drug-drug interactions; 27,6% – insufficient dosage of drugs; 14,6% – co-administration of medications with same active ingredients; 11,5% – excessive duration of treatment; 6,3% – incorrect drugs; 4,7% – incorrect route of drug administration; 1,6% – contraindicated use of drugs; 1,6% – excessive dosage of drugs; 1,6% – technical DRPs; 0,5% – insufficient duration of treatment.

Conclusions:

1. The results of the study showed that all patients with acute hepatitis B received only pathogenetic and/or symptomatic pharmacotherapy which corresponds to modern scientific approaches to rational pharmacotherapy of this disease. At the same time, we believe that the issue of appointment of antiviral drugs should be considered in each clinical case despite controversy of its administration.
2. The results of the study proved that acute viral hepatitis B pharmacotherapy is associated with numerous DRPs, the most of which are potential drug-drug interactions (30,2%), insufficient dosage of drugs (27,6%) and co-administration of medications with same active ingredients (14,6%). In our opinion, that typical DRPs can be avoided by following recommendations of instructions for drug administration.
3. We formed recommendations from the present research which may be used for improving the quality and safety of pharmacotherapy of patients with acute viral hepatitis B.

References: ^[1] Viral hepatitis B. The position of WHO. Adapted clinical guideline based on evidence (2016), [in ukr.]; ^[2] The State medications lists [in ukr.], available at: <http://www.drlz.com.ua>; ^[3] Bilovol O.M., Lactohuz I.K., Tsyganenko A.Ya. (eds.) (2005), Clinical Pharmacology [in ukr.], Kyiv; ^[4] On approval of health care standards and quality indicators of medical care. Order of Ministry of Health care in Ukraine (№507, 28.12.2002), [in ukr.], available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20021228_507.html; ^[5] On approval of the Protocols for the diagnosis and treatment of infectious diseases in children. Order of Ministry of Health care in Ukraine (№354, 09/07/2004), [in ukr.], available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040709_354.html; ^[6] Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) health care. Viral hepatitis B in children (2016), [in ukr.]; ^[7] Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) health care. Viral hepatitis B in adult (2016), [in ukr.]; ^[8] Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine [in ukr.], available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/about.html>; ^[9] *Cacoub P.* Hepatitis B-related autoimmune manifestations / *P. Cacoub, B. Terrier // Rheum Dis Clin North Am.* – 2009. – № 35 (1). – P. 125-137; ^[10] Cochrane Database of Systematic Reviews [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews>; ^[12] Estimating acute viral hepatitis infections from nationally reported

ISSN 2070-3112

«Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація»

Место для ввода текста., №Место для ввода текста.

cases / *Klebens R.M., Liu S., Roberts H.* [et al.] // *Am J Public Health*. – 2014. – № 104 (3). – P. 482-487; ^[13] Hepatitis B. Fact sheet № 204, 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>; ^[14] *Jindal A.* Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B / *A. Jindal, M. Kumar, S.K. Sarin* // *Liver Int.* – 2013. – V. 33, Suppl. 1. – P. 164-175; ^[15] Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B / *Yu J.W., Sun L.J., Yan B.Z.* [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – №31. – P. 499-506; ^[16] *Lewis J.D.* Hepatitis B in healthcare workers: transmission events and guidance for management / *J.D Lewis, K.B Enfield, C.D Sifri* // *World J Hepatol.* – 2015 – № 7(3). – P. 488-497; ^[17] *Lok A.S.* Chronic hepatitis B / *A.S. Lok, B.J. McMahon* // *Hepatology*. – 2007. – № 45. – P. 507-539; ^[18] MedLine/PubMed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; ^[19] Severe acute hepatitis B treated with entecavir / *De Socio G.V., Sgrelli A., Tosti A.* [et al.] // *Med J Hematol Infect Dis.* – 2011. – № 3(1) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103261/>; ^[20] *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.sign.ac.uk/; ^[21] *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/>; ^[22] *The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) classification for drug related problems (revised 01-05-06 vrn) V5.01 (2006)* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pcne.org>

